

# Carcinoma invasivo da mama: do diagnóstico ao tratamento cirúrgico

Carlos Freire de Oliveira e Teresa Simões da Silva

## 1. INTRODUÇÃO

O cancro da mama é o cancro mais frequente que atinge a mulher e calcula-se que em 2008 corresponda a 23% de todos os cancros. Actualmente é o cancro com maior incidência, quer nos países desenvolvidos, quer nos países em desenvolvimento, e atinge cerca de 690.000 novos casos/ano. As taxas de incidência variam entre 19,3/100.000 mulheres na África Oriental e 89,9/100.000 mulheres na Europa Ocidental. A incidência é mais elevada (> 80/100.000) nas regiões desenvolvidas (com excepção do Japão) e mais baixa (<40/100.000) nas regiões menos desenvolvidas<sup>1</sup>.

As taxas de mortalidade por cancro da mama são bastante mais baixas do que

as da incidência, porque a sobrevivência é mais favorável nas regiões desenvolvidas. Variam entre 6-19/100.000 mulheres. Assim, o cancro da mama ocupa o quinto lugar entre as causas de morte mais frequentes por cancro, mas na mulher é a causa de morte mais frequente por cancro (280.000 mortes, 12,7% do total), quer nas regiões desenvolvidas quer em desenvolvimento<sup>1</sup>.

Na figura 1 está representada a incidência e a mortalidade por cancro da mama, nos diferentes continentes, estimada para 2008<sup>1</sup>.

## 2. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

No quadro 1 apresenta-se a classificação histológica do carcinoma invasivo da mama.

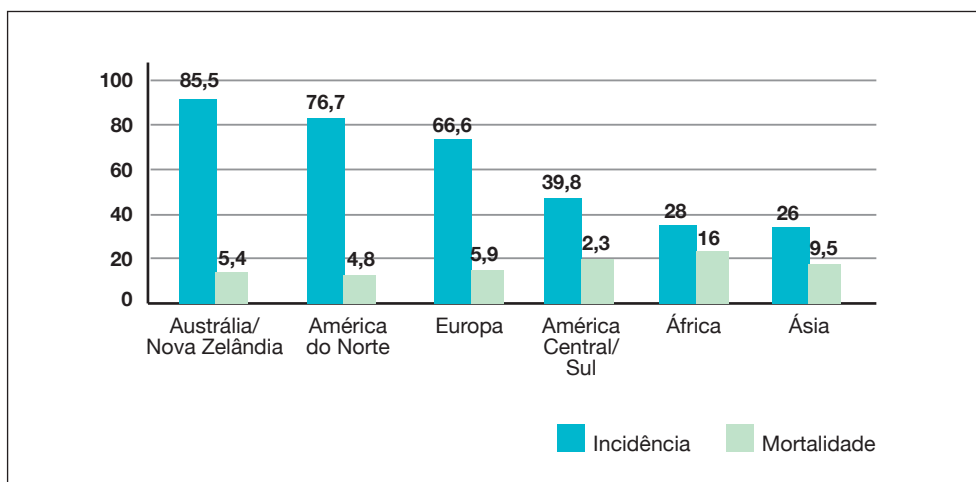


Figura 1. Incidência e mortalidade por cancro da mama estimada para 2008<sup>1</sup>.

### Quadro 1. Classificação histológica da OMS de 2003

- Carcinoma ductal invasivo sem outra especificação/NOS
  - Tipo misto
  - Carcinoma pleomórfico
  - Carcinoma com células gigantes do tipo osteoclasto
  - Carcinoma com características de coriocarcinoma
  - Carcinoma com características melanóticas
- Carcinoma lobular invasivo
- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribriforme invasivo
- Carcinoma medular
- Carcinoma mucinoso invasivo
- Carcinomas neuroendócrinos
- Carcinoma papilar invasivo
- Carcinoma micropapilar invasivo
- Carcinoma apócrino
- Carcinomas metaplásicos
  - Mistos epiteliais/mesenquimatosos
  - Carcinomas metaplásicos epiteliais puros
    - Carcinoma espinho-celular
    - Adenocarcinoma com metaplasia de células fusiformes
    - Carcinoma adenoescamoso
    - Carcinoma muco epidermóide
- Carcinoma rico em lípidos
- Carcinoma secretor
- Carcinoma oncocítico
- Carcinoma adenóide quístico
- Carcinoma de células acinares
- Carcinoma de células claras ricas em glicogênio
- Carcinoma sebáceo
- Carcinoma inflamatório
- Carcinoma papilar intra-quístico

*Adaptado*

#### 2.1. CARCINOMA DUCTAL INVASIVO – NOS

O carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (*not otherwise specified* [NOS]) é o grupo maior dos carcinomas invasivos da mama, (75-80% dos carcinomas invasivos), correspondendo a um grupo heterogêneo de tumores sem características histológicas específicas. Uma vez que é um diagnóstico

de exclusão, há grande variabilidade histológica quer relativamente ao padrão, quer às características citológicas (Fig. 2). Para uma neoplasia ser classificada como carcinoma ductal invasivo NOS tem de apresentar, em mais de 90% do seu volume, características que não permitam uma subcategorização; se o padrão NOS estiver presente em 10-49% do tumor, ele é classificado como misto.

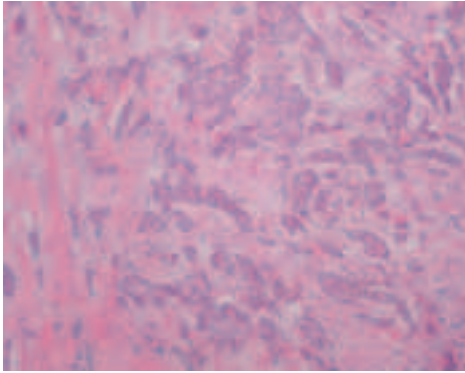


Figura 2. Carcinoma ductal invasivo com padrão sólido e pleomorfismo nuclear moderado. Coloração H & E, 200 x.

## 2.2. CARCINOMA LOBULAR INVASIVO

Apresenta-se geralmente associado a carcinoma lobular *in situ* e é constituído por células descoesas, dispersas ou dispostas num padrão típico em fila indiana num estroma fibroso, que foi inicialmente descrito por Foote e Stewart. Actualmente reconhecem-se também para além da forma clássica, outros padrões bastante menos frequentes: alveolar, sólido, tubulo-lobular e pleomórfico (Fig. 3). O diagnóstico da variante clássica requer a identificação de um padrão de crescimento em fila indiana e baixo grau cito-nuclear em pelo menos 70% do seu volume<sup>2</sup>.

Ocorre na mesma faixa etária que o carcinoma ductal invasivo (NOS), sendo a idade média de 57 anos. No entanto, foram relatadas diferenças na distribuição etária do tipo clássico e das suas variantes. As pacientes com carcinoma lobular invasivo clássico tendem a ser mais novas que aquelas com as formas variantes do carcinoma lobular invasivo<sup>3</sup>.

A frequência de carcinoma lobular invasivo varia de 2-15%, e esta variabilidade provavelmente reflecte variações nos critérios diagnósticos aplicados, nomeadamente em relação às variantes recentemente descritas. O carcinoma lobular invasivo está geralmente associado a perda de expressão da proteína de adesão cadherina-E, com aplicação diagnóstica, através da sua determinação por imunohistoquímica (IHQ). No entanto, a sua validade diagnóstica não é absoluta, uma vez que pode haver perda da expressão da cadherina-E no carcinoma ductal invasivo<sup>4</sup>.

Do ponto de vista clínico, o carcinoma lobular invasivo pode formar uma massa mal definida, difusa ou uma lesão nodular indistinguível do carcinoma ductal invasivo. Foi relatada uma elevada taxa de multicentricidade e bilateralidade que nem todos os estudos confirmaram<sup>5</sup>.

A variante pleomórfica caracteriza-se por exibir atipia celular marcada e pleomorfismo

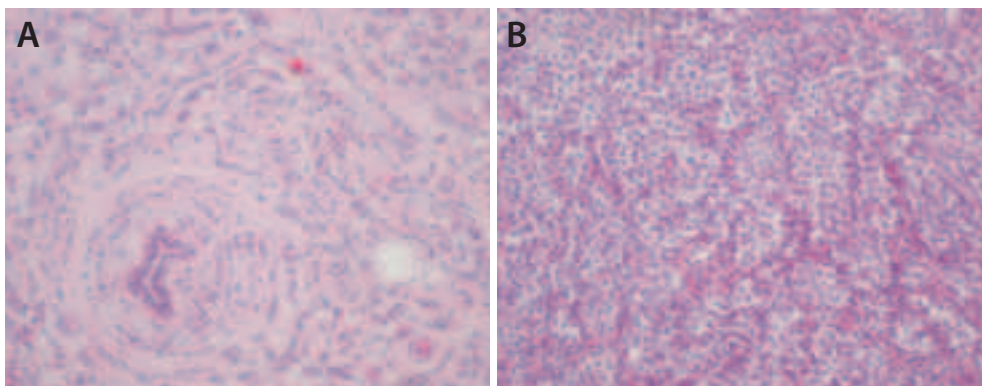


Figura 3. Carcinoma lobular invasivo com padrão clássico (A) e alveolar (B). Coloração H & E, 200 x.

nuclear. Pensa-se corresponder a um subtipo mais agressivo, e com maior frequência de amplificação do gene receptor 2 do factor de crescimento epidérmico humano (HER-2)<sup>5,6</sup>. Cerca de 70-95% dos carcinomas lobulares apresenta receptores de estrogénios positivos (ER+), uma taxa significativamente mais elevada do que a observada nos carcinomas ductais invasivos<sup>5</sup>. A variante pleomórfica será aquela onde esta expressão é mais reduzida. A graduação do carcinoma lobular invasivo varia de um grau I-III, sendo geralmente atribuído ao carcinoma lobular invasivo clássico um grau I e ao carcinoma lobular invasivo pleomórfico um grau II ou III<sup>2</sup>.

O padrão metastático dos carcinomas lobulares invasivos difere do carcinoma ductal invasivo. No primeiro, foram documentadas taxas mais elevadas de metastização óssea, gastrointestinal, meníngea e ovárica.

### 2.3. CARCINOMA TUBULAR

É uma neoplasia rara, constituindo 1-3% dos carcinomas da mama, sendo esta percentagem bastante mais elevada se se considerarem exclusivamente os casos detectados em programa de rastreio mamográfico, onde pode atingir os 19%<sup>7</sup>. Isto por que se trata de uma lesão geralmente pequena, não palpável, com um tamanho que varia entre os 2 mm e geralmente inferior a 1,5 cm. Tem um prognóstico excelente. Caracteriza-se por uma área central fibroesclerótica com pequenas estruturas tubulares dispersas arredondadas ou angulosas revestidas por camada única de células epiteliais com atipia ligeira (Fig. 4). Há geralmente associado um componente *in situ* de baixo grau nuclear. Está também descrita associação com atipia plana e carcinoma lobular *in situ*.

O carcinoma tubular é quase sempre positivo para os receptores de estrogénios e de progesterona e o c-erbB2 e receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR) são geralmente negativos.

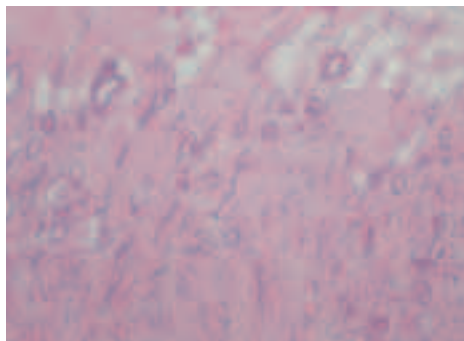


Figura 4. Carcinoma tubular invasivo. Coloração H & E, 200 x.

### 2.4. CARCINOMA CRIBRIFORME INVASIVO

É um tipo especial de carcinoma da mama intimamente relacionado com o carcinoma tubular invasivo, com o qual partilha um excelente prognóstico. É um tumor raro, correspondendo a menos de 1% dos casos, também mais frequentemente detectado em programa de rastreio. Caracteriza-se por um padrão cribriforme semelhante ao observado no carcinoma intraductal cribriforme, e é constituído por células geralmente com ligeiro pleomorfismo e raras figuras de mitose. É positivo para os receptores de estrogénios em 100% dos casos e para os receptores de progesterona em 69% dos casos<sup>5</sup>.

### 2.5. CARCINOMA MEDULAR

É um carcinoma muito bem circunscrito, com margens do tipo expansivo, constituído por células com atipia marcada dispostas em maciços volumosos, numa arquitectura sincicial em mais de 75% do tumor, sem evidência de estruturas glandulares ou tubulares, observando-se escasso estroma e um proeminente infiltrado linfoplasmocitário. As células são geralmente volumosas, com abundante citoplasma e núcleo vesicular com um ou mais nucléolos, sendo o pleomorfismo nuclear enquadrável num grau II ou III, com frequentes figuras de mitose. Geralmente não se observa um componente *in situ* associado,

e a sua presença pode ser um critério de exclusão deste diagnóstico. Há alguma variabilidade diagnóstica inter-observador, sobretudo no que diz respeito à aceitação de uma variante medular atípica<sup>5</sup>. A frequência de diagnóstico do carcinoma medular diminuiu de cerca de 7%, em estudos mais antigos, para menos de 1% em estudos mais recentes<sup>8</sup>.

Esta entidade é controversa, primeiro pela variabilidade na aplicação dos critérios diagnósticos e segundo pelo prognóstico, que na maioria dos casos é mais favorável que o carcinoma ductal invasivo com o mesmo grau histológico (grau III).

Os carcinomas medulares tipicamente são negativos para os receptores de estrogénios e de progesterona e têm uma baixa incidência de expressão de c-erbB2.

Uma grande percentagem de carcinomas medulares foi relatada em pacientes com mutação do BRCA1 e, menos frequentemente, em pacientes com mutação do BRCA2.

## 2.6. CARCINOMA MUCINOSO INVASIVO

Caracteriza-se pela proliferação de grupos geralmente pequenos de células neoplásicas relativamente monótonas no seio de abundante muco extracelular, frequentemente visível a olho nu. Apresentam-se geralmente como massas palpáveis, e mamograficamente traduzem-se por lesões lobuladas de limites bem definidos, podendo mimetizar um processo benigno. Variam em tamanho de 1 até mais de 20 cm, com uma média de 2,8 cm<sup>5</sup>. Por vezes, o carcinoma mucinoso invasivo apresenta áreas de carcinoma invasivo NOS, devendo, no entanto, ser classificado como mucinoso apenas quando apresenta as características próprias em mais de 90% do seu volume. Pode ser subdividido no tipo A (hipocelular) e no tipo B (hipercelular). Este último tem características histológicas que parcialmente se sobrepõem às dos carcinomas neuroendócrinos<sup>9</sup>.

Correspondem a cerca de 2% de todos os carcinomas da mama<sup>5</sup>. Ocorrem numa faixa etária ampla, sendo a média e a mediana li-

geiramente superiores à observada nos carcinomas ductais invasivos NOS, frequentemente acima dos 60 anos.

Geralmente o carcinoma mucinoso é positivo para os receptores de estrogénios (em 90%), sendo a positividade para os receptores de progesterona inferior a 70%. Habitualmente atribui-se um prognóstico relativamente bom ao carcinoma mucinoso invasivo, considerando-se apenas a sua forma pura.

## 2.7. CARCINOMAS NEUROENDÓCRINOS

Os carcinomas neuroendócrinos primitivos da mama exibem características morfológicas semelhantes aos tumores neuroendócrinos em geral, exprimindo marcadores de diferenciação neuroendócrina em mais de 50% da sua população celular. Não estão incluídas neste grupo as neoplasias com expressão neuroendócrina focal. A Organização Mundial de Saúde (OMS) descreve três subtipos histológicos: sólido, de pequenas células e de grandes células, sendo esta classificação actualmente questionada e o prognóstico controverso<sup>10</sup>. Constituem cerca de 1% dos carcinomas invasivos da mama.

## 2.8. CARCINOMA PAPILAR INVASIVO

O carcinoma papilar invasivo é um tumor raro, responsável por menos de 1% dos casos de carcinoma invasivo<sup>7</sup>, e que deve ser claramente distinguido do carcinoma papilar *in situ* com o qual muitas vezes co-existe. Pensa-se que ocorre mais frequentemente em mulheres mais idosas e caracteriza-se pela presença de estruturas papilares com eixos fibrovasculares. Raramente são entidades puras, observando-se frequentemente outros tipos de carcinoma associados, tais como carcinoma mucinoso, carcinoma ductal NOS e carcinoma cribriforme invasivo.

## 2.9. CARCINOMA MICROPAPILAR INVASIVO

O carcinoma micropapilar invasivo refere-se a uma variante rara de carcinoma invasivo em

que se formam maciços epiteliais de aspecto micropapilar sem ser evidente um eixo fibrovascular. Há marcada retracção em relação com o estroma envolvente, sugerindo erradamente que os maciços se situam dentro de espaços vasculares (Fig. 5). A confirmação histológica deste tipo específico de carcinoma da mama é feita através da confirmação da polaridade inversa dos núcleos por imunomarcagem com o anticorpo antigénio epitelial de membrana (EMA).

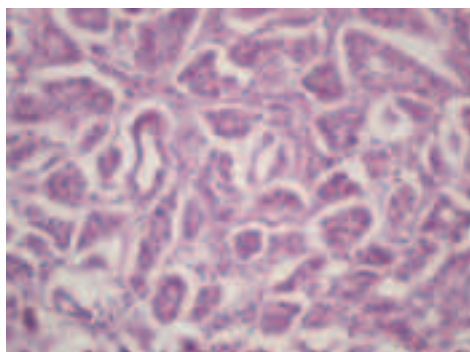


Figura 5. Carcinoma micropapilar invasivo. Coloração H & E, 200 x.

Estes tumores associam-se mais frequentemente a invasão tumoral linfovascular e a metastização axilar com extensão extracapsular, parecendo haver uma mais elevada taxa de recorrência locorregional, especialmente na axila e regiões supraclaviculares<sup>11</sup>.

## 2.10. CARCINOMA APÓCRINO

O carcinoma apócrino invasivo da mama corresponde a 0,3-4% de todos os carcinomas ductais invasivos e caracteriza-se por determinados aspectos citológicos e imunohistoquímicos, em mais de 90% das células tumorais. Do ponto de vista morfológico, as células têm geralmente citoplasma granular eosinofílico com núcleos globosos, quase sempre com nucléolos proeminentes,

hipercromáticos. Pode haver também numerosos pequenos vacúolos citoplasmáticos, conferindo um aspecto «espumoso» às células. Do ponto de vista imunohistoquímico são caracteristicamente positivos para receptores de androgénios, negativos para receptores de estrogénios e de progesterona. O prognóstico destes tumores é determinado maioritariamente pelos factores de prognóstico convencionais tais como grau, tamanho do tumor e *status* ganglionar<sup>3</sup>.

## 2.11. CARCINOMAS METAPLÁSICOS

O tecido glandular mamário é susceptível de sofrer alterações metaplásicas. Metaplasia escamosa é encontrada no epitélio glandular de neoplasias benignas da mama tais como papilomas e fibroadenomas. Pode também estar presente em quistos e no contexto de ginecomastia. Pode ser observada no epitélio dos ductos ou lóbulos, traduzindo alterações reparativas em local de biopsia prévia. Metaplasia heteróloga (condróide, adiposa ou óssea) é raramente encontrada no estroma de fibroadenomas.

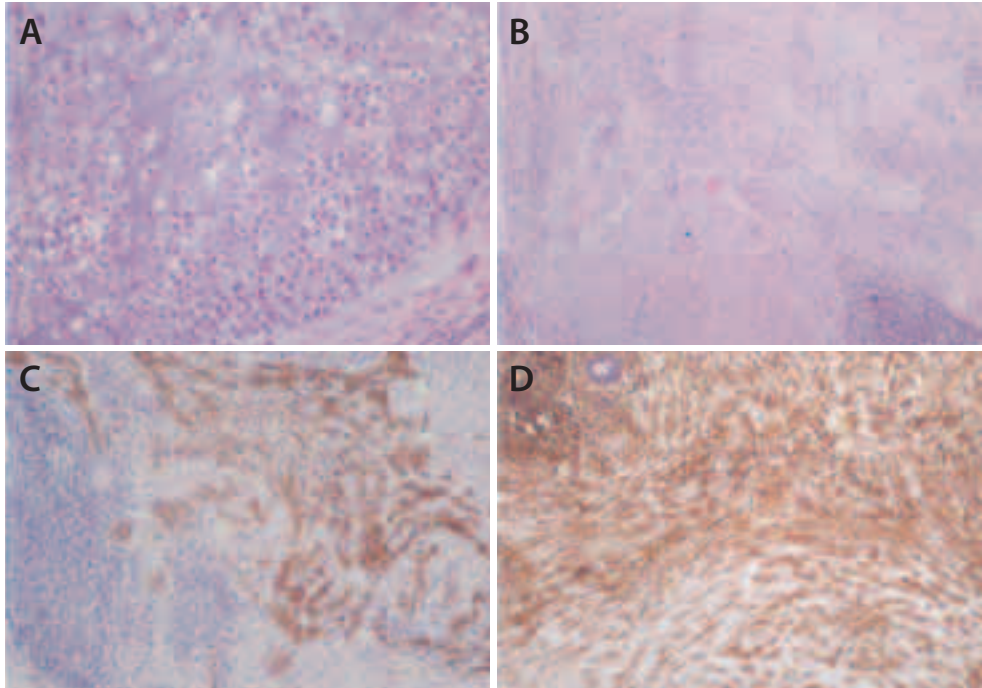
Nos carcinomas da mama a extensão da metaplasia varia desde focos microscópicos isolados num carcinoma invasivo NOS, até à substituição completa do epitélio glandular pelo fenótipo metaplásico.

Os carcinomas metaplásicos traduzem um grupo heterogéneo de neoplasias em que geralmente coexistem áreas de adenocarcinoma NOS com áreas de diferenciação que pode ser escamosa, de células fusiformes, ou mesenquimatosa. Neste último caso é geralmente condróide ou óssea (Fig. 6). A classificação destes tumores faz-se de acordo com a tabela anexa (Quadro 2)<sup>5</sup>.

Representam menos de 1% dos carcinomas mamários invasivos.

Do ponto de vista macroscópico estes tumores geralmente são bem delimitados, podendo desenvolver-se no contexto de quistos, particularmente nos casos em que há diferenciação epidermóide.





**Figura 6:** Carcinoma metaplásico formador de matriz condromixóide (A). Coloração H & E, 200 x. Carcinoma metaplásico de células fusiformes (B). Coloração H & E, 100 x. Co-expressão de citoqueratinas-Ac. MNF 116 (C) e de Ac vimentina (D), ampliação 100 x.

#### Quadro 2. Classificação dos Carcinomas Metaplásicos (OMS-2003)

- Epiteliais puros
  - Epidermóides
  - Adenocarcinoma com diferenciação de células fusiformes
  - Carcinomas adenoescamosos
- Mistos epiteliais e mesenquimatosos
  - Carcinoma com metaplasia condróide
  - Carcinoma com metaplasia óssea
  - Carcinossarcoma

O prognóstico dos carcinomas metaplásicos é de difícil estabelecimento devido à sua raridade. Pensa-se que têm um maior potencial biológico de malignidade que os carcinomas ductais invasivos e lobulares invasivos, e que os factores prognósticos mais importantes são a invasão cutânea, uma idade igual ou

inferior a 39 anos e a presença de diferenciação epidermóide em gânglios linfáticos<sup>12</sup>. A forma metaplásica de células fusiformes raramente envolve gânglios axilares<sup>7</sup>. Quase sempre são negativos para os receptores de estrogénios, receptores de progesterona e c-erbB2 (triplo negativo).

Uma referência especial para o carcinoma adenoescamoso que é extremamente raro. Pensa-se que esta forma de carcinoma metaplásico deve ser considerada de baixo grau, com excelente prognóstico, mas com capacidade metastática e de recorrência local se incompletamente excisado.

### 2.12. CARCINOMA INFLAMATÓRIO

Mais do que uma forma particular de carcinoma mamário, é uma forma de apresentação clinicamente distinta, que se pensa ser devida a obstrução linfática, associada à presença de neoplasia no tecido mamário subjacente. Do ponto de vista histológico observa-se geralmente invasão linfática tumoral na derme, sendo este facto só por si insuficiente para afirmar o diagnóstico. O carcinoma inflamatório é uma forma de carcinoma avançado da mama classificado como T4d (classificação TNM). Caracteriza-se por eritema difuso, edema, pele em «epicarpo de laranja», amolecimento, rubor e aumento do volume por vezes associado a uma massa palpável mal definida subjacente.

### 2.13. CARCINOMA PAPILAR INTRAQUÍSTICO

Embora caracterizada pela OMS como uma lesão localizada no interior de um ducto distendido e, como tal, ter-lhe sido atribuída

uma codificação ICD-O que a enquadra nos carcinomas *in situ*<sup>5</sup>, pensa-se hoje que o carcinoma papilar intraquístico representa na realidade um carcinoma invasivo com um padrão de crescimento papilar, e que a acumulação de líquido em redor cria o aspecto de uma massa fazendo protrusão para um quisto<sup>13</sup> (Fig. 7). Assim, foi sugerida a substituição do termo «intraquístico» por «encapsulado» ou «enquistado», reflectindo a forma de apresentação destas neoplasias<sup>13</sup>.

Independentemente da terminologia escolhida, apresenta um prognóstico especialmente favorável.

### 2.14. NEOPLASIAS MALIGNAS NÃO EPITELIAIS

São lesões raras, com graus variáveis de agressividade, podendo enquadrar-se em lesões mioepiteliais, lesões mesenquimatosas puras, das quais se destacam o tumor miofibroblástico inflamatório, o miofibroblastoma e a fibromatose/tumor desmóide, e lesões fibroepiteliais. Neste último grupo salienta-se o tumor filóide, cujos critérios de diagnóstico e classificação (tumor filóide benigno, *borderline* e maligno) já foram abordados no capítulo 35.

Os linfomas também podem ocasionalmente envolver a glândula mamária, devendo ser feito o diagnóstico diferencial entre linfoma primário *versus* metastático.

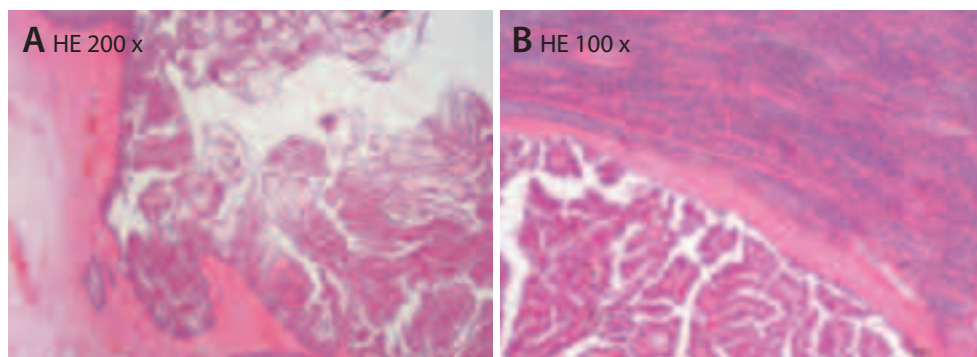


Figura 7. Carcinoma papilar intraquístico (A) com metástases ganglionares (B), reproduzindo o padrão «intraquístico» da neoplasia.



### 3. DIAGNÓSTICO

#### 3.1. NA PRESENÇA DE SINTOMATOLOGIA

O sintoma mais frequente é a presença de um nódulo mamário, que a doente detecta num determinado momento. Antes do impacto do rastreio do cancro da mama, com o recurso à mamografia, em cerca de 70% das doentes o cancro da mama manifestava-se pela presença de um nódulo palpável<sup>14</sup>. Esse nódulo habitualmente não é doloroso, mas pode ser acompanhado de dor, calor e rubor a nível da mama numa extensão maior ou menor. Quando essa situação ocorre é necessário proceder ao diagnóstico diferencial entre um processo infeccioso, um quisto benigno infectado ou, em situações menos frequentes, um carcinoma mamário de tipo inflamatório.

Outros sintomas que podem ser referenciados pela doente são a presença de um corrimento mamilar, habitualmente unilateral e sanguíneo, alterações da pele (edema – «pele de laranja», retracção cutânea e eritema), alterações do mamilo (invaginação unilateral, descamação, ulceração e rubor).

Também pode ser identificada pela doente a presença de uma adenopatia axilar, como primeiro sinal de um carcinoma da mama.

##### 3.1.1. EXAME FÍSICO

Antes da realização do exame físico das mamas é necessária a colheita de uma história clínica, tal como indicado no capítulo 35.

Em relação ao sintoma apresentado deve procurar-se indagar junto da doente qual o momento em que apareceu.

O exame físico das mamas é a primeira etapa para o estabelecimento de um diagnóstico e a solicitação de exames complementares. O exame físico inclui a inspecção das mamas e a sua palpação, como indicado no capítulo 35.

A inspecção deve ser feita inicialmente com a doente sentada e com os braços caídos

ao longo do tronco, posteriormente com a doente em pé e depois deitada em posição dorsal (posição supino).

Na inspecção das mamas pode observar-se assimetria e retracção cutânea resultante da presença de um tumor (Fig. 8). Também se devem considerar as alterações da forma, na ausência de cirurgia prévia. Os tumores superficiais podem determinar o aparecimento de uma protuberância no contorno da mama ou retracção da pele (Fig. 9). A retracção cutânea pode resultar da extensão directa do tumor à pele ou de fibrose. Os tumores profundos também podem provocar retracção, quando envolvem os ligamentos de Cooper. A retracção cutânea só é importante em termos prognósticos quando resulta da extensão directa do tumor à pele.



Figura 8. Inspeção das mamas: assimetria com retracção cutânea.



Figura 9. Inspeção das mamas: retracção cutânea perimamilar e retroareolar.

A pele das mamas e os mamilos devem ser inspeccionados e pesquisada a presença de edema da pele («pele de laranja»). O edema cutâneo pode ser localizado ou estender-se a grande parte da mama (carcinoma inflamatório da mama). O eritema cutâneo é outro sinal que deve ser pesquisado. No carcinoma inflamatório o eritema atinge toda a mama (Fig. 10) e diferencia-se de uma situação benigna pela ausência de aumento da sensibilidade e ausência de febre.



Figura 10. Inspeção das mamas: eritema cutâneo e edema («pele da laranja»), correspondendo a um carcinoma inflamatório.

A inspeção dos mamilos deve ter em consideração a assimetria, a retracção e alterações nas características da pele. A retracção unilateral pode ser um sinal de malignidade, e a presença de ulcerações e lesões eczematosas pode corresponder a uma doença de Paget (Fig. 11).

Na sequência, com os braços relaxados e caídos ao longo do tronco, devem inspecionar-se as mamas, pedindo à doente para levantar os braços, permitindo assim uma melhor observação dos quadrantes inferiores das mamas. A inspeção termina solicitando-se à doente para contrair os músculos peitorais, colocando as mãos nas ancas. Esta manobra permite evidenciar melhor as áreas de retracção.



Figura 11. Inspeção do mamilo: alterações eczematosas que correspondem a uma doença de Paget da mama.

O passo seguinte ao exame físico é a palpação dos gânglios regionais. Examinam-se as regiões ganglionares axilares e supraclaviculares com a doente de pé. A axila direita é examinada com a mão esquerda do médico e a axila esquerda com a mão direita. A doente deve flectir o braço e apoiá-lo no do médico, o que permite o relaxamento do músculo peitoral e melhor acesso à axila. Se se identificam adenopatias deve avaliar-se o seu tamanho, número, mobilidade e aderência entre si e/ou a outros planos. Quando os gânglios são pequenos (< 1 cm), de textura elástica e móveis, o que sucede com grande frequência, não devem ser encarados como suspeitos. Contudo, a presença de adenopatias supraclaviculares não é frequente e exige sempre uma avaliação complementar.

Após a avaliação ganglionar, deve proceder-se à palpação das mamas com a doente de pé como indicado no capítulo 35.

Finalmente, na presença de um corrimento mamilar deve ser referenciado se é espontâneo ou à compressão, se é numa só mama ou nas duas, se é uniporo ou multiporo e qual a sua coloração. No caso de corrimento uniporo, com a compressão da mama, deve ser identificado o quadrante de onde provém.

### 3.1.2. EXAMES IMAGIOLÓGICOS E BIÓPSIA MAMÁRIA

No caso de ter sido identificado um nódulo mamário clinicamente suspeito a doente deve ser submetida a uma mamografia complementada por uma ecografia (ECO) mamária. A sequência dos restantes procedimentos já foi referenciada no capítulo 35. A *core* biópsia permite um diagnóstico histopatológico e, desde que se justifique, é possível ainda a determinação de factores de prognóstico ou preditivos, como o grau histológico, a presença ou ausência de receptores hormonais de estrogénios e progesterona, a expressão do c-erbB2 e, eventualmente, do Ki67.

Quando o nódulo não tem tradução ecográfica mas é evidenciado na mamografia, como uma zona de distorção ou uma área com microcalcificações, está indicada a *core* biópsia orientada por estereotaxia (Fig. 12).



Figura 12. Biópsia da mama por estereotaxia.

Nas situações em que não há indicação para a *core* biópsia ou há divergência de resultados está indicada a biópsia excisional, se necessário orientada pela colocação prévia de um «arpão».

Nos tumores com invasão cutânea, com ou sem ulceração, pode a *core* biópsia ser substituída por uma biópsia incisional, que também está indicada, a nível da pele, no caso do carcinoma inflamatório da mama. A título excepcional, pode realizar-se uma biópsia excisional num nódulo palpável em que haja contra-indicação à biópsia orientada pela imagem. Contudo, destaca-se que deve ser sempre dada preferência à *core* biópsia guiada por imagem. No quadro 3 reproduzem-se os resultados de vários estudos que comprovam a eficácia da *core* biópsia<sup>15</sup>.

Outros sintomas que podem ser referenciados pela doente são o corrimento mamilar e alterações do mamilo. Na presença de um corrimento mamilar suspeito (uniporo, serohemático ou hemático) deve ser realizada uma galactografia bem como o exame citológico do corrimento, embora ambos os exames tenham uma taxa elevada de falsos negativos. Nestas circunstâncias deve proceder-se à excisão do galactóforo para um diagnóstico definitivo.

As alterações do mamilo, quer sejam ulcerações superficiais, quer sejam alterações eczematosas, obrigam à realização de uma biópsia incisional ou excisional, em função da extensão da lesão.

A presença de uma adenopatia axilar impõe a realização de uma ecografia (ECO) da axila complementada ou não com uma punção aspirativa para estudo citológico ou *core* biópsia do gânglio. A ECO axilar é aconselhável em todos os casos de imagens suspeitas de carcinoma da mama, quer existam ou não gânglios axilares palpáveis.

Nas situações em que a primeira manifestação da doença é uma metástase, óssea, visceral ou outra, de um suposto tumor mamário deve proceder-se à avaliação imagiológica da mama.

**Quadro 3.** Eficácia da *core* biopsia em comparação com a biopsia cirúrgica

Autor	Ano	N.º de doentes	N.º de cancros	Sensibilidade	Gauge da agulha	Orientação	Sem diagnóstico
Dowlatshahi K	1991	250	76	71%	20	Estereotaxia	8%
Parker SH	1991	102	23	96%	14	Estereotaxia	0%
Dronkers DJ	1992	53	45	91%	18	Estereotaxia	6%
Elvecrog EL	1993	100	35	100%	14	Estereotaxia	0%
Parker SH	1993	49	34	100%	14	ECO	0%
Gisvold JJ	1994	104	65	92%	14	Estereotaxia	<1%
Parker SH	1994	1363	910	98%	14	Estereotaxia/ ECO	0%
Meyer JE	1996	103	61	100%	14	Estereotaxia	1%
Brenner RJ	1996	230	140	96%	14	Estereotaxia	3%

Adaptado de Harris, et. al.<sup>15</sup>.

Desde a introdução da técnica de biopsia do gânglio sentinela (SLN) que se procura identificar as doentes que podem beneficiar desta metodologia, separando-as daquelas que têm indicação para esvaziamento axilar. O recurso à ECO da axila complementada, no caso de gânglios suspeitos, com a punção aspirativa com agulha fina, para estudo citológico, ou com a *core* biopsia do gânglio, revelou-se um método com sensibilidade elevada, bem como um elevado valor preditivo. É um procedimento aceitável, pouco dispendioso e praticamente sem complicações. Numa avaliação realizada pelos Serviços de Radiologia e de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), no período de Janeiro de 2001 a Dezembro de 2006, foram analisados os resultados de 258 doentes, nas quais a ECO axilar foi positiva ou duvidosa em 135. Este grupo, em seguida, foi submetido a uma punção aspirativa ganglionar, para estudo citológico, verificando-se uma sensibilidade de 72%, uma especificidade de 76%, um valor preditivo positivo de 77% e um valor preditivo negativo de 71%.

Assim, a ECO axilar seguida, nos casos suspeitos de metastização, de punção aspirativa ganglionar com agulha fina para estudo citológico permite excluir da técnica de biopsia do SLN as situações em que a citologia é positiva para células neoplásicas, procedendo-se nesses casos ao esvaziamento axilar.

A ressonância magnética (RM) tem progressivamente sido incluída no diagnóstico da patologia mamária, particularmente do cancro da mama<sup>16</sup>. Na última reunião de consenso da Sociedade Portuguesa de Senologia<sup>17</sup> foi aceite que, no momento actual, as indicações da RM são: a) em mulheres com risco familiar de cancro da mama a RM deve ser associada à mamografia e à ECO mamária no rastreio anual a que se devem submeter; b) em mulheres com menos de 35 anos, antes da cirurgia conservadora e no seguimento após esta cirurgia; c) no caso de uma adenopatia axilar positiva com tumor mamário oculto pelos métodos tradicionais; d) na avaliação mamária após cirurgia conservadora com margens positivas (excluem-se as

situações de microcalcificações); e) antes e depois da quimioterapia neo-adjuvante, se a cirurgia conservadora for um dos objectivos do tratamento. A RM pode ser complementada com uma *core* biopsia orientada e/ou com um *second look* ecográfico para guiar a biopsia.

Após o conhecimento do resultado do estudo histopatológico e com os dados do exame físico e dos exames imagiológicos deve proceder-se à avaliação da extensão da doença (*staging* ou estadiamento).

### 3.2. NA AUSÊNCIA DE SINTOMATOLOGIA

#### 3.2.1. EXAME FÍSICO

Com a divulgação da mamografia como método de rastreio ou de detecção precoce do cancro da mama é cada vez maior o número de mulheres que recorrem à consulta, sem qualquer sintomatologia, por apresentarem um exame imagiológico alterado: nódulo não palpável, microcalcificações ou distorção da estrutura da glândula mamária. Nestas circunstâncias o exame físico deve seguir os procedimentos e sequência descritos e habitualmente é um exame normal, não revelando alterações significativas, quer à inspecção, quer à palpação.

#### 3.2.2. EXAMES IMAGIOLÓGICOS E BIÓPSIA MAMÁRIA

No caso de existir uma lesão com tradução ecográfica deve proceder-se à *core* biopsia orientada pela ECO. Se a lesão só tiver tradução mamográfica, como sucede habitualmente com as microcalcificações, procede-se a uma *core* biopsia por estereotaxia. Nas situações em que o resultado desta biopsia é insatisfatório ou no caso de um pequeno agrupamento de microcalcificações deve proceder-se à excisão total da lesão com o recurso a um instrumento de biopsia assistida pelo vácuo e orientada,

como o «Mamotomo», ou à excisão cirúrgica orientada, com colocação prévia de um «arpão» na zona da lesão.

Face ao resultado do estudo histológico e à orientação terapêutica pode justificar-se a avaliação ecográfica da axila e/ou o recurso à RM.

A etapa subsequente é a do estadiamento da doença.

## 4. ESTADIAMENTO (STAGING)

O sistema de estadiamento adoptado para o cancro da mama é o proposto pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Neste sistema define-se o T (tumor), o N (situação ganglionar) e o M (metástases). Criam-se ainda os estádios, agrupando o TNM.

As definições para a classificação do tumor primário são as mesmas para a classificação clínica e para a classificação patológica. Se as medidas resultam do exame físico, devem usar-se as designações major (T1, T2, T3). Se as dimensões são obtidas de outra forma, como através da mamografia ou do exame histopatológico, usam-se os subgrupos (T1mic, T1a, T1b, T1c) precedidos do prefixo «p» do caso do estadiamento patológico. Os tumores devem ser medidos até uma aproximação de 1 mm de diâmetro (Quadro 4).

Em função dos estádios clínicos pode classificar-se o cancro da mama em «operável» e «não operável». No grupo das doentes com «carcinomas da mama operáveis» incluem-se as que apresentam tumores nos estádios I e II e T3N1 (estádio IIIA). Por outro lado, no grupo das doentes com «carcinomas da mama não operáveis» incluem-se as outras situações do estágio IIIA, bem como os estádios IIIB, IIIC, o carcinoma inflamatório e o estágio IV (estudos recentes, contudo, sugerem benefícios na sobrevivência de doentes com doença metastática submetidas a cirurgia do tumor primário<sup>18</sup>).

**Quadro 4. American Joint Committee on Cancer****TNM sistema de estadiamento para o cancro da mama****Tumor primário**

TX	O tumor primário não pode ser encontrado
T0	Não se evidencia o tumor primário
Tis	Carcinoma intraductal, carcinoma lobular <i>in situ</i> , doença de Paget do mamilo sem tumor invasivo no tecido mamário normal
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis (CLIS)	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
Tis(Paget)	Doença de Paget do mamilo sem tumor (Nota: a doença de Paget do mamilo associada a um tumor é classificada conforme o tamanho do tumor)
T1	Tumor não ultrapassa os 2,0 cm, na sua maior dimensão
T1mi	Microinvasão não superior a 0,1 cm na maior dimensão
T1a	Tumor maior do que 0,1 cm, mas não superior a 0,5 cm, na maior dimensão
T1b	Tumor maior do que 0,5 cm, mas não superior a 1,0 cm, na maior dimensão
T1c	Tumor maior do que 1,0 cm, mas não superior a 2,0 cm, na sua maior dimensão
T2	Tumor maior do que 2,0 cm, mas menor do que 5,0 cm, na sua maior dimensão
T3	Tumor maior do que 5 cm na sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão directa à parede* torácica ou à pele†, apenas de acordo com a descrição seguinte:
T4a	Extensão à parede torácica, não incluindo apenas a aderência/invasão do músculo peitoral
T4b	Edema (incluindo «pele de laranja»), ou ulceração da pele da mama, ou nódulos satélites da pele confinados à mesma mama, sem características de carcinoma inflamatório
T4c	Ambos T4a e T4b
T4d	Carcinoma inflamatório

**Gânglios regionais**

NX	Os gânglios regionais não podem ser avaliados (p. ex. foram previamente removidos)
N0	Ausência de metástases nos gânglios regionais
N1	Metástase em gânglio (s) axilar ipsilateral móvel, nos níveis I e II
N2	Metástase em gânglio (s) axilar ipsilateral, níveis I e II, fixo ou aderente, ou gânglio (s) da mama interna ipsilateral clinicamente evidenciado*, na ausência de evidência clínica de metástases ganglionares
N2a	Metástases em gânglios axilares ipsilaterais, níveis I e II, fixos (aderentes) entre si ou a outras estruturas
N2b	Metástases apenas clinicamente evidentes* em gânglios da mama interna ipsilateral e na ausência de metástases clinicamente evidentes nos gânglios axilares níveis I e II



<b>Gânglios regionais</b>	
N3	Metástase no gânglio (s) infraclavicular ipsilateral (axilar nível III) com ou sem envolvimento ganglionar axilar dos níveis I e II; ou evidência* clínica de gânglio (s) da mama interna ipsilateral na presença de metástases ganglionares axilares ipsilaterais, níveis I e II, clinicamente evidentes; ou metástases em gânglio (s) supraclavicular ipsilateral com ou sem envolvimento metastático de gânglio (s) axilar ou da mama interna ipsilateral
N3a	Metástase em gânglio (s) infraclavicular ipsilateral
N3b	Metástase em gânglio (s) da mama interna ipsilateral e em gânglio (s) axilar ipsilateral
N3c	Metástase em gânglio (s) supraclavicular ipsilateral
<b>Classificação patológica (pN)<sup>†</sup></b>	
pNX	Os gânglios regionais não podem ser avaliados (p. ex. não foram removidos ou foram removidos previamente)
pN0	Ausência de metástases nos gânglios regionais no estudo histopatológico. ITCs são definidos como grupo de células igual ou inferior a 0,2 mm, ou simples células tumorais, ou um grupo com menos de 200 células num único corte. ITCs podem ser detectadas por histologia convencional ou IHQ. Os gânglios contendo apenas ITCs são excluídos do número total de gânglios positivos, mas são incluídos no número total de gânglios avaliados.
pN0(i-)	Ausência de metástases no estudo histopatológico dos gânglios regionais e IHQ negativa
pN0(i+)	Células malignas nos gânglios regionais com uma dimensão igual ou inferior a 0,2 mm (detectadas por H&E ou IHQ, incluindo ITC)
pN0(mol-)	Ausência de metástases no estudo histopatológico dos gânglios regionais e estudo molecular (RT-PCR) negativo
pN0(mol+)	Ausência de metástases no estudo histopatológico dos gânglios regionais e estudo molecular (RT-PCR) positivo
pN1	Micrometástases ou metástases em 1-3 gânglios axilares, e/ou em gânglios da mama interna, com doença microscópica detectada na biópsia do SLN, mas não clinicamente aparente
pN1mi	Micrometástases (>0,2 mm e/ou >200 células, mas não >2,0 mm)
pN1a	Metástases em 1-3 gânglios axilares, sendo pelo menos uma metástase >2 mm
pN1b	Metástases nos gânglios da mama interna com micrometástases ou macrometástases detectadas na biópsia do SLN, mas não clinicamente aparente <sup>†</sup>
pN1c	Metástases em 1-3 gânglios axilares e em gânglios da mama interna com micrometástases ou macrometástases detectadas na biópsia do SLN, mas não clinicamente aparente <sup>‡</sup> .

<b>Classificação patológica (pN)<sup>†</sup></b>		
pN2		Metástases em 4-9 gânglios axilares, ou em gânglios da mama interna clinicamente aparentes <sup>‡</sup> na ausência de metástases nos gânglios axilares
	pN2a	Metástases em 4-9 gânglios axilares (pelo menos uma metástase deve ser superior a 2,0 mm)
	pN2b	Metástases clinicamente aparentes <sup>‡</sup> em gânglios da mama interna na ausência de metástases nos gânglios axilares
pN3		Metástases em 10 ou mais gânglios axilares, ou em gânglios infraclaviculares (axilar nível III), ou em gânglio (s) clinicamente aparente <sup>‡</sup> da mama interna ipsilateral na presença de um ou mais gânglios axilares positivos níveis I e II, ou em mais do que três gânglios axilares com micrometástases ou metástases detectadas na biópsia do SLN mas não clinicamente detectadas, ou em gânglios supraclaviculares ipsilaterais
	pN3a	Metástases em 10 ou mais gânglios axilares (pelo menos uma metástase > 2,0 mm); ou metástases em gânglios infraclaviculares (axilar nível III)
	pN3b	Metástases clinicamente aparentes <sup>§</sup> em gânglios da mama interna ipsilateral na presença de um ou mais gânglios axilares positivos; ou, em mais do que três gânglios axilares e gânglios na mama interna com micrometástases ou macrometástases detectadas pela biópsia do SLN, mas não clinicamente aparente <sup>¶</sup>
	pN3c	Metástases em gânglios supraclaviculares ipsilaterais
<b>Metástases à distância</b>		
M0		Ausência de metástases à distância
cM0(+)		Sem metástases clínica ou radiologicamente detectadas, mas depósitos moleculares ou células tumorais detectadas por microscopia no sangue circulante, medula óssea, ou outros tecidos não regionais, com dimensões iguais ou inferiores a 0,2 mm ou doentes sem sintomas ou sinais de metástases
M1		Metástases à distância
<b>Grupos de estadiamento da AJCC</b>		
<i>Estádio 0</i>		Tis, N0, M0
<i>Estádio I</i>	<i>Estádio IA</i>	T1**, N0, M0
	<i>Estádio IB</i>	T0, N1mi, M0 T1**, N1mi, M0
<i>Estádio II</i>	<i>Estádio IIA</i>	T0, N1, M0 T1**, N1, M0
		T2, N0, M0
	<i>Estádio IIB</i>	T2, N1, M0 T3, N0, M0
<i>Estádio III</i>	<i>Estádio IIIA</i>	T0, N2, M0 T1**, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0

### Grupos de estadiamento da AJCC

<i>Estádio IIIB</i>	T4, N0, M0
	T4, N1, M0
	T4, N2, M0
<i>Estádio IIIC<sup>†</sup></i>	Qualquer T, N3, M0
<i>Estádio IV</i>	Qualquer T, qualquer N, M1

\* Clinicamente aparente é definido como detectado por estudos de imagem (exclui-se a linfocintigrafia) ou pelo exame clínico ou por exame macroscópico patológico.

<sup>†</sup> Classificação baseada no esvaziamento ganglionar axilar com ou sem biopsia do SLN. Classificação baseada somente na biopsia do SLN sem subsequente esvaziamento axilar é designada (sn) para o SLN, p. ex. pN0(I+)(sn).

<sup>‡</sup> RT-PCR: reacção em cadeia da transcriptase-polimerase reversa.

<sup>§</sup> Clinicamente aparente é definida como detectada por estudos de imagem (exclui-se a linfocintigrafia) ou pelo exame clínico.

<sup>¶</sup> Não clinicamente aparente é definido como não detectado por estudos de imagem (exclui-se a linfocintigrafia) ou pelo exame clínico.

\*\*T1 inclui T1mic.

A avaliação de uma doente com carcinoma da mama «de novo» inicia-se pela avaliação da operabilidade em função da extensão da doença (estádios). Uma avaliação exaustiva para a detecção de metástases não está indicada nas doentes com tumores nos estádios I e II assintomáticos. No estágio I reporta-se 0,5% de incidência de metástases detectadas pelo cintigrama ósseo e 0,1% de incidência no RX do tórax. Para o estágio II estas percentagens são, respectivamente, 2,4 e 0,2%<sup>19</sup>. A detecção de metástases ocultas por tomografia de emissão de positrões - tomografia computadorizada (PET-CT) é também baixa, e o seu emprego de rotina não se justifica. Em doentes com cancro da mama no estágio III as metástases ocultas são mais frequentes, e recomenda-se o recurso aos exames complementares de estadiamento, incluindo PET-CT<sup>19</sup>.

As doentes com tumores T4 e aquelas que apresentam N2 não são candidatas a uma primeira abordagem cirúrgica e devem ser exaustivamente estadiadas.

## 5. TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico do cancro da mama acompanhou o desenvolvimento do conhecimento médico, ao longo dos séculos, e a partir do século XIX foi grandemente influenciado pelo aparecimento da patologia microscópica, para a qual contribuiu Lister JJ (1786-1869), e mais tarde Virchow R (1821--1902), que descreveu a patologia celular, estabelecendo que o cancro tinha uma origem celular, contrariando assim as clássicas teorias humorais hipocráticas e galénicas. Também, a introdução da anestesia geral em 1846, e as medidas anti-sépticas propostas por Lister JJ em 1867, vieram contribuir para uma melhoria considerável no tratamento cirúrgico do cancro da mama.

Nos últimos cem anos, em consequência da evolução do conhecimento médico no domínio da biologia do cancro, e dos desenvolvimentos das técnicas de diagnóstico e de tratamento, o tratamento local do cancro da mama sofreu alterações consideráveis.

### 5.1. PERÍODO ANTERIOR A W.S. HALSTED

Na Antiguidade, há mais de 5.000 anos, surgem descrições de casos de cancro da mama com mais frequência do que de outras neoplasias, o que sugere já uma alta incidência, dado que a esperança de vida não devia ultrapassar os 40 anos. Em papiros egípcios com cerca de 3.000 anos estão indicadas recomendações de não intervenção terapêutica para tumores mamários «duros» e «frios»,

ao passo que os com aspecto avermelhado e «quentes» (provavelmente abscessos) deveriam ser excisados<sup>20</sup>.

O desenvolvimento da anatomia com bases científicas, fundamentada na observação e na dissecação, veio contribuir para uma maior intervenção da cirurgia no tratamento do cancro da mama. O quadro 5 resume aqueles que mais se distinguiram nos séculos XVI-XIX na abordagem cirúrgica do cancro da mama<sup>21</sup>.

**Quadro 5.** Evolução da abordagem terapêutica do cancro da mama nos séculos XVI -XIX, antes da introdução da mastectomia radical por Halsted

1514-1564	Vesalius A	Excisão ampla do tumor com hemostase com ligadura dos vasos, em vez de cauterização
1510-1590	Paré A	Descreveu as adenopatias axilares
1595-1645	Scultetus J	Excisão da mama após tracção forte com correias que atravessavam a base da mama. Hemostase com ferro quente
1560-1624	von Hiden WF	Criou um instrumento com um anel em ferro que permitia a amputação e hemostase
1560-1634	de Houppeville G	Excisou além da mama o músculo grande peitoral
1560-1634	Severino A	Foi o primeiro a remover os gânglios axilares aumentados
1685-1773	Le Dran HF	Propôs que o cancro da mama tinha uma origem local e devia ser eliminado pela cirurgia
1674-1750	Petit JL	Propôs a excisão em bloco da mama, dos gânglios axilares palpáveis e de parte do músculo grande peitoral, aderente ao tumor
1683-1758	Heister L	Defendeu a mastectomia com excisão do músculo grande peitoral aderente e, se necessário, excisão de gânglios axilares
1735-1804	Peyrilhe B	Propôs a mastectomia com excisão do grande peitoral e dos gânglios axilares
1750-1825	Fearon H	Defendeu que uma cirurgia agressiva devia ser realizada em lesões pequenas, dado o seu prognóstico mais favorável
1799-1878	Syme J	Revelou cepticismo na possibilidade de curar o cancro da mama através da cirurgia
1814-1899	Paget J	Revelou cepticismo na possibilidade de curar o cancro da mama através da cirurgia. Descreveu o <i>scirrhous carcinoma</i> , com melhor prognóstico, se operado
1821-1902	Virchow R	Considerou as metástases axilares como uma barreira temporária à disseminação à distância.
1805-1882	Pancoasts J	Preconizou a excisão da mama em continuidade com os gânglios axilares atingidos

1821-1870	Moore CH	Considerou que o tumor recorria de acordo com uma disseminação centrífuga e preconizou a excisão total da mama, com uma margem extensa de pele e excisão de gânglios axilares
1838-1922	Kuster E	Defendeu o esvaziamento axilar de rotina
1830-1889	von Volkmann R	Preconizou a remoção da fásia do grande peitoral em simultâneo com a mama e o esvaziamento axilar
1860-1940	Heidenheim L	Descreveu metástases ganglionares entre a mama e o músculo grande peitoral e preconizou a sua remoção parcial

*Adaptado de Roses<sup>20</sup>.*

## 5.2. MASTECTOMIA RADICAL E MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA

Em 1891 Halsted WS (1852-1922), então professor de Cirurgia e Cirurgião Chefe do *Johns Hopkins Hospital*, propôs a remoção em bloco da mama e do músculo grande peitoral, com uma excisão ampla de pele e esvaziamento axilar. Esta intervenção passou a ser conhecida como «a mastectomia de Halsted» e foi influenciada pela técnica proposta por von Volkmann R e por outras de cirurgiões europeus, com quem contactou durante a sua estadia na Europa, entre 1878-1880. Halsted WS decidiu incluir a excisão do músculo grande peitoral porque em muitas situações este estaria microscopicamente invadido pelo tumor.

Em 1894, Halsted WS publicou os resultados das primeiras 50 doentes tratadas segundo a sua técnica, e verificou, aos 3 anos, uma taxa de recorrências locais de apenas 6%, ao passo que outras séries publicadas na segunda metade do século XIX referiam taxas que variavam entre 51-82%<sup>22</sup>. Em 1898, apresentou, na *American Surgical Association*, os resultados de 133 operações para tratamento do cancro da mama, que decorreram durante um período de 9 anos, registando então 9% de recorrências locais e 16% de recorrências regionais cervicais e da mamária interna<sup>20</sup>.

Nos anos subsequentes a mastectomia radical proposta por Halsted WS foi objecto

de modificações introduzidas por diversos cirurgiões. Meyer W(1858-1932) modificou a incisão «em lágrima» de Halsted WS por uma incisão diagonal e propôs além da excisão do grande peitoral também a do pequeno peitoral<sup>23</sup>. Margottini M (1898-1981) e Urban JÁ (1914-1991) alargaram a mastectomia radical de Halsted WS passando a incluir também o esvaziamento em bloco da cadeia ganglionar da mamária interna<sup>24,25</sup>. Dahl-Iversen E (1892-1978), para além da mastectomia radical de Halsted WS propôs, como procedimentos separados, a excisão dos gânglios da mamária interna e dos gânglios supraclaviculares homolaterais<sup>26</sup>. Wagensteen OH (1898-1981) desenvolveu a mastectomia «supra-radical», que combinava a mastectomia radical com a ressecção dos gânglios supraclaviculares, da mamária interna e do mediastino<sup>27</sup>.

Na primeira metade do século XX, o *gold standard* do tratamento cirúrgico do cancro da mama era a mastectomia radical de Halsted WS ou a mastectomia radical extensa de Urban JÁ. Estas intervenções foram praticadas em todo o mundo, e milhares de mulheres foram submetidas a este tipo de abordagem cirúrgica.

Apesar dos esforços para incluir na excisão cirúrgica as áreas de drenagem linfática, a partir de meados do século XX acumularam-se dados que apontavam no sentido de que a disseminação linfática poderia não ser a única responsável pela propagação à distância do tumor. Já os resultados apresentados por Halsted WS

aos 3 anos tinham demonstrado uma diminuição significativa da sobrevivência aos 5 e aos 10 anos. Por outro lado, o desenvolvimento da mamografia determinava diagnósticos mais precoces do cancro da mama e a possibilidade de se operarem doentes com tumores pequenos, diferentes das incluídas nas séries de Halsted WS, sem se verificar a extensão da neoplasia ao músculo grande peitoral. Acrescenta-se, ainda, que a radioterapia desenvolvida nas décadas de 1920 e 1930 veio contribuir para o controlo locorregional do cancro da mama.

As dúvidas quanto às vantagens de cirurgias muito agressivas como a mastectomia radical extensa, proposta por Urban JÁ, levou alguns grupos a desenvolverem estudos prospectivos aleatorizados. Meier P, et. al., da Universidade de Chicago, publicaram em 1989 os resultados, aos 10 anos, de um estudo randomizado que decorreu entre 1973-1982, em que as doentes com cancro da mama, nos estádios I e II, foram submetidas a mastectomia radical (Halsted WS) ou mastectomia radical extensa (Urban JÁ). A sobrevivência aos 10 anos foi idêntica em ambos os grupos, e apenas as doentes com tumores da região central da mama tiveram um benefício marginal no esvaziamento da mama interna. Os autores interromperam o estudo ao concluírem não haver vantagem no esvaziamento da mama interna nos tumores nos estádios I e II<sup>28</sup>. Estes dados confirmaram os publicados, em 1981, por Veronesi U, et. al.<sup>29</sup>.

Já, a partir da década de 1950, a mastectomia radical de Halsted WS começava a ter opositores que defendiam uma cirurgia menos agressiva. Em 1948, Patey DH (1889-1977) propôs a conservação do músculo grande peitoral, mantendo os restantes procedimentos da mastectomia radical de Halsted WS<sup>30</sup>. Muitos cirurgiões adoptaram esta modificação da mastectomia radical, e, em 1953, Williams U, et. al., reviram os resultados de uma série de 1.044 doentes com cancro da mama tratadas, no *St. Bartholomew's Hospital*, em Londres e concluíram não haver diferenças na sobrevivência aos 10 anos entre as doentes subme-

tidas a mastectomia radical e as submetidas a mastectomia radical modificada, ou mesmo a uma mastectomia total<sup>31</sup>. Madden JL foi um grande dinamizador da mastectomia radical modificada, preconizando uma redução significativa da pele excisada, prescindindo assim da necessidade de cobrir a ferida operatória com um retalho cutâneo, como sucedia com a mastectomia radical<sup>32</sup>.

A partir da década de 1970 a abordagem cirúrgica do cancro da mama sofreu uma modificação significativa, e o *gold standard* passou a ser a mastectomia radical modificada, preconizada por Patey DH e Madden JL, e a mastectomia radical de Halsted WS passou a ser empregue a título excepcional.

Nas figuras 13-16, adaptadas de Roses<sup>20</sup>, apresentam-se os principais tempos da mastectomia radical modificada, e que sumariamente são:

- Incisão apropriada em função da localização do tumor, permitindo a mastectomia total com incorporação do complexo areolo-mamilar e a eventual cicatriz de biopsia excisional.
- Dissecção do músculo grande peitoral, de toda a mama e da fáscia do grande peitoral. A dissecção inicia-se no bordo interno (esternal) da mama até ao bordo lateral externo do grande peitoral.

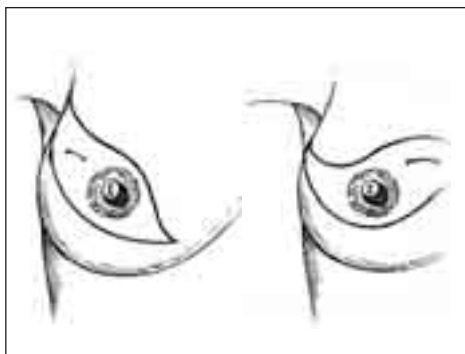


Figura 13. Incisões apropriadas para a mastectomia radical modificada, englobando o tumor, o complexo areolo-mamilar e a cicatriz de biopsia (adaptado de Roses<sup>20</sup>).



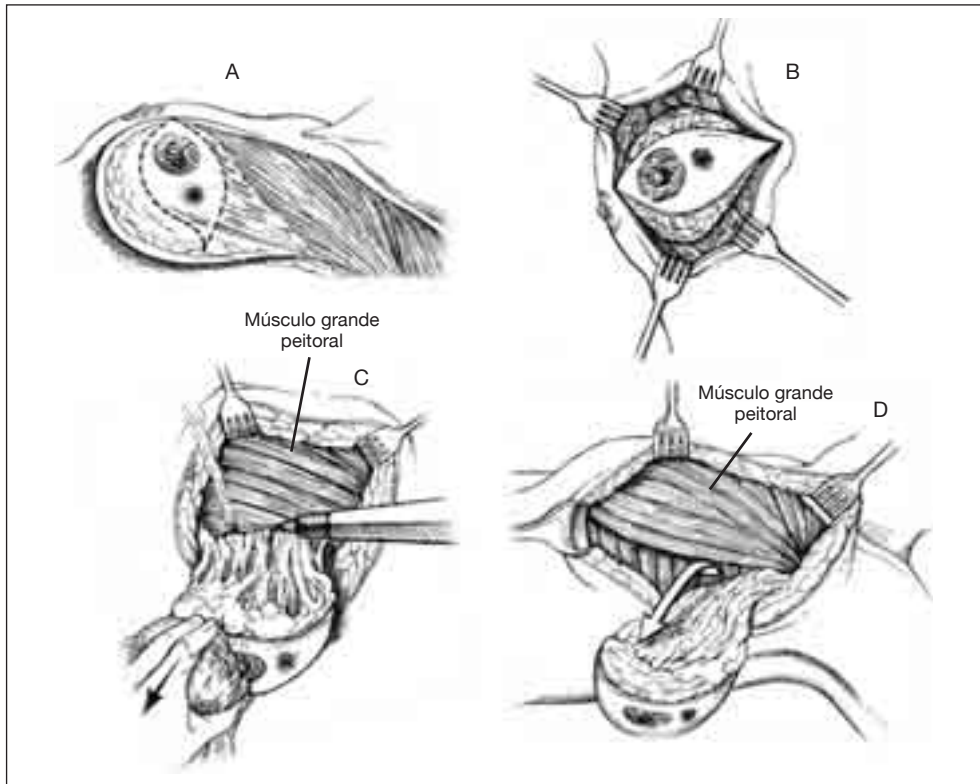


Figura 14. Mastectomia total. A e B: incisão e limites da glândula mamária a excisar. C: mama e fáscia do grande peitoral dissecados do músculo grande peitoral. D: dissecção completa até ao bordo lateral, ficando a peça em continuidade com a axila. (adaptado de *Roses*<sup>20</sup>).

- Após a mastectomia total a peça operatória fica em continuidade com o conteúdo axilar homolateral, procedendo-se seguidamente ao esvaziamento axilar, mantendo-se uma tracção lateral na mama dissecada.
- O esvaziamento inicia-se exercendo tracção nos músculos peitorais e abrindo a fáscia clavículo-peitoral, de modo a expor a anatomia cirúrgica da axila.
- Nestas circunstâncias é possível proceder ao esvaziamento ganglionar dos níveis I e II.
- Quando há gânglios suspeitos na avaliação pré-operatória e durante o esvaziamento se verifica que se estendem para o nível III, é necessário proceder ao esvaziamento ganglionar deste nível. Nestas circunstâncias o esvaziamento do nível III é facilitado se se proceder à secção do pequeno peitoral na sua inserção superior.
- Sobretudo no esvaziamento do nível III corre-se o risco, que deve ser evitado, de seccionar o nervo peitoral lateral e os vasos toracoacromiais e, por isso, a secção do pequeno peitoral deve ser só realizada em casos particulares.
- O esvaziamento axilar inicia-se no limite interno do nível III (pouco frequente em tumores operáveis) ou do nível II, e continua lateralmente, para o nível I, preservando-se o grande nervo torácico e sempre que possível o nervo intercostobraquial.

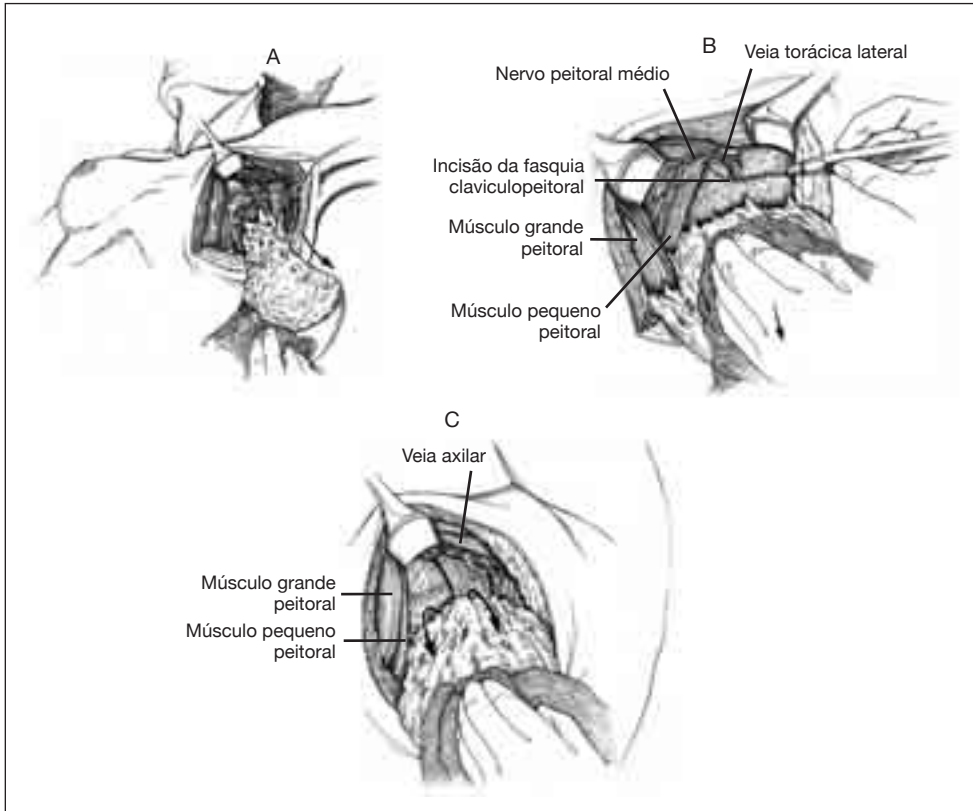


Figura 15. Esvaziamento axilar. A: tracção dos músculos peitorais. B: incisão da fáscia claviculopeitoral. C: esvaziamento axilar a partir do nível II. (adaptado de Roses<sup>20</sup>).

- A intervenção termina com a colocação de dois drenos de aspiração por vácuo, um na área da mastectomia total e o outro na loca axilar. Procede-se, de seguida, ao encerramento da ferida operatória.

### 5.3. CIRURGIA CONSERVADORA

Na década de 1970, a mastectomia radical e a mastectomia radical modificada, como *gold standard* do tratamento do cancro operável da mama, começaram a ser postas em causa, quando se reconheceu que os falhanços no tratamento do cancro da mama eram em regra devidos à disseminação sistémica de células neoplásicas antes do tratamento cirúrgico e não por este ser inadequado. Além

disso, os estudos randomizados prospectivos para avaliar o impacto do tratamento sistémico foram significativamente incrementados nessa altura com o objectivo de melhorar a sobrevivência das doentes de alto risco. Simultaneamente, a mesma metodologia de investigação clínica foi aplicada para avaliar os procedimentos cirúrgicos.

Três ensaios clínicos foram, nessa altura, de particular importância. Entre 1971-1974, 34 instituições americanas participaram no ensaio B-04 do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) e incluíram 1.765 mulheres com cancro operável da mama e axila clinicamente negativa (NO). As doentes foram randomizadas em três grupos: num submeteram-se a mastectomia radical, noutro

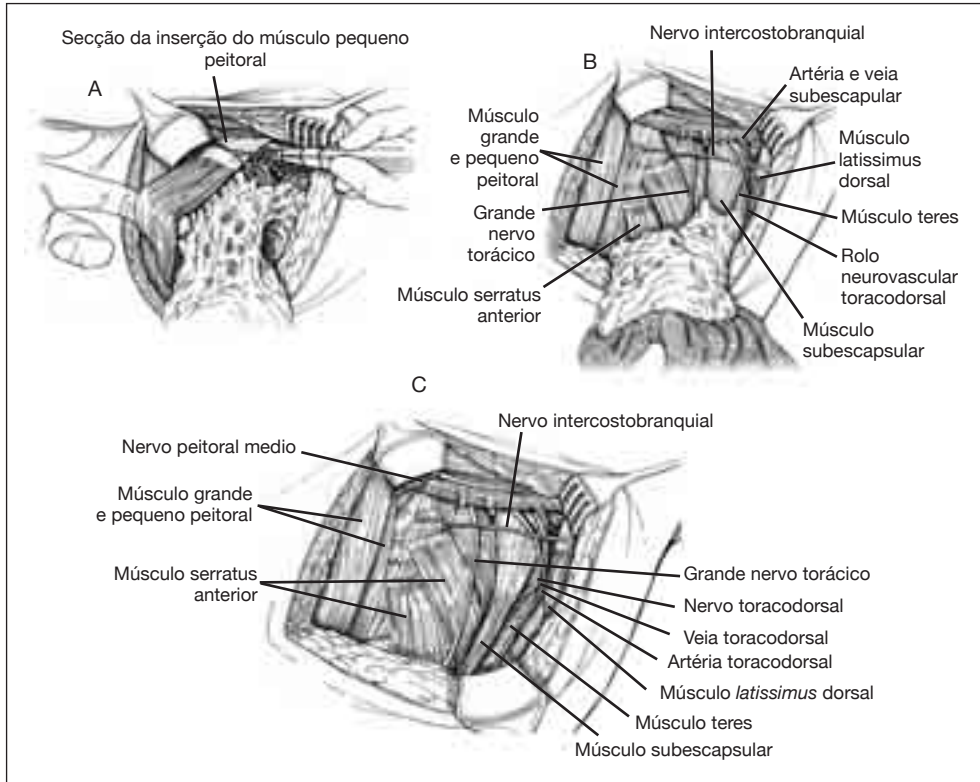


Figura 16. Esvaziamento axilar. A: secção da inserção do músculo pequeno peitoral para acesso ao nível III. B: dissecção de dentro para fora com preservação do grande nervo torácico, e se possível do nervo intercostobraquial. C: aspecto final do esvaziamento axilar. (adaptado de Roses<sup>29</sup>).

a mastectomia simples seguida de radioterapia da axila, e num terceiro grupo a mastectomia simples e esvaziamento axilar diferido no caso de surgirem adenopatias. Ao fim de 10 anos estes três grupos não apresentaram diferenças significativas na sobrevivência livre de doença e na sobrevivência global<sup>33</sup>. Estes resultados confirmaram-se aos 25 anos com uma sobrevivência livre de doença à distância semelhante<sup>34</sup>. Veronesi U, do *National Cancer Institute* (NCI) de Milão, incluiu 701 mulheres com cancro da mama, com o diâmetro igual ou inferior a 2 cm e axila clinicamente negativa (N0), num estudo randomizado com dois grupos: no grupo de controlo as mulheres foram submetidas a uma mastectomia radical modificada e no grupo de estudo a

quadrantectomia com esvaziamento axilar e radioterapia pós-operatória. Em 1981, publicaram os resultados ao fim de 7 anos e verificaram não existir diferenças significativas na sobrevivência livre de doença e na sobrevivência global<sup>35</sup>. Estes resultados foram confirmados ao fim de 20 anos<sup>36</sup>. Entre 1976-1984, no ensaio B-06 do NSABP, foram randomizadas 1.843 doentes com tumores até 4 cm de diâmetro e submetidas a mastectomia total ou a segmentectomia (lumpectomia) com ou sem radioterapia. A sobrevivência global foi idêntica nos três grupos, mas a sobrevivência livre de doença foi inferior no grupo submetido a lumpectomia *versus* o que fez lumpectomia e radioterapia<sup>37</sup>. Estes resultados confirmaram-se ao fim de 20 anos<sup>38</sup>.

O incremento da mamografia, permitindo o diagnóstico de pequenos tumores da mama, muitas vezes não palpáveis, e o êxito da radioterapia, no controlo de pequenos focos tumorais no tecido mamário remanescente, proporcionaram uma consolidação progressiva do tratamento conservador do cancro da mama.

O argumento apontado por alguns contra esta conduta conservadora fundamenta-se na multifocalidade de algumas neoplasias da mama. A multifocalidade consiste na presença de focos microscópicos do carcinoma, embolias linfáticas ou vasculares e carcinoma intraductal. Por sua vez, a multicentricidade resulta da presença de focos tumorais adicionais, afastados 3-4 cm do tumor primitivo, e separados deste por tecido glandular, aparentemente normal.

A multifocalidade do cancro da mama foi descrita no século XVIII por Hunter J. O desenvolvimento da histopatologia e da imagiologia têm permitido averiguar o impacto desta situação no tratamento conservador. Schwartz GF encontrou lesões multifocais em pelo menos 30% das peças de mastectomia<sup>39</sup>. Outros autores, como Morimoto T descreveram a presença de focos com células cancerosas no espaço de 2,6 cm a partir do tumor primitivo<sup>40</sup>, ou Fowble BL, que identificou tumor residual em 46% das doentes com doença multifocal grosseira<sup>41</sup>. Dawson PJ considera que a multifocalidade pode resultar de dois mecanismos: a) a propagação intramamária ocorre a partir de um foco único, e b) dois ou mais focos independentes desenvolvem-se simultaneamente na mama<sup>42</sup>. Teixeira MR considera que quando a propagação intramamária surge a partir de um tumor, os focos apresentam alterações citogenéticas semelhantes e há a tendência a estarem topograficamente próximos<sup>43</sup>. Papadimitriou CS afirmou que a expressão da Bcl-2 é superior nos tumores multifocais, e que esta expressão é independente da histologia do tumor, pelo que conclui que a proteína Bcl-2 desempenha um papel na multifocalidade dos carcinomas da mama<sup>44</sup>. Saarela AO refere que foi de 20,6% a presença

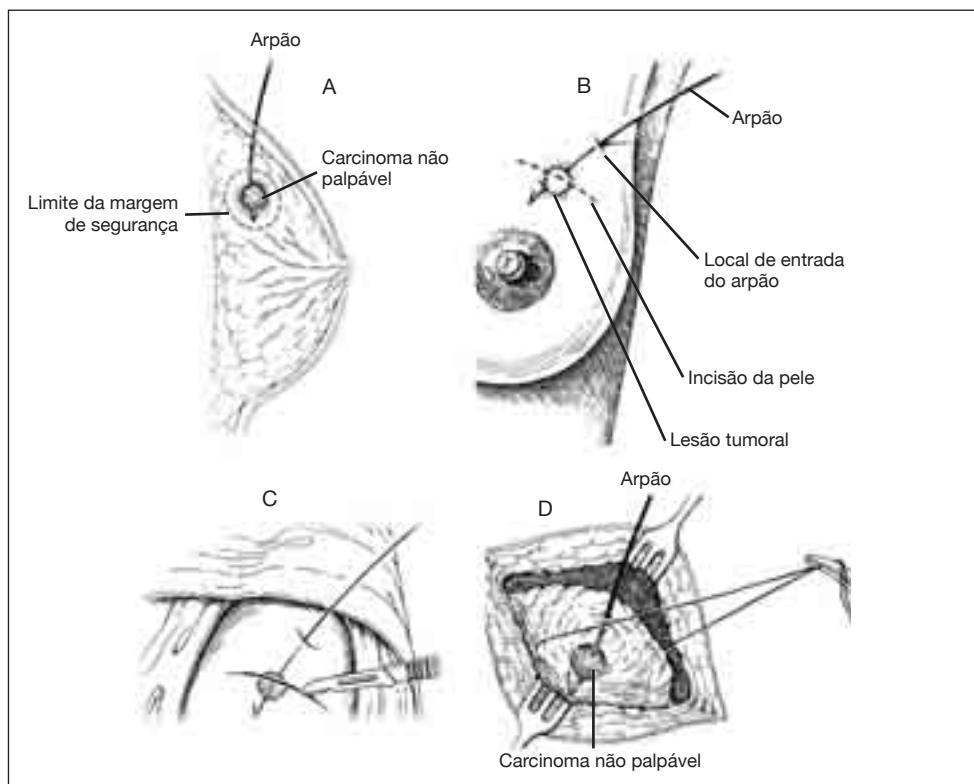
de cancro residual em peças de reexcisão, e que a multifocalidade foi o factor preditivo mais importante. Além disso, verificou que os tumores da mama não palpáveis foram mais frequentemente multifocais e tiveram uma maior taxa de doença residual, e, por outro lado, o *status* histológico e citológico das margens não esteve relacionado com o cancro residual nas peças de reexcisão<sup>45</sup>. Apesar destes factos, os estudos retrospectivos e os ensaios prospectivos permitem concluir, como veremos mais adiante, que a radioterapia é efectiva e capaz de controlar a maior parte destes focos tumorais ocultos.

As técnicas da cirurgia conservadora incluem, na maior parte dos casos, a tumorectomia e, nalgumas circunstâncias, a quadrantectomia. Ambas as técnicas são completadas ou não pelo esvaziamento axilar.

Nas figuras 17-19 apresentam-se, adaptados de Roses<sup>20</sup>, os principais tempos da tumorectomia, nas lesões não palpáveis e nas lesões palpáveis, acompanhada ou não do esvaziamento axilar.

Os principais tempos cirúrgicos são:

- Numa lesão não palpável, colocação de um «arpão», orientada por ECO ou este-reotaxia, e marcação na pele, com lápis dermatográfico, do local onde se encontra o arpão.
- Incisão da pele no local do tumor palpável ou no local marcado, indicando a posição do arpão.
- Excisão do tumor palpável com margem de segurança.
- No caso de uma lesão não palpável deve passar-se o fio do arpão para dentro da loca operatória e procede-se à excisão do tecido que envolve o arpão, com margem de segurança, descolando o tecido mamário do plano superficial.
- Após a excisão do tumor (com ou sem arpão) a peça operatória deve ser identificada com fios (p. ex. mediano, lateral e anterior) e observada pelo radiologista e/ou pelo patologista para avaliação da presença da lesão na peça operatória e



**Figura 17.** Tumorectomia. A: localização de carcinoma não palpável com arpão. B e C: incisão da pele no local do arpão ou do tumor palpável. D: excisão do tumor palpável ou da lesão não palpável com margem de segurança (adaptado de *Roses*<sup>20</sup>).



**Figura 18.** Orientação da peça operatória com fios de sutura (adaptado de *Roses*<sup>20</sup>).

de margem de segurança. Esta margem consegue-se passando um fio pelo local do tumor e que se tracciona, facilitando a disseccção.

- Na sequência colocam-se cliques na loca operatória, para permitirem a identificação do local da excisão, facilitando assim a cirurgia de reexcisão posterior e/ou a marcação dos campos para radioterapia.
- Procede-se ao encerramento da loca, por planos, evitando-se a retracção e deformação da glândula (pode haver necessidade de recorrer a técnicas de cirurgia oncológica). Pode ser deixado um dreno na loca operatória.
- No caso de se justificar o esvaziamento axilar procede-se a uma segunda incisão

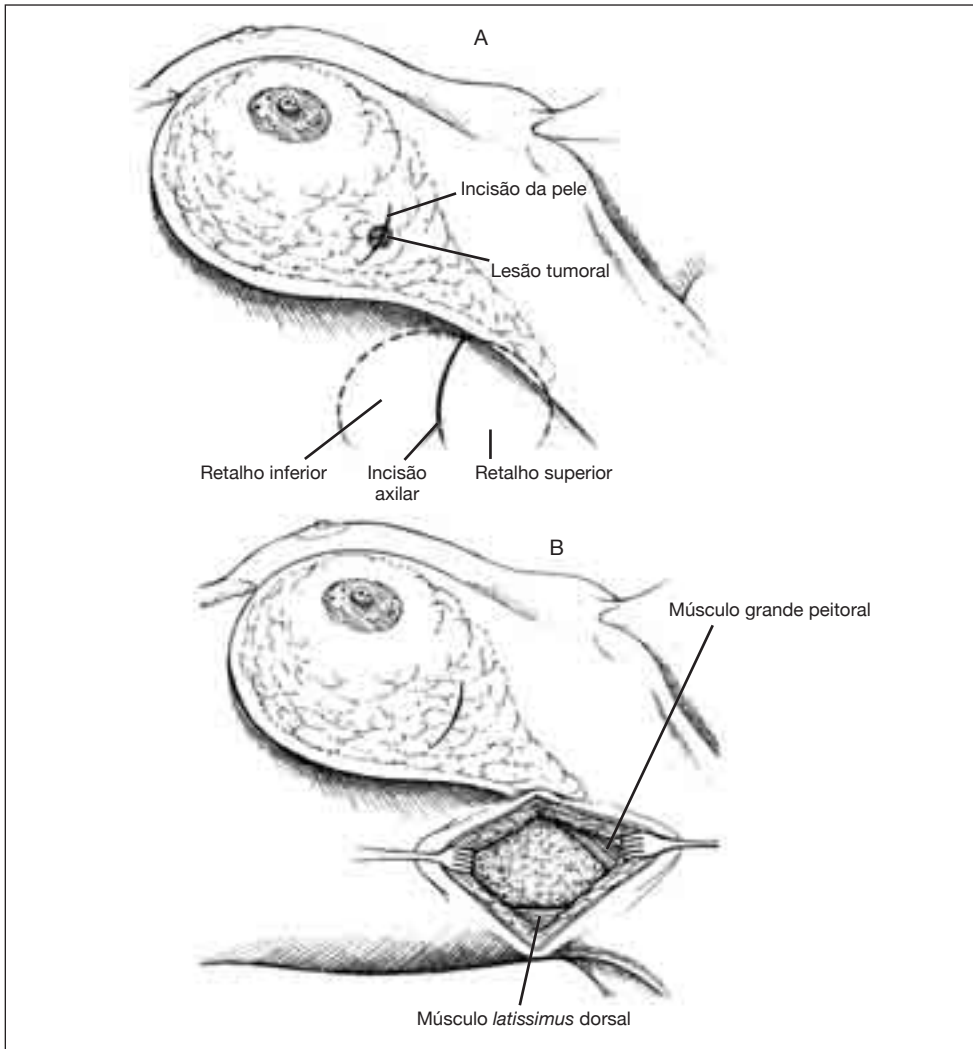


Figura 19. Tumorectomia com esvaziamento axilar (adaptado de Roses<sup>20</sup>).

na porção média da axila. Nalguns casos a incisão da tumorectomia pode permitir o acesso à axila para esvaziamento.

- Procedese à retracção superior e inferior dos bordos da ferida operatória axilar e, após identificação do bordo externo do músculo grande peitoral, este é traccionado para permitir o acesso à axila. A sequência do esvaziamento ganglionar é idêntica ao que se descreveu para a mastectomia radical modificada.

### 5.3.1. SOBREVIVÊNCIA GLOBAL

Esta mudança de atitude cirúrgica, colocando em causa o dogma Halstediano, levou ao desenvolvimento de vários ensaios prospectivos e randomizados que compararam a mastectomia à cirurgia conservadora seguida de radioterapia. Todos estes ensaios mostraram uma sobrevivência a longo prazo idêntica nas duas técnicas cirúrgicas empregues, como se pode verificar no quadro 6.



**Quadro 6.** Ensaios prospectivos randomizados comparando a sobrevivência global entre o tratamento conservador e a mastectomia nos estádios iniciais do cancro da mama

Ensaio	Anos	F-UP anos	N.º D	Est	Cirurgia Conservadora	Sobrev. global	
						CC + RT (%)	Mast (%)
I. Gustave-Roussy <sup>46</sup>	1972-1984	15	179	1	Margem 2 cm	73	65
Milão <sup>35,36</sup>	1973-1980	20	701	1	Quadrantectomia	42	41
NSABP B-06 <sup>37,38</sup>	1976-1984	20	1.219	1, 2	Lumpectomia	46	47
NCI <sup>47,48</sup>	1979-1987	18	237	1, 2	Excisão ampla	59	58
EORTC <sup>49,50</sup>	1980-1986	10	874	1, 2	Margem 1 cm	65	66
Dinamarca <sup>51</sup>	1983-1989	6	904	1, 2, 3	Excisão ampla	79	82

F-UP: *follow-up*; D: doentes; Est: estádio; Sobrev: sobrevivência; CC: cirurgia conservadora; RT: radioterapia; Mast: mastectomia.

Apesar dos resultados destes ensaios, quer nos EUA, quer na Europa, a mastectomia radical modificada continua a ser empregue numa percentagem elevada de mulheres, porque algumas apresentam contra-indicações à terapêutica conservadora, outras preferem a mastectomia e ainda nalguns casos a selecção feita pelo médico é inapropriada. Apesar de tudo, a evolução vai no sentido de o *gold standard* do tratamento do cancro da mama nos estádios iniciais ser a cirurgia conservadora associada à radio-terapia, ficando a mastectomia radical modificada reservada para os casos em que o tratamento conservador está contra-indicado ou a mulher manifesta preferência pela mastectomia.

Em Portugal, no período compreendido entre 1985-2000, a percentagem de mastectomias baixou 87% (1985) para 58% (2000), de acordo com um inquérito dirigido à maior parte dos hospitais onde é tratado o cancro da mama e referente aos carcinomas *in situ* e aos carcinomas invasivos nos estádios I e II. Verificou-se ainda que no mesmo período a cirurgia conservadora passou de 30% (1985) para 42% (2000), nos hospitais universitários e centros de oncologia, e de 16

para 36%, nos hospitais com menor casuística<sup>52</sup>. Nos EUA, no período compreendido entre 1983-1990, de acordo com o *1991 National Survey*, a cirurgia conservadora cifrou-se em 19% nos carcinomas *in situ* e nos estádios I e II<sup>53</sup>.

Temple WJ, et. al. publicaram os resultados de uma análise prospectiva sobre as preferências para o tratamento conservador *versus* mastectomia, e concluíram que quer a doente quer o cirurgião são factores importantes na escolha do tratamento, bem como há uma discrepância entre a escolha pela mulher, a informação que lhe é transmitida e a participação da mulher na escolha do tratamento. Concluíram, ainda, que as mulheres desejam receber mais informação antes da decisão<sup>54</sup>.

### 5.3.2. RECORRÊNCIA LOCAL

Tem sido dado algum relevo às recorrências locais após a cirurgia conservadora. No quadro 7 apresentam-se os resultados dos seis estudos prospectivos randomizados.

Como se pode verificar, o controlo local é muito satisfatório e a taxa de recorrências aumenta com o passar dos anos. Global-

**Quadro 7.** Ensaios prospectivos randomizados comparando as recorrências locais entre o tratamento conservador e a mastectomia nos estádios iniciais do cancro da mama

Ensaio	F-UP anos	N.º D	Est.	RT boost Gy	CC	Recorrências locais	
						CC + RT (%)	Mast (%)
I. Gustave-Roussy <sup>46</sup>	15	179	1	15	Margem 2 cm	9	14
Milão <sup>35,36</sup>	20	701	1	10	Quadrantectomia	9	2
NSABP B-06 <sup>37,38</sup>	20	1.219	1, 2	0	Lumpectomia	14	10
NCI <sup>47,48</sup>	18	237	1, 2	15-20	Excisão ampla	22	6
EORTC <sup>49,50</sup>	10	874	1, 2	25	Margem 1 cm	20	12
Dinamarca <sup>51</sup>	6	904	1, 2, 3	10-25	Excisão ampla	3	4

F-UP: *follow-up*; D: doentes; Est: estágio; CC: cirurgia conservadora; RT: radioterapia; Mast: mastectomia.

mente pode afirmar-se que, nestes ensaios, a longo prazo (10-20 anos), a taxa de recorrências locais, após tratamento conservador, variou entre os 9%-22%. Por outro lado, essa mesma taxa oscilou entre os 2%-14% nas mulheres submetidas a mastectomia. Acrescente-se que esta diferença, na taxa de recorrências, entre o tratamento conservador e a mastectomia, não influenciou a sobrevivência a longo prazo (Quadro 6), requerendo, contudo, uma vigilância clínica prolongada. Kurtz J, et. al. referem uma incidência de recorrências na mama tratada de 7% aos 5 anos, 14% aos 10 anos e 20% aos 20<sup>55</sup>. Estes resultados estão em contraste com as recidivas após mastectomia que ocorrem em grande maioria nos primeiros 3 anos. Van der Sangen MJC relata que o prognóstico das doentes em que a recorrência local apareceu mais de 5 anos após o tratamento conservador é melhor do que naquelas em que a recorrência local apareceu nos primeiros 5 anos. Observou uma diferença significativa ( $p = 0,007$ ) em relação à sobrevivência livre de doença à distância entre os dois grupos considerados<sup>56</sup>.

Muitos investigadores classificam as recorrências como: recorrências verdadeiras (na

área do *boost*), recorrências marginais (adjacentes à área do *boost*) e outras recorrências (em qualquer zona da mama, na pele ou recorrências difusas englobando grande parte da mama)<sup>57</sup>. Veronesi U verificou que o tempo médio para as verdadeiras recorrências foi de 99 meses, contra 119 meses para as outras localizações das recorrências. Neste estudo, com um seguimento de 20 anos, observou que o risco para qualquer tipo de recorrência na mama tratada foi de 0,63/100 mulheres/ano em comparação com 0,66 para o cancro da mama contralateral<sup>36</sup>. Estes dados sugerem que, embora a radioterapia seja efectiva no controlo da multifocalidade e multicentricidade tumoral subclínica, não é suficiente para prevenir o aparecimento de novos cancros<sup>57</sup>.

#### Factores de risco para a recorrência local

No quadro 8 agrupam-se os principais factores de risco para recorrência local após tratamento conservador.

No ensaio de Milão, a sobrevivência foi semelhante depois do tratamento conservador *versus* mastectomia nas doentes com menos de 45 anos<sup>58</sup>. No seguimento aos 20 anos, as recorrências locais nas doentes sub-

metidas a tratamento conservador foram superiores nas doentes mais jovens, quando comparadas com o grupo com idade idêntica, submetido a mastectomia, mas as recorrências tardias do tumor da mama ipsilateral tiveram uma taxa de incidência idêntica à do cancro da mama contralateral<sup>36</sup>.

Uma análise feita aos dados de três ensaios randomizados da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (10801, 10854 e 10902), com um total de 3602 doentes, permitiu verificar um risco de recorrência local isolada de 1,6 para o grupo de mulheres entre os 35-50 anos e de 2,34 para as com uma idade inferior ou igual a 35 anos. A avaliação destes dados permitiu concluir que a idade jovem e o tratamento conservador são ambos factores de risco independentes para recorrência locoregional isolada. Por outro lado, as recorrências locais isoladas são potencialmente curáveis, o que exige um diagnóstico precoce da recorrência através de uma monitorização apertada das doentes jovens<sup>59</sup>.

É conhecida a susceptibilidade hereditária para cancro da mama, do ovário e outros cancros em indivíduos com mutações do BRCA1 e BRCA2. Num estudo publicado por Pierce LJ, et. al., os autores compararam 160 mulheres com cancro da mama e

portadoras de mutações do BRCA1/BRCA2 a 445 mulheres com cancro da mama esporádico, e concluíram que o risco aos 10 anos de recorrência mamária nas mulheres, portadoras de mutações do BRCA1/BRCA2, submetidas a tratamento conservador e castração cirúrgica, foi idêntico ao das mulheres com tumores esporádicos. A incidência de cancro da mama contralateral foi significativamente superior nas portadoras de mutações do BRCA1/BRCA2, mas sofreu uma redução quando estas mulheres foram submetidas a tratamento com tamoxifeno<sup>60</sup>. Face à incidência elevada de cancro da mama contralateral em mulheres portadoras de mutações do BRCA1/BRCA2, a decisão terapêutica deverá ter em conta a mastectomia bilateral, sobretudo nas mulheres jovens e com cancro inicial<sup>61</sup>.

Quanto aos factores patológicos como o tamanho do tumor, o tipo histológico, o grau, a invasão vascular ou linfática, a presença de carcinoma ductal *in situ*, associado ao tumor invasivo e a invasão ganglionar não são factores de prognóstico para recorrência local. Apenas a presença de um componente intracanalicular extenso (EIC) e a margem cirúrgica atingida pelo tumor são factores associados a uma maior incidência de recidiva local.

#### Quadro 8. Factores de risco para recorrência local após tratamento conservador

Factores de risco da doente	Idade Hereditariedade
Factores de risco do tumor	Factores patológicos Margens de ressecção
Factores de risco ligados ao tratamento	Extensão da ressecção Radioterapia com <i>boost</i> Hormonoterapia adjuvante Quimioterapia adjuvante

Adaptado de Harris, et al.<sup>15</sup>.

Os tumores EIC positivos estão associados a uma maior incidência de verdadeiras recorrências ou de recorrências marginais, mas não estão associados a um aumento de taxas de recorrências ipsilaterais noutras áreas da mama, nem ao cancro contralateral, nem à metastização à distância, quando comparados com os tumores EIC negativos. Além disso, nos tumores EIC positivos as peças de reexcisão apresentam com grande frequência tumor residual<sup>62</sup>. No quadro 9 reportam-se alguns estudos que confirmam a relação EIC positiva e a maior incidência de recorrências após tratamento conservador.

Na prática clínica, a invasão da margem operatória é um factor importante associado a recorrência local. Há que ter ainda em consideração que a margem pode ser considerada escassa, quando tem entre 1-3 mm, que a margem profunda positiva não tem significado desde que a ressecção tenha incluído a fásia do grande peitoral, que quando a margem é positiva (para além de uma invasão focal) deve ser feita uma reexcisão e, se na peça de reexcisão, se mantiver a margem positiva está indicada a mastectomia. Também, quando a margem está atingida num foco, devem ser considerados outros factores para jus-

tificarem a reexcisão, como a idade jovem e a presença de EIC<sup>57</sup>. No quadro 10 apresentam-se os resultados que demonstram na quase totalidade a associação entre margem positiva e uma taxa superior de recorrências locais.

Entre os factores de risco ligados ao tratamento cita-se a extensão da excisão. Num ensaio de Milão, 705 doentes foram randomizadas entre quadrantectomia, esvaziamento axilar e radioterapia externa num grupo, e tumorectomia, esvaziamento axilar, radioterapia externa e *boost* com implantes de iridium-192, no outro grupo. A taxa de recorrências aos 10 anos foi de 19% para o grupo da tumorectomia e de 5% para o da quadrantectomia, mas não houve diferenças na metastização à distância e na mortalidade. Refira-se que no grupo da tumorectomia as margens foram positivas em 16% das doentes, ao passo que na quadrantectomia apenas em 5%<sup>77</sup>.

Os ensaios do NSABP bem como os de Milão, entre outros já referenciados, comprovaram a eficácia da radioterapia associada à cirurgia conservadora no tratamento do cancro inicial da mama. A radioterapia *standard* consiste numa irradiação total da mama, numa dose de 45-50 Gy seguida por um *boost* de 10-16 Gy no leito tumoral.

**Quadro 9.** Relação entre a presença de EIC e o risco de recorrência local após tratamento conservador do cancro da mama

Estudo	N.º doentes	FU (meses)	Recorrência local (%)	
			EIC+	EIC-
Paterson DA <sup>63</sup>	236	44	11	3
Jacquemier J <sup>64</sup>	496	60	18	8
Lindley R <sup>65</sup>	293	24	22	10
Fourquet A <sup>66</sup>	434	120	23	5
Boyages J <sup>67</sup>	584	60	24	6
Veronesi U <sup>68</sup>	345	84	28	10

FU: *follow-up*; EIC: componente intracanalicular extenso.

**Quadro 10.** Relação entre a situação microscópica da margem e o risco de recorrência local após tratamento conservador do cancro da mama

Estudo	N.º doentes	Média – FU (meses)	Recorrência local (%)	
			Margem +	Margem–
Kurtz JM <sup>69</sup>	496	71	23	6
Solin LJ <sup>70</sup>	697	58	2	7
Anscher MS <sup>71</sup>	259	44	10	2
Borger J <sup>72</sup>	1.026	66	16	2
Spivack B <sup>73</sup>	272	48	18	4
Smitt MC <sup>74</sup>	289	75	9	2
Heiman Rn <sup>75</sup>	869	43	11	2
Gage I <sup>76</sup>	343	109	16	2

FU: *follow-up*.

O racional para o recurso ao *boost* foi demonstrado em dois estudos prospectivos randomizados. Um da EORTC, com 5.569 doentes que, após lumpectomia, foram submetidas a uma irradiação total da mama na dose de 50 Gy e, depois, um grupo recebeu um *boost* de 16 Gy e o outro não fez *boost*. Com um seguimento médio de 5,1 anos, a taxa de recorrências foi de 6,8% para o grupo que não fez *boost* versus 4,3% ( $p < 0,0001$ ) para o grupo que recebeu um *boost*<sup>78</sup>. O outro estudo é um ensaio de Lyon, França, com 1.024 doentes e com uma metodologia idêntica, apenas com a diferença na dose do *boost*, que foi de 10 Gy. Neste estudo, a taxa de recorrências, com uma média de seguimento de 3,3 anos, no grupo que não fez *boost* foi de 4,5%, e no grupo submetido a *boost* de 3,6% ( $p = 0,044$ )<sup>79</sup>.

Qual o papel da hormonoterapia adjuvante nas recidivas locais? No ensaio NSABP B-14, em doentes com gânglios negativos e RE positivos, um grupo foi submetido a tamoxifeno e o outro ficou em observação. Nas 1.062 doentes sujeitas a tratamento conservador verificou-se, aos 10 anos, uma taxa de recorrências de 14,7% para o grupo que não

fez tamoxifeno, e de 4,3% no submetido a tratamento hormonal adjuvante<sup>80</sup>. Este resultado foi confirmado pelo estudo de Estocolmo (12% de recorrências locais no grupo que não recebeu tamoxifeno, versus 3% no que fez tamoxifeno)<sup>81</sup>.

Em relação à quimioterapia adjuvante e ao seu papel na prevenção das recorrências locais, após tratamento conservador, a interpretação dos resultados dos ensaios é mais complexa dada a variabilidade dos factores de risco, o momento de administração dos citostáticos (antes ou depois da radioterapia) e os esquemas de tratamento empregues, que têm evoluído desde o clássico ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracilo (CMF) até à introdução das antraciclina e dos taxanos. No ensaio clínico do NSABP B-13 as doentes, com gânglios negativos e RE negativos, foram randomizadas fazendo um grupo quimioterapia adjuvante e o outro ficou em observação. Em 235 doentes submetidas a tratamento conservador, a taxa de recorrências locais aos 8 anos foi de 2,6% para o grupo que fez quimioterapia adjuvante, versus 13,4% para o que não fez quimioterapia<sup>82</sup>.

#### 5.4. ESVAZIAMENTO AXILAR E BIÓPSIA DO GÂNGLIO SENTINELA

O esvaziamento axilar em bloco com a mama, com ou sem o músculo grande peitoral, foi até ao advento da cirurgia conservadora o *gold standard* do tratamento cirúrgico do cancro da mama. A comprovação da eficácia da cirurgia conservadora (quadrantectomia, lumpectomia, tumorectomia), seguida de radioterapia, veio abrir novas perspectivas no tratamento do cancro da mama com recurso a uma cirurgia menos agressiva. As grandes vantagens do tratamento conservador são um resultado cosmético satisfatório e a mesma sobrevivência comparada com a da mastectomia radical ou da mastectomia radical modificada. Assim, para além das várias modalidades de excisão do tumor com margem de segurança satisfatória, o esvaziamento axilar faz parte integrante da abordagem cirúrgica. Este esvaziamento pode ser feito em bloco com o tecido tumoral e mamário ou pode ser executado através de uma incisão separada.

A avaliação do *status* dos gânglios axilares continua a ser um dos factores de prognóstico mais importantes em relação às recorrências e à sobrevivência. É um procedimento importante no *staging* de doentes com cancro inicial, determina a decisão sobre a necessidade de uma quimioterapia adjuvante e até eventualmente que tipo de combinação de citostáticos deve ser empregue. Apesar destas vantagens, o esvaziamento axilar é discutível face à alternativa da irradiação axilar. Nos tumores T1 mais de 75% das axilas são negativas (pN0) e, nas doentes idosas com pequenos tumores com RE positivos, o conhecimento do *status* axilar não altera a conduta terapêutica adjuvante. O esvaziamento axilar é responsável pelas sequelas pós-operatórias mais importantes e aumenta os custos globais do tratamento do cancro da mama.

De acordo com várias séries publicadas, referentes a tumores com menos de 1 cm

de diâmetro, entre as quais as de Lagares-Garcia JÁ<sup>83</sup>, de Rivadeneira DE<sup>84</sup> e de Axelsson OK<sup>85</sup>, a incidência de gânglios axilares invadidos foi, respectivamente, de 11, 18 e 22%. Note-se que nos tumores T1, considerados na globalidade, a invasão axilar oscila entre os 30-35%. Saliente-se ainda que a sobrevivência global diminuiu significativamente nos tumores T1a com invasão ganglionar axilar<sup>83</sup>.

No ensaio 10-93, do *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG), 473 doentes, com mais de 60 anos e com cancro operável da mama, axila clinicamente negativa e RE positivos, foram randomizadas e submetem-se num grupo a cirurgia da mama com esvaziamento axilar e no outro a cirurgia da mama sem esvaziamento axilar. Ambos os grupos fizeram tamoxifeno adjuvante, e no caso de cirurgia conservadora a mama foi posteriormente irradiada. Os resultados, ao fim de 7 anos, permitem verificar que o número de mortes e de eventos foi semelhante em ambos os grupos, pelo que o não esvaziamento axilar neste grupo específico de doentes foi um procedimento seguro e com melhor qualidade de vida<sup>86</sup>.

O *Italian Oncological Senology Group* integrou, entre 1995-1998, 435 doentes com cancro da mama até um diâmetro de 1,2 cm e com axila clinicamente negativa, num estudo randomizado prospectivo com o objectivo de avaliar o papel da radioterapia axilar em doentes não submetidas a esvaziamento axilar. Um grupo foi submetido a tratamento conservador sem esvaziamento axilar e o outro grupo a tratamento conservador sem esvaziamento axilar e radioterapia da axila. Depois de um seguimento médio de 63 meses, o grupo que não fez nem esvaziamento axilar nem radioterapia axilar apresentou 1,5% de recorrências axilares e o grupo que não fez cirurgia axilar, mas foi submetido a radioterapia axilar, teve 0,5% de recorrências axilares. A sobrevivência sem doença aos 5 anos não apresentou diferenças significativas nos dois grupos (94% para o grupo sem

tratamento axilar vs 98% para o submetido a radioterapia axilar). Os autores concluem que, no caso particular de doentes com estas características, o esvaziamento axilar não é necessário e a radioterapia pode proteger contra as recorrências axilares<sup>87</sup>.

As alternativas ao esvaziamento axilar no tratamento do cancro inicial da mama são: a radioterapia da axila, o prognóstico baseado nas características histológicas e moleculares do tumor primitivo e a biopsia do SLN.

Cabanas RM divulgou, em 1977, o conceito de que o carcinoma do pénis drena para uma área ganglionar específica, e nessa área o tumor drena em primeira intenção para um SLN<sup>88</sup>. Morton DL, em 1992, adoptou este princípio para o melanoma cutâneo recorrendo ao *blue dye* para mapear a circulação linfática e identificar o SLN<sup>89</sup>. Giuliano AE, em 1997, aplicou a técnica do mapeamento linfático com *blue dye* ao cancro da mama<sup>90</sup> e 1 ano depois Krag D propôs a identificação deste gânglio recorrendo a um radioisótopo<sup>91</sup>.

No quadro 11 apresentam-se os resultados dos primeiros estudos publicados sobre a biopsia do SLN, conforme cita Veronesi U numa publicação de 2001<sup>92</sup>. Na sua série de 373 doentes submetidas, entre 1996-1999, a esta técnica, fora de qualquer ensaio clínico, os autores puderam identificar o SLN em 99% dos casos, este foi positivo em 24,8%, os

falsos negativos do estudo por congelação foram 2,4%, a média de gânglios excisados foi de 1,56, as micrometástases isoladas corresponderam a 43,6% e não observou nenhuma recorrência axilar<sup>92</sup>.

Não estão ainda publicados os resultados dos ensaios randomizados comparando a técnica do mapeamento linfático e a biopsia do SLN *versus* esvaziamento axilar no que diz respeito a recorrências axilares a longo prazo, sobrevivência sem doença e sobrevivência global. Um desses ensaios relativos à morbilidade, concluindo que a biopsia do SLN está associada a uma significativa menor morbilidade a nível do braço e melhor qualidade de vida, em comparação com o esvaziamento axilar<sup>93</sup>.

A partir de Dezembro de 2002, 4.008 consecutivas biopsias do SLN praticadas no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center foram avaliadas com o objectivo de identificar a taxa de recorrências axilares. As doentes foram divididas em quatro grupos: SLN-negativo com esvaziamento axilar (n = 326), SLN-negativo sem esvaziamento axilar (n = 2.340), SLN-positivo com esvaziamento axilar (n = 1.132) e SLN-positivo sem esvaziamento axilar (n = 210). Com um seguimento médio de 31 meses verificaram-se 10 casos de recorrência axilar (0,25%). Em

**Quadro 11.** Primeiros estudos publicados sobre a biopsia do SLN no cancro da mama

Autor	N.º doentes	Técnica	SN identificados (%)	Falsos-negativos (%)
Borgstein PJ	130	R	94	5
Cox CE	466	B, R	94	1
Giuliano AE	174	B	66	11
Gunther J	145	B	71	10
Krag D	443	R	93	11
Veronesi U	373	R	99	6

*Adaptado de Veronesi, et al.*<sup>92</sup>.

B: *blue dye*; R: isótopo radioactivo.



três casos a recorrência foi o primeiro local de falha do tratamento (0,07%), em quatro foi coincidente com recorrência na mama (0,1%) e em três com metástases à distância (0,07%). As recorrências axilares foram significativamente mais frequentes no grupo de SLN-positivo sem esvaziamento axilar *versus* os outros três grupos considerados (1,4% vs 0,18%)<sup>94</sup>.

Após a introdução da técnica da biopsia do SLN, nos últimos anos várias questões então colocadas têm obtido respostas. Essas questões foram ou são: tipo de radiofármaco a utilizar e respectiva dose; local da injeção do radiofármaco e do *blue dye*; imagem do SLN; procedimentos cirúrgicos; a sonda ideal; avaliação patológica do SLN; a curva de aprendizagem, e a morbidade determinada pela biopsia do SLN.

Embora, como já se afirmou, ainda não sejam conhecidos os resultados a longo prazo desta técnica, ela tem sido introduzida progressivamente na prática clínica dada a elevada possibilidade de detecção do gânglio (> 95%) e a baixa percentagem de falsos negativos (< 5%). Com o recurso à avaliação ecográfica da axila é possível fazer uma boa selecção dos cancros operáveis da mama em que a biopsia do SLN é uma mais-valia e permite uma atitude conservadora a nível da axila.

#### 5.4.1. TÉCNICA DA BIÓPSIA DO GÂNGLIO SENTINELA

Descrevemos a técnica empregue no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e que é a seguinte (Figs. 20-23):

- No dia anterior ao da cirurgia ou no dia da cirurgia, no Serviço de Medicina Nuclear, é feita a injeção peritumoral ou periareolar de 0,3 ml TC99 (3mCi). Realizam-se cintigramas, em projecção anterior e oblíqua, aos 30 min, 2 h e 4 h. É referenciado na pele o primeiro gânglio radioactivo.

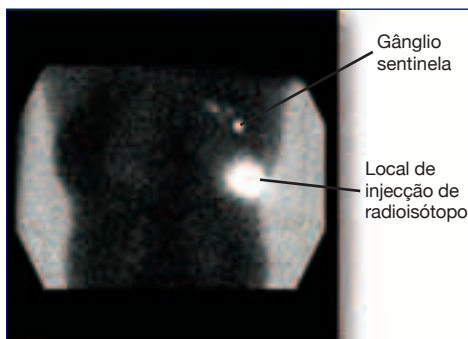


Figura 20. Linfocintigrafia.

- Em peroperatório, a preceder a cirurgia mamária conservadora ou a mastectomia total, realiza-se a injeção periareolar (quatro quadrantes) de 4 ml de *blue dye* e procede-se a uma massagem da mama durante cerca de 10 minutos. Em alternativa pode fazer-se a injeção peritumoral.



Figura 21. Injeção do *blue dye*.

- Com a sonda procede-se à contagem da actividade radioactiva na área do tumor e, em seguida, orientado pela marcação na pele do gânglio radioactivo, procede-se a uma pequena incisão, normalmente junto do bordo lateral do músculo grande peitoral na zona da axila.
- Com o recurso à sonda que mede a radioactividade e com uma dissecação cuidadosa de forma a identificar o linfático corado pelo *blue dye*, procura-se identificar o SLN que se apresenta corado e, além disso revela actividade radioactiva significativa.
- Remove-se o ou os gânglios identificados.
- Confirma-se que, na peça operatória, o gânglio tem actividade radioactiva, e, além disso, com a sonda, procura-se verificar que na pequena loca não existe actividade radioactiva significativa.



Figura 22. Identificação com sonda da actividade radioactiva do tumor. Pequena incisão no local identificado na pele, como correspondendo ao SLN.

- O SLN é submetido a exame histopatológico peroperatório, que orienta a conduta posterior.

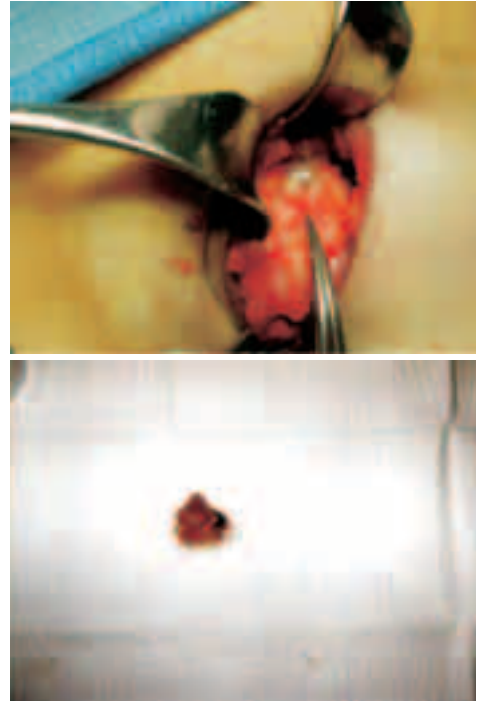


Figura 23. Identificação do SLN corado de azul. Peça operatória excisada onde se confirma a presença do SLN.

## 6. FACTORES DE PROGNÓSTICO E PREDITIVOS

Os factores patológicos tradicionais, aliás maioritariamente reflectidos na classificação TNM (tamanho do tumor, *status* ganglionar, grau histológico, tipo histológico, invasão vascular tumoral e presença de um componente *in situ* extenso), continuam a ser os pilares para estabelecer um prognóstico, considerando-se contudo actualmente insuficientes na avaliação do carcinoma da mama, sendo a terapia hoje em dia estabelecida de acordo com vários factores predictivos, que, para além da avaliação do

*status* hormonal da neoplasia (receptores de estrogénios e receptores de progesterona), incluem a avaliação da ampliação do gene HER-2, a actividade proliferativa da neoplasia e o seu perfil genético, hoje agrupado em cinco subtipos distintos: luminal A, luminal B, do tipo da mama normal, com sobreexpressão de HER-2 e do tipo *basal like*, cada um deles, também, associado com diferentes prognósticos. Esta tendência está claramente reflectida nas conclusões do consenso de St. Gallen 2009<sup>96</sup>.

## 6.1. FACTORES PATOLÓGICOS TRADICIONAIS

### 6.1.1. TAMANHO

O tamanho do tumor deve ser considerado pelo patologista, de preferência com avaliação do tumor a fresco, em três planos da neoplasia. Este valor pode ser sujeito a correcção no estudo histopatológico subsequente. No caso de vários focos tumorais independentes (tumor multifocal), a classificação TNM baseia-se no tamanho do foco maior. No caso de vários focos tumorais confluentes, formando uma massa tumoral, muitas vezes intimamente associada a um componente *in situ*, por entre os focos invasivos, medem-se os maiores diâmetros da massa tumoral, englobando os vários focos.

Vários estudos demonstraram que o tamanho do tumor se correlaciona com o prognóstico<sup>7</sup>: pacientes com pequenos tumores têm uma melhor sobrevivência do que aqueles com grandes tumores. Constitui uma variável prognóstica independente<sup>7</sup>, fazendo parte integrante do *Nottingham Prognostic Index* (NPI)<sup>96,97</sup>.

### 6.1.2. STATUS GANGLIONAR

Esta avaliação também deve ser patológica estando o prognóstico relacionado com

o número e nível do gânglio ou gânglios locoregionais afectados. Quanto maior o número de gânglios envolvidos pior o prognóstico, e quanto mais elevado na axila o nível do gânglio envolvido também pior o prognóstico. Isto também se aplica para o envolvimento dos gânglios da mama interna. O impacto da presença de micrometástases (depósitos tumorais de tamanho superior a 0,2 mm e/ou de grupos de mais de 200 células, com tamanho  $\leq 2$  mm) ou de células tumorais isoladas (ITC grupos de células com tamanho  $\leq 0,2$  mm, ou células isoladas, ou grupos celulares com  $< 200$  células), tal como definido na actual classificação TNM da AJCC, no *Cancer Staging Manual* (7.<sup>a</sup> ed., 2010), não está totalmente esclarecido.

Para avaliação do *status* ganglionar é hoje aceite o método de biopsia do SLN, variando os métodos de detecção consideravelmente entre os vários centros. Requisitos mínimos recomendados pelo *College of American Pathologists* (CAP) referem-se a secção macroscópica do gânglio em intervalos de 2-3 mm, dependendo a frequência de detecção de micrometástases/células tumorais isoladas, da maneira mais ou menos exaustiva como é estudado o SLN. O intervalo entre as secções histológicas efectuadas posteriormente varia de laboratório para laboratório, desde 50 em 50 até mais de 500. Adicionalmente, podem ser efectuadas técnicas de IHQ para detectar células epiteliais, particularmente importantes na detecção de pequenas micrometástases e/ou de células tumorais isoladas.

### 6.1.3. TIPO HISTOLÓGICO

O prognóstico favorável de certos tipos histológicos de carcinoma invasivo da mama é hoje reconhecido. O carcinoma tubular, o carcinoma mucinoso, o carcinoma cribriforme invasivo, o carcinoma medular e o carcinoma lobular invasivo, sobretudo a variante

clássica, e o carcinoma tubulo-lobular, todos foram relatados como tendo um prognóstico mais favorável do que carcinomas invasivos NOS.

De entre estes, podemos estratificar o grupo de prognóstico excelente que compreende os tipos: tubular, cribriforme, mucinoso e o carcinoma tubulo-lobular. O grupo de mau prognóstico corresponde ao carcinoma ductal NOS, ao misto ductal e lobular, ao carcinoma lobular sólido e pleomórfico e ao carcinoma grau III do tipo basal.

Estudos recentes usando citoqueratinas basais (citoqueratinas são proteínas que fazem parte do «esqueleto» da célula epitelial) mostraram que os carcinomas que exprimem estas citoqueratinas têm um pior prognóstico quando comparados com outros tipos<sup>7</sup>. Estes tumores têm geralmente uma tradução morfológica característica, correspondendo a tumores de alto grau histológico, por vezes com uma área central acelular característica, mostram necrose e áreas de enfarte.

Imunohistoquimicamente, para além de exprimirem citoqueratinas de alto peso molecular, do tipo basal, são negativos para receptores de estrogénios, receptores de progesterona e c-erbB2 (triplo negativos) com imunofenotipo semelhante aos tumores BRCA1.

#### 6.1.4. GRAU HISTOLÓGICO

O aspecto morfológico do tumor correlaciona-se com o seu grau de malignidade. Os carcinomas mamários invasivos são graduados baseados numa tríade que inclui a avaliação da percentagem de diferenciação glandular *versus* áreas sólidas, avaliação do pleomorfismo nuclear e da actividade mitótica. O grau histológico é hoje reconhecido como um poderoso factor prognóstico e deve fazer parte integrante de um relatório histopatológico no cancro da mama. A avaliação do grau histológico tornou-se mais objectiva com as modificações do método

de Patley e Sharf, primeiro por Bloom HJ e Richardson WW<sup>98</sup>, e mais recentemente com as modificações de Elston CW e Ellis IO<sup>99</sup>. Com este método, ao tumor é atribuído um *score* máximo de 9 pontos, apresentando o grau I (carcinoma bem diferenciado) um *score* de 3-5, o grau II (carcinoma moderadamente diferenciado) um *score* de 6-7 pontos e o grau III (carcinoma pouco diferenciado) um *score* de 8-9 pontos.

A íntima relação entre grau histológico e prognóstico foi amplamente confirmada: a sobrevivência piora progressivamente à medida que o grau histológico aumenta<sup>100</sup>.

#### 6.1.5. INVASÃO VASCULAR

Pode haver alguma subjectividade na avaliação de invasão tumoral vascular, que deve ser apenas considerada no tecido adjacente à massa tumoral e não dentro do próprio tumor.

A invasão vascular correlaciona-se com o envolvimento de gânglios linfáticos locorregionais e possivelmente, devido a esta associação, foi assumido que pode ser uma informação prognóstica tão poderosa como o estadiamento ganglionar. O valor prognóstico da invasão vascular foi confirmado em estudos relativos à sobrevivência, mas também demonstrou que é um factor independente do estadiamento ganglionar. É um dos factores mais importantes para prever a recorrência local após cirurgia conservadora<sup>7</sup>.

#### 6.1.6. NOTTINGHAM PROGNOSTIC INDEX

É um modelo para determinar o prognóstico após cirurgia por cancro da mama que utiliza apenas três critérios patológicos clássicos: o tamanho da lesão em cm, o *status* ganglionar (n.º de gânglios envolvidos: 0 = 1; 1-3 = 2; > 3 = 3) e o grau histológico (de 1-3 de acordo com os critérios de Bloom HJ e Richardson WW modificados (Quadro 12)<sup>96,97</sup>.

**Quadro 12. Nottingham prognostic index**

NPI	Prognóstico	Sobrevivência aos 5 anos
2,0-2,4	Excelente	93%
2,4-3,4	Boa	85%
3,4-5,4	Média	70%
>5,4	Má	50%

NPI =  $[0,2 \times \text{tamanho}] + \text{status ganglionar} + \text{grau histológico}$ .

## 6.2. FACTORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS MOLECULARES

### 6.2.1. RECEPTORES DE ESTROGÉNIOS E PROGESTERONA

Os receptores de estrogénio e progesterona estão localizados no núcleo do epitélio normal da mama e nas células neoplásicas. A positividade das células neoplásicas para estes receptores, geralmente determinada por IHQ, é hoje definida pelo CAP como a expressão detectada, independente da intensidade da marcação ou do número de células marcadas. A positividade para receptores de progesterona face a um tumor que é negativo para os receptores de estrogénios deve ser questionada e é, provavelmente, um artefacto<sup>95</sup>. Considera-se haver alta expressão de receptores hormonais quando esta é superior a 50%.

### 6.2.2. STATUS DO HER-2

Estudos com o anticorpo monoclonal trastuzumab anti-HER-2 neu (c-erbB2) demonstraram uma potente actividade inibitória deste anticorpo contra linhas tumorais celulares que sobreexpressam a proteína HER-2. A avaliação da sobreexpressão de HER-2 pela neoplasia é definida nas *guidelines* da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e pelo CAP<sup>101</sup>. A definição IHQ traduz-se por imunomarcação completa e

intensa de membrana em mais de 30% da neoplasia. Outros métodos também permitem a determinação da ampliação do gene HER-2, (FISH/SISH/CISH) e devem ser utilizados em casos onde a determinação IHQ não seja conclusiva.

### 6.2.3. ACTIVIDADE PROLIFERATIVA DA NEOPLASIA

A determinação da actividade proliferativa da neoplasia, particularmente o índice de imunomarcação com o anticorpo Ki67, é considerada importante na determinação do prognóstico, podendo ter também valor na decisão quanto à eventual utilização de quimioterapia, em certos pacientes com cancro da mama com receptores hormonais positivos. Considera-se um grau de proliferação baixo quando é inferior a 15%, um grau intermédio de 16-30% e um alto grau superior a 30%.

## 6.3. CLASSIFICAÇÃO GENÉTICA

Recentemente, estudos de expressão do perfil genético das neoplasias por técnicas de *microarrays* de ADN estabeleceram uma classificação molecular dos cancros da mama, permitindo fazer distinções importantes entre tumores que parecem semelhantes, baseados nos sistemas tradicionais clínicos e histopatológicos. Distinguem-se cinco subtipos tumorais: luminal A, luminal

B, do tipo da mama normal, com sobreexpressão de HER-2 e do tipo *basal-like*. Salientam-se sobretudo três grandes subtipos com prognósticos distintos – luminal, *basal-like* e com expressão de HER-2.

O subtipo basal está associado a uma idade mais precoce de aparecimento, um grau histológico elevado, um comportamento clínico agressivo, o desenvolvimento de metástases à distância, mau prognóstico e taxa de mortalidade relativamente elevada. Apresentam um padrão específico de metastização, mais frequente para o cérebro e pulmão, e menos frequente para o osso e fígado. Os carcinomas do tipo basal são triplos negativos (não expressam receptores de estrogénios, receptores de progesterona ou c-erbB2 – fenótipo triplo negativo), mas expressam genes característicos das células epiteliais basais (citoqueratinas basais). A sua assinatura genética está sobrerrepresentada por genes envolvidos na proliferação celular e diferenciação. A maioria dos carcinomas hereditários BRCA1 pertence ao subtipo basal<sup>102</sup>.

A assinatura genética do subtipo luminal A está sobrerrepresentada por genes envolvidos no metabolismo dos ácidos gordos e vias de sinalização, mediadas por hormonas esteróides, particularmente a via dos RE. Expressam citoqueratinas luminais 8/18. O subtipo luminal A é tipicamente RE+, é o subtipo mais frequente e está associado com o melhor prognóstico. O subtipo luminal B é também tipicamente RE+, está associado com um prognóstico intermédio. O luminal B tende a ter uma taxa mais elevada de proliferação, assim como maior incidência de mutação da p53 e amplificação do ADN, se comparado com o luminal A<sup>103</sup>.

Estes subtipos moleculares foram estabelecidos baseados na análise de carcinomas invasivos NOS e poucos carcinomas lobulares invasivos. Desconhece-se se esta classificação molecular também se aplica para tipos histológicos específicos que constituem cerca de 25% dos carcinomas

invasivos da mama, e que podem não ser reconhecidos como tal pelo patologista. Do mesmo modo, é desconhecido se os grupos de genes com aplicação prognóstica já hoje comercializados, como o MammaPrint®, ou o *score* de recorrência de 21 genes Onco-type DX®, também têm o mesmo poder prognóstico nos tipos especiais de carcinomas da mama. Estudos recentes de análise e agrupamento hierárquico confirmaram que alguns subtipos histológicos constituem efectivamente entidades distintas, tais como o carcinoma micropapilar, mas outros subtipos são do ponto de vista molecular homogéneos, não havendo correspondência entre a classificação histológica e a classificação molecular.

Os carcinomas apócrinos mostraram ser um grupo heterogéneo no que diz respeito ao perfil genético, englobando vários subtipos moleculares. Talvez a individualização de um subtipo molecular apócrino, caracterizado não apenas por apresentar características morfológicas apócrinas, mas também por mostrar amplificação da actividade androgénica tenha interesse, podendo induzir uma nova abordagem terapêutica<sup>104</sup>.

Quanto ao subtipo *basal-like*, é um grupo heterogéneo de tumores que não deve ser equacionado como tumores triplos negativos, uma vez que do ponto de vista molecular nem todos os carcinomas do tipo basal são triplos negativos e, inversamente, nem todos os triplos negativos consistem em carcinomas do tipo basal. Apenas pode ser definido com precisão através do perfil genético, não havendo até hoje uma definição standard para o perfil imunohistoquímico (a imunomarcagem com um único marcador basal – CK5/6 – apenas selecciona cerca de metade dos tumores basais). Este grupo inclui, para além dos carcinomas ductais invasivos NOS grau III, todos os carcinomas metaplásicos e carcinomas considerados classicamente de bom prognóstico: medulares e adenóides quísticos, o que apenas reforça a heterogeneidade deste grupo<sup>105</sup>.



É ainda desconhecido até que ponto os novos métodos moleculares são uma mais-valia para a morfologia, mas espera-se que uma simbiose entre morfologia e técnicas moleculares refine a histopatologia tradicional e leve a um melhor tratamento dos pacientes com cancro da mama<sup>106</sup>.

## Bibliografia

1. <http://globocan.iarc.fr/>.
2. Varga Z, Mallon E. Histology and immunophenotype of invasive lobular breast cancer. Daily practice and pitfalls. *Breast Disease*. 2009;30:15-9.
3. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott-Williams & Wilkins; 2009.
4. Gillett CE, Miles DW, Ryder K, et al. Retention of the expression of E-cadherin and catenins is associated with shorter survival in grade III ductal carcinoma of the breast. *J Pathol*. 2001;193:433-41.
5. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
6. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry and molecular analysis. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1650-6.
7. Fletcher CDM. Diagnostic histopathology of tumors. 3<sup>rd</sup> ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
8. Rakha EA, Aleskandarany M, El-Sayed ME, et al. The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *European Journal of Cancer*. 2009;45:1780-7.
9. Weigelt B, Geyer FC, Horlings HM, et al. Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *Mod Pathol*. 2009;22:1401-14.
10. Righi L, Sapino A, Marchiò C, et al. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems. *Semin Diagn Pathol*. 2010;27:69-76.
11. Yu JI, Choi DH, Park W, et al. Differences in prognostic factors and patterns of failure between invasive micropapillary carcinoma and invasive ductal carcinoma of the breast: matched case-control study. *Breast*. 2010;19:231-7.
12. Okada N, Hasebe T, Iwasaki M, et al. Metaplastic carcinoma of the breast. *Human Pathology*. 2010;41:960-70.
13. Koerner FC. Diagnostic problems in breast pathology. Saunders-Elsevier; 2009.
14. Haagensen CD. Diseases of the breast. Philadelphia: WB Saunders; 1986. p. 502.
15. Brenin DR. Management of the palpable breast mass. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 33.
16. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis and staging of breast cancer. *Radiology*. 2001;220:13-30.
17. <http://www.spsenologia.pt>.
18. Rapti E, Verkooyen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24:2743-9.
19. Kramer R, Osborne CK. Evaluation of patients for metastasis prior to primary therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 670.
20. Rosen DF. Breast cancer. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 333-54.
21. De Oliveira CF, Custodio AS. Histoire du traitement conservateur du cancer du sein. Place de la chirurgie. In: Espié M, Gorins A. Le sein – Du normal au pathologique: état de l'art. Paris: Eska; 2007. p. 821-36.
22. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Rep*. 1894-1895;4:297-350.
23. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Med Rec*. 1894;46:746-9.
24. Margottini M. Recent developments in the surgical treatment of breast cancer. *Acta Union Int Contra Cancer*. 1952;8:176-8.
25. Urban JA. Surgical excision of internal mammary nodes for breast cancer. *Br J Surg*. 1964;51:209-12.
26. Dahl-Iversen E, Tobiassen T. Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma. *Ann Surg*. 1969;170:889-91.
27. Wagensteen OH. Carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1950;132:833-43.
28. Meier P, Ferguson DJ, Karrison T. A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results. *Cancer*. 1989;63:188-95.
29. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary node dissection in breast cancer surgery. *Cancer*. 1981;47:170-5.
30. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to their type of operation performed. *Br J Cancer*. 1948;2:7-13.
31. Williams IJ, Murley RS, Curwen MP. Carcinoma of the female breast: conservative and radical surgery. *BMJ*. 1953;2:787-96.
32. Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1965;121:1221-30.
33. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*. 1985;312:674-81.
34. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five years follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002;347:567-75.
35. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305:6-11.
36. Veronesi U, Cascinelli N, Mariana L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;324:1227-32.
37. Fisher B, Baeur M, Margoles R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1985;312:666-73.
38. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233-41.
39. Schwartz GF. Clinical occult breast cancer – Multicentricity and implications for treatment. *Ann Surg*. 1980;191:8-12.



40. Morimoto T, Okazaki K, Komaki K, et al. Cancerous residue in breast-conserving surgery. *J Surg Oncol.* 1993;52:71-6.
41. Fowble BL, Solin LJ, Hoffman J, et al. The role of mastectomy in patients with stage I-II breast cancer presenting with gross multifocal or multicentric disease or diffuse microcalcifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:567-73.
42. Dawson PJ, Baekey PA, Clark RA. Mechanisms of multifocal breast cancer: an immunocytochemical study. *Hum Pathol.* 1995;26:965-9.
43. Teixeira MR, Pandis N, Bardi G, et al. Discrimination between multicentric and multifocal breast carcinoma by cytogenetic investigation of macroscopically distinct ipsilateral lesions. *Genes Chromosomes Cancer.* 1997;18:170-4.
44. Papadimitriou CS, Costopoulos JS, Christoforidou BP, et al. Expression of Bcl-2 protein in human primary breast carcinomas and its correlation with multifocality, histopathological types and prognosis. *Eur J Cancer.* 1997;33:1275-80.
45. Saarela AO, Paloneva TK, Rissanen TJ, Kiviniemi HO. Determinants of positive histological margins and residual tumor after lumpectomy for early breast cancer: a prospective study with special reference to touch preparation cytology. *J Surg Oncol.* 1997;66:248-53.
46. Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al. Conservative treatment *versus* mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol.* 1996;14:1558-64.
47. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med.* 1995;332:907-11.
48. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in treatment of early breast carcinoma with mastectomy *versus* breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;98:697-702.
49. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conserving compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer.* 1992;28A:801-5.
50. Van Dogen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1143-50.
51. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast-conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;11:19-25.
52. De Oliveira CF, Rodrigues V, Gervásio H, et al. Carcinoma *in situ* and early breast carcinoma survey of the Portuguese Senology Society on treatment in Portugal and its evolution between 1985 and 2000. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25:415-22.
53. Osteen RT, Cady B, Chmiel JS, et al. 1991 National survey of carcinoma of the breast by the Comission on Cancer. *J American College of Surgeons.* 1994;178:213-9.
54. Temple WJ, Russell ML, Parsons LL, et al. Conservation surgery for breast cancer as the preferred choice: a prospective analysis. *J Clin Oncol.* 2006;24:3367-73.
55. Kurtz J, Almaric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy: frequency, time course, and prognosis. *Cancer.* 1989;63:1912-7.
56. Van der Sangen MJC, Van de Poll-Franse LV, Roumen RMH, et al. The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma. *Eur J Sur Oncol.* 2006;32:34-8.
57. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 719-44.
58. Veronesi U, Savadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1,993 patients. *Eur J Cancer.* 1995;31A:1574-9.
59. De Bock GH, Van der Hage JA, Putter H, et al. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organization for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer.* 2006;42:351-6.
60. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck R, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2437-43.
61. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, et al. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA.* 2000;283:617-24.
62. Schnitt S, Connolly J, Khettry U, et al. Pathologic findings on the re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy. *Cancer.* 1987;59:675-81.
63. Paterson DA, Kerr GR, Rodger A, et al. Pathological features predictive of local recurrence after management by conservation of invasive breast cancer: importance of non-invasive carcinoma. *Radiother Oncol.* 1992;25:176-80.
64. Jaquemier J, Kurtz JM, Almaric R, et al. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. *Br J Cancer.* 1990;61:873-6.
65. Lindley R, Phillips R, Henry K, et al. Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery.* 1989;105:13-20.
66. Fourquet A, Mosseri V, Vilcoq JR, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:719-25.
67. Boyages J, Recht A, Connolly JL, et al. Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol.* 1990;19:29-41.
68. Veronesi U, Zurrada S, Luini A, Galimberti V. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg.* 1994;18:70-5.
69. Kurtz JM, Brandone H, Bressac C, et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservative surgery. *Cancer.* 1990;65:1867-78.
70. Solin LJ, Goodman RL, Fowble BL, et al. The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;2:279-87.
71. Anscher MS, Blackstock W, Tucker A, et al. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg.* 1993;218:22-8.
72. Borger J, Peterse H, Van Dongen J, et al. Risk factors in breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 1994;12:653-60.

73. Spivack B, Khanna MM, Tafra L, et al. Margin status and local recurrence after breast-conserving surgery. *Arch Surg.* 1994;129:952-6.
74. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer.* 1995;76:259-67.
75. Heimann R, Powers C, Halpem HJ, et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. The University of Chicago experience. *Cancer.* 1996;78:1722-30.
76. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margins involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer.* 1996;78:1921-8.
77. Mariani L, Salvadori B, Marubini E, et al. Ten-year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34:1156-62.
78. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* 2001;345:1378-87.
79. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized trial in Lyon, France. *J Clin Oncol.* 1997;15:963-8.
80. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five *versus* more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1529-42.
81. Dalberg K, Johansson H, Johansson U, et al. A randomized trial of a long-term adjuvant tamoxifen plus postoperative radiation therapy *versus* radiation therapy for patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving surgery. *Cancer.* 1998;82:2204-11.
82. Fisher B, Dignam J, Mamounas HP, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen-receptor negative tumors: eight years results from NSABP B-13 and first report of findings from NSABP B-10 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol.* 1996;14:1982-92.
83. Lagares-Garcia JA, Garguilo G, Kurek S, et al. Axillary lymph node dissection in breast cancer: an evolving question? *Am Surg.* 2000;66:66-72.
84. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, et al. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg.* 2000;191:1-6.
85. Axelsson CK, Rank F, Blichert-Toft M, et al. Impact of axillary dissection on staging and regional control in breast tumors < or = 10 mm – The DBCG experience. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG), Rigshisoutalet, Copenhagen, Denmark. *Acta Oncol.* 2000;39:283-9.
86. International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance *versus* no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of IBCSG trial 10-93. *J Clin Oncol.* 2006;24:337-44.
87. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol.* 2005;16:383-8.
88. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456-66.
89. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of inteoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-9.
90. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:2345-50.
91. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer – A multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339:941-6.
92. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37:454-8.
93. Mansel ER, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy *versus* standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599-609.
94. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer in comparable with that of axillary lymph node dissection. *Ann Surg.* 2004;240:462-71.
95. Goldhirsch A, Ingle JN, Gerber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20:1319-29.
96. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer.* 1982;45:361-6.
97. Todd JH, Dowle C, Williams MR, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer.* 1987;56:489-92.
98. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer.* 1957;11:359-77.
99. Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19:403-10.
100. Elston CW, Ellis IO, Goulding H, et al. Role of pathology in the prognosis and management of breast cancer. In: Elston CW, Ellis IO, eds. *Systemic pathology. The breast.* London: Churchill Livingstone; 1998. p. 385-433.
101. Wolff A, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:118-45.
102. Ishihara A, Tsuda H, Kitagawa K, et al. Morphological characteristics of basal-like subtype of breast carcinoma with special reference to cytopathological features. *Breast Cancer.* 2009;16:179-85.
103. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002;415:530-6.
104. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol.* 2008;216:141-50.
105. Seal MD, Chia SK. What is the difference between triple-negative and basal breast cancers? *The Cancer Journal.* 2010;16:12-6.
106. Simpson PT, Reis-Filho JS, Lakhani SR. Breast pathology: beyond morphology. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 2010;27:91-6.