



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIRURGIA**

**RANNIERE GURGEL FURTADO DE AQUINO**

**PERFIL ANATOMOPATOLÓGICO DOS CARCINOMAS DUCTAIS EM UM  
SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE FORTALEZA DE 2005 A 2014: CORRELAÇÃO  
COM A IDADE E COM AS METÁSTASES AXILARES.**

**FORTALEZA**

**2016**

RANNIERE GURGEL FURTADO DE AQUINO

PERFIL ANATOMOPATOLÓGICO DOS CARCINOMAS DUCTAIS EM UM SERVIÇO  
DE REFERÊNCIA DE FORTALEZA DE 2005 A 2014: CORRELAÇÃO COM A IDADE E  
COM AS METÁSTASES AXILARES.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro.

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

- 
- A669p Aquino, Ranniere Gurgel Furtado de.  
Perfil anatomopatológico dos carcinomas ductais em um serviço de referência de Fortaleza de 2005 a 2014: correlação com a idade e com as metástases axilares./ Ranniere Gurgel Furtado de Aquino. – 2016.  
58f.: il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Mestrado em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2016.  
Área de Concentração: Comportamento biocelular em neoplasias.  
Orientação: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro.
1. Neoplasias da Mama. 2. Gradação de Tumores. 3. Carcinoma Ductal de Mama. 4. Distribuição por Idade. I. Título.

RANNIERE GURGEL FURTADO DE AQUINO

**PERFIL ANATOMOPATOLÓGICO DOS CARCINOMAS DUCTAIS EM UM  
SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE FORTALEZA DE 2005 A 2014: CORRELAÇÃO  
COM A IDADE E COM AS METÁSTASES AXILARES.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Aprovada em: 15/02/2016.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)  
Grupo de Educação e Estudos Oncológicos (GEEON)

---

Prof. Dr. Paulo Henrique Diógenes Vasques  
Universidade Federal do Ceará (UFC)  
Grupo de Educação e Estudos Oncológicos (GEEON)

---

Prof. Dr. Cicero Igor Simões Moura Silva  
Instituto Superior de Teologia Aplicada (INTA)

Dedicatória

A minha avó, Rosa Maria Gurgel de Sousa, que esteve sempre ao meu lado, por todo o amor e por ter me ajudado a enfrentar desafios e a realizar sonhos!

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. LUIZ GONZAGA PORTO PINHEIRO, professor titular do Departamento de Cirurgia, Cirurgião Oncológico e Mastologista, meu orientador, exemplo a ser seguido de caráter, humildade e determinação profissional, além da sua dedicação a esta Universidade e à Ciência. Agradeço pela sua orientação, disponibilidade e confiança.

Ao Prof. Dr. LUSMAR VERAS, professor titular do Departamento de Cirurgia e coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, pela incansável dedicação a este programa.

Aos membros da banca examinadora Prof. Dr. PAULO HENRIQUE DIÓGENES VASQUES e Prof. Dr. CICERO IGOR SIMÕES MOURA SILVA pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

Às professoras do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará pela colaboração e pelos ensinamentos fundamentais durante a realização deste trabalho: MARCIA VALÉRIA PITOMBEIRA FERREIRA e DIANE ISABELLE MAGNO CAVALCANTE.

A Sra. REJANE MARY SOUSA, funcionária do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará, pela prontidão em atender às solicitações que fiz junto a este departamento.

Aos professores de cada disciplina do Mestrado, por terem se dedicado tanto à formação dos alunos deste programa.

A todos da minha família: EURIPEDES BARROS GURGEL, ROSIANE GURGEL DE SOUSA, VILMER CYSNE PRADO, NATHÁLIA GURGEL DE FREITAS E ANA CLARA GURGEL PRADO que não permitiram que esta caminhada fosse solitária o meu muito obrigado e pela certeza que eu tenho hoje de que sem vocês eu nada conseguiria, o meu respeito.

Aos que souberam entender a minha pouca disponibilidade e compartilharam as minhas vitórias, tristezas e ansiedades ajudando em tudo que era possível: AYANE LAYNE DE SOUSA OLIVEIRA, NÁDIA NOGUEIRA GOMES, PAULO SÉRGIO MEIRELES

GRANJEIRO JÚNIOR (O TUCA) E RENATO MOTA MELO. Obrigado por tudo e recebam o meu reconhecimento.

Aos funcionários do Grupo de Educação e Estudos Oncológicos (GEEON), por proporcionarem o ambiente ideal para pesquisar e crescer profissionalmente.

À Profa. HERMELINDA MAIA MACENA, professora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo auxílio estatístico neste trabalho.

Às Secretárias da Pós-Graduação de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, pela ajuda e boa convivência: MARIA LUCIENE VIEIRA DE OLIVEIRA e MAGDA MARIA GOMES FONTENELE.

À UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ por propiciar minha formação como mestre e pesquisador.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

“Quanto mais nos elevamos, menores parecemos aos olhos daqueles que não sabem voar”.

*Friedrich Nietzsche*



## RESUMO

O câncer de mama é o que mais acomete mulheres no mundo; e suas características morfológicas, a despeito da atual classificação molecular, ainda fornecem informações importantes sobre comportamento desta doença. No intuito de padronizar a classificação morfológica do câncer de mama e de refinar a aplicabilidade clínica dos laudos anatomopatológicos, foi proposta a classificação do grau histológico de Scarff-Bloom-Richardson que, posteriormente, foi modificada pelo grupo de Nottingham, onde os tumores recebem graus 1, 2 e 3 de acordo com os achados estruturais e celulares. Em 1991, seu valor prognóstico foi demonstrado pela primeira vez e, desde então, diversos estudos a validaram, o que a tornou um sistema de classificação recomendado mundialmente. O objetivo deste estudo foi conhecer o perfil anatomopatológico dos carcinomas ductais de pacientes tratadas na Maternidade Escola Assis Chateaubriant, correlacionando com a faixa etária e com as metástases axilares. Foram estudados 302 casos de carcinoma ductal de pacientes do serviço de Mastologia da Universidade Federal do Ceará - UFC, no período de 2005 a 2014, tendo como ponto de corte a idade:  $\leq 50$  anos e acima de 50 anos. Foram analisadas as características morfológicas: maior diâmetro do tumor, presença de metástase axilar e grau histológico. Em seguida, foram determinados os graus histológico, tubular e nuclear e o índice mitótico na metástase axilar para comparação com os achados do tumor primário. A idade média das pacientes foi 55,6 anos. O tamanho médio dos tumores foi 3,4 cm. 40% dos tumores possuíam diâmetro  $\leq 2$ cm e 60%  $> 2$ cm. Quanto ao grau histológico, 23,7% eram grau 1, 32,1% grau 2 e 42% grau 3. 66% dos casos apresentaram metástase axilar e 34% não. Mulheres com idade  $\leq 50$  anos apresentaram menos tumores grau 1 ( $p=0,002$ ) em relação aos graus 2 e 3. Mulheres acima de 50 anos apresentaram mais tumores grau 3 ( $p=0,002$ ) e mais tumores com mais de 2 centímetros de diâmetro ( $p<0,001$ ). A presença de metástase predominou nas duas faixas etárias quando analisadas isoladamente ( $p<0,001$ ). Quando comparadas ao tumor primário, as metástases axilares evidenciaram uma frequência maior de grau histológico 3 (66,7%), tubular 3 (85,5%), nuclear 3 (58%) e índice mitótico 2 (58%). A formação tubular foi menor nas metástases axilares ( $p=0,04$ ). Diante do exposto, conclui-se que mulheres acima de 50 anos apresentaram tumores maiores e de morfologia mais indiferenciada e as com idade  $\leq 50$  anos apresentaram menos tumores bem diferenciados. Não houve diferença da morfologia entre as faixas etárias quando comparadas entre si e os implantes axilares apresentaram morfologia tecidual mais desorganizada formando menos túbulos quando comparados aos tumores primários.

**Palavras-chave:** Neoplasias da Mama; Gradação de Tumores; Carcinoma Ductal de Mama; Distribuição por Idade.

## ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide, and its morphological characteristics, despite the current molecular classification, also provide important information about the pattern of this disease. In order to standardize the morphological classification of breast cancer and to refine the clinical applicability of anatomopathological reports, the histological grade of Scarff-Bloom-Richardson (SBR) system was proposed, which, later was modified by Nottingham group, in which tumors are graded 1, 2 and 3 according to the structural and cellular findings. In 1991, its prognostic value was demonstrated for the first time and, since then, several studies have validated it, which has made it a classification system recommended worldwide. The aim of this study was to understand the pathological profile of ductal carcinomas of the Maternidade Escola Assis Chateaubriant, correlating with age and with axillary metastases. They studied 302 cases of ductal carcinoma patients from Mastology service of Universidade Federal do Ceará - UFC in the period 2005-2014, aged  $\leq 50$  years and above 50 years. The following morphological characteristics were analyzed: larger diameter of the tumor, axillary metastasis and histological grade. It was determinate histological grade, tubular grade, nuclear grade and mitotic index in axillary metastasis to compare with primary tumor. The average age of patients was 55.6 years. The average tumor size was 3.4 cm. 40 % of the tumors have diameter  $\leq 2$ cm and 60%  $> 2$ cm. According to the histological grade, 23.7 % were grade 1, 32.1 % grade 2 and 42% grade 3. 66 % of the cases showed axillary metastasis and 34 % didn't show. Women with age  $\leq 50$  years had fewer tumors grade 1 ( $p = 0.002$ ) compared to grades 2 and 3. Women older than 50 years had more grade 3 tumors ( $p = 0.002$ ) and more tumors larger than 2 cm of diameter ( $p < 0.001$ ). The presence of metastasis predominated in both age groups when analyzed alone ( $p < 0.001$ ). When compared to the primary tumor, the axillary metastases showed a higher frequency of histological grade 3 (66,7%), tubular grade 3 (85,5%), nuclear grade 3 (58%) and mitotic index 2 (58%). The tubular formation was minor in axillary metastasis ( $p=0,04$ ). Based on the above, it is concluded that women older than 50 years had larger and more undifferentiated tumors and women aged  $\leq 50$  years had less well-differentiated tumors. There was no difference in morphology between these two groups when compared each other. The axillary implants revealed a more disorganized tissue morphology, which formed a lower number of tubules when compared to the breast primary tumors.

**Key words:** Breast Neoplasms; Neoplasm Grading; Carcinoma Ductal Breast; Age Groups.

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Anatomia da mama normal em planos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).* \_\_\_\_\_ 17
- FIGURA 2 - Microarquitetura da mama inativa e em lactação – adaptado (GARTNER; HIATT, 2007).* \_\_\_\_\_ 18
- FIGURA 3 - Fotomicrografia em HE - médio aumento. Glândula mamária em lactação evidenciando proliferação alveolar (a) nas extremidades dos ductos. Secreção no interior dos alvéolos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).* \_\_\_\_\_ 18
- FIGURA 4 - Fotomicrografia em HE - médio aumento. Glândula mamária em lactação evidenciando proliferação alveolar (a) nas extremidades dos ductos. Secreção no interior dos alvéolos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).* \_\_\_\_\_ 19
- FIGURA 5 - Sítios de transição epitélio - mesenquimal na progressão do carcinoma (THIERY, 2012).* \_\_\_\_\_ 22
- FIGURA 6 - Fluxograma da seleção da amostra.* \_\_\_\_\_ 27

## LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

<i>TABELA 1 - Escores dos graus tubular, nuclear e índice mitótico.</i>	29
<i>TABELA 2 - Distribuição da amostra por faixa etária.</i>	31
<i>TABELA 3 - Frequência das variáveis anatomopatológicas.</i>	32
<i>TABELA 4 - Relação das variáveis por faixa etária.</i>	33
<i>TABELA 5 - Distribuição absoluta (n) e relativa (%) do GH, GT, GN e IM em tumores primários e metástases axilares.</i>	36
<i>GRÁFICO 1 - (1A) Distribuição de casuística de acordo com o tamanho do tumor primário. (1B) Distribuição de acordo com o tamanho do tumor primário - segundo as faixas etárias. Apresentação em quartis</i>	31
<i>GRÁFICO 2 - Frequência dos Graus Histológicos agrupados por mulheres com idade menor ou igual e acima de 50 anos.</i>	34
<i>GRÁFICO 3 - Frequência dos Diâmetros dos Tumores agrupados por mulheres com idade menor ou igual e acima de 50 anos.</i>	34
<i>GRÁFICO 4 - Frequência das Metástases Axilares agrupadas por mulheres com idade menor ou igual e acima de 50 anos.</i>	35
<i>GRÁFICO 5 - Análise não pareada dos graus histológicos do tumor primário e da metástase axilar.</i>	37
<i>GRÁFICO 6 - Análise não pareada dos graus tubulares do tumor primário e da metástase axilar.</i>	37
<i>GRÁFICO 7 - Análise não pareada dos graus nucleares do tumor primário e da metástase axilar</i>	38
<i>GRÁFICO 8 - Análise não pareada dos índices mitóticos do tumor primário e da metástase axilar</i>	38

## LISTA DE ABREVIATURAS

CGA - Campo de Grande Aumento

DNA - Deoxyribonucleic Acid

DT - Diâmetro do Tumor

EMT - Transição Epitélio-Mesenquimal

FX - Faixa Etária

GH - Grau Histológico

GHM - Grau Histológico da Metástase Axilar

GM - Grau Mitótico

GN - Grau Nuclear

GT - Grau Tubular

HE - Hematoxilina-Eosina

IAL - Invasão Angiolinfática

IM - Índice Mitótico

Mx - Metástase Axilar

QT - Quimioterapia

SBR - Classificação Histológica de *Scarff-Bloom-Richardson*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
2.1	<b>OBJETIVO GERAL</b>	<b>25</b>
2.2	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODO</b>	<b>26</b>
3.1	<b>TIPO DE ESTUDO</b>	<b>26</b>
3.2	<b>LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO</b>	<b>26</b>
3.3	<b>UNIVERSO E AMOSTRA</b>	<b>26</b>
3.3.1	Critérios de seleção	<b>26</b>
3.3.2	Critérios de exclusão	<b>27</b>
3.4	<b>COLETA DOS DADOS E PROCEDIMENTOS</b>	<b>28</b>
3.4.1	Idade	<b>28</b>
3.4.2	Análise tumoral	<b>28</b>
3.4.3	Diâmetro do tumor	<b>28</b>
3.4.4	Metástases axilares	<b>28</b>
3.4.5	Grau histológico (GH)	<b>28</b>
3.5	<b>ANÁLISE DOS DADOS</b>	<b>30</b>
3.6	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>31</b>
4.1	<b>IDADE</b>	<b>31</b>
4.2	<b>DIÂMETRO DO TUMOR</b>	<b>31</b>
4.3	<b>GRAU HISTOLÓGICO</b>	<b>32</b>
4.4	<b>METÁSTASES AXILARES</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>GRAU HISTOLÓGICO – TUMOR NA MAMA VERSUS TUMOR NA AXILA</b>	<b>35</b>
5.1	<b>PERFIL DA AMOSTRA</b>	<b>35</b>
5.2	<b>ANÁLISE DE VARIÁVEIS (SCARFF-BLOOM-RICHARDSON)</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>43</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>44</b>
<b>9</b>	<b>APÊNDICE</b>	
9.1	<b>APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS</b>	
9.2	<b>APÊNDICE B - REGISTRO INDIVIDUAL DOS TUMORES PRIMÁRIOS</b>	
<b>10</b>	<b>ANEXOS</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna que mais acomete o sexo feminino no mundo. Atualmente é a segunda maior causa de morte por câncer em mulheres, ficando atrás apenas dos casos em que o câncer de pulmão é o responsável. Em relação à mortalidade, tais dados refletem principalmente a realidade de países em desenvolvimento que, por falhas na detecção precoce, estão gerando indicadores cada vez mais próximos de ocupar o primeiro lugar em causa de morte por câncer em mulheres (BAN; GODELLAS, 2014).

Trata-se de uma doença que incide de forma proporcional ao aumento da idade e acomete predominantemente mulheres na relação de 150:1 em relação aos homens. Tais neoplasias epiteliais são a causa mais comum de câncer em mulheres, exceto o câncer de pele não melanoma (LONGO, Dan L. et al., 2013).

Com o maior acesso aos métodos de diagnóstico, observou-se uma tendência do aumento do número de casos de câncer de mama em geral. A maioria desses apresenta baixa taxa de cura, devido ao diagnóstico tardio, o que caracteriza esta doença como um problema de saúde pública mundial e reforça a necessidade do amplo uso da mamografia como método de rastreio, a fim de detectar a doença em fases iniciais e instituir uma terapêutica curativa (RODRÍGUEZ CUEVAS; CAPURSO GARCÍA, 2006).

A incidência de câncer de mama varia consideravelmente em todo o mundo, sendo mais elevada nos países desenvolvidos em relação aos em desenvolvimento. Tal fato está atribuído às diferenças de acesso aos métodos diagnósticos. Outro aspecto que deve ser considerado entre as diferentes regiões é o de que fatores ambientais e diferenças no estilo de vida podem desempenhar um papel importante na história natural da doença (SANTOS SDA et al., 2013; SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2013; TAIRA et al., 2014).

Os fatores que influenciam especificamente na mortalidade por câncer de mama entre diferentes países são a incidência isolada do tumor naquela região e a eficiência dos sistemas de saúde, incluindo os programas de rastreio de base populacional e o acesso aos tratamentos adequados para esta doença. Fatores genéticos e outros aspectos relacionados com o tipo de tumor podem variar em diferentes grupos étnicos e diferentes condições ambientais (VICH et al., 2014).

Nos Estados Unidos, a incidência aumentou entre as décadas de 1970 e 1990. Entretanto, nos últimos dez anos observou-se uma redução considerável em países

desenvolvidos da Europa e nos Estados Unidos onde, em 2009, por exemplo, ela atingiu 127 casos por 100.000 mulheres. Uma das razões atribuídas a este declínio foi a redução de tratamentos de reposição hormonal indiscriminados administrados por períodos prolongados (FERLAY et al., 2007; RAVDIN et al., 2007; FERLAY et al., 2010; TAIRA et al., 2014).

No Brasil, a estimativa de incidência, em 2014, foi de 57.120 novos casos (INCA, 2014). Observa-se uma semelhança com os indicadores internacionais onde zonas mais bem desenvolvidas e grandes centros urbanos possuem este tipo de neoplasia como a principal entre as mulheres, sendo exceções cidades como Boa Vista, São Luís, Macapá e Manaus, onde observa-se uma incidência maior do câncer de colo do útero (GONZAGA et al., 2014).

Já os índices de mortalidade por câncer de mama no Brasil revelaram um padrão de estabilidade nos últimos anos, sugerindo uma melhora nos serviços públicos de saúde, conseqüentemente, um aumento da detecção precoce e tratamentos mais efetivos. Entretanto, ainda existem grandes desigualdades entre as diversas regiões do país, as quais afetam predominantemente mulheres de nível sócioeconômico mais baixo (VIACAVA; SOUZA-JUNIOR; MOREIRA RDA, 2009; AUTIER et al., 2010; FREITAS-JUNIOR et al., 2012; GONZAGA et al., 2014).

Visando a entender melhor a distribuição do câncer de mama no Brasil, um estudo objetivou avaliar a tendência da mortalidade desta doença em mulheres dos centros urbanos e das áreas rurais dos estados brasileiros. Observou-se que, no período entre 1980 e 2010, houve uma queda da mortalidade em grandes centros do sul e do sudeste. Já em cidades do norte e do nordeste, a mortalidade por câncer de mama aumentou. Uma das razões para essa disparidade pode ser o fato de que o acesso ao tratamento é mais difícil para os pacientes que vivem em áreas rurais e no norte do Brasil (GONZAGA et al., 2014).

Ao abordar o câncer de mama, é importante conhecer a morfologia normal dessas glândulas. Por definição sabe-se que as mamas são órgãos glandulares situados na região anterior e superior da caixa torácica entre os planos inferior do tecido subcutâneo e superior do músculo peitoral maior. A glândula mamária é formada por um sistema de ductos ramificados a partir do mamilo. O complexo sistema de ductos ramificados pode ser dividido em dois grupos: a unidade terminal ducto-lobular e os grandes ductos (FRANCO, 2007; MOORE, 2010).

Na região central de cada mama, estão localizadas a aréola e a papila, estrutura esta responsável por dar vazão à secreção desta glândula para o meio externo. Em cada papila



mamária, são encontrados aproximadamente 15 a 25 orifícios ductais com aproximadamente 0,5 mm de diâmetro, ligados a ductos que drenam as secreções de cada lobo que exercerem a função de secretar leite e são considerados as unidades funcionais deste órgão. (MOORE, 2010; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

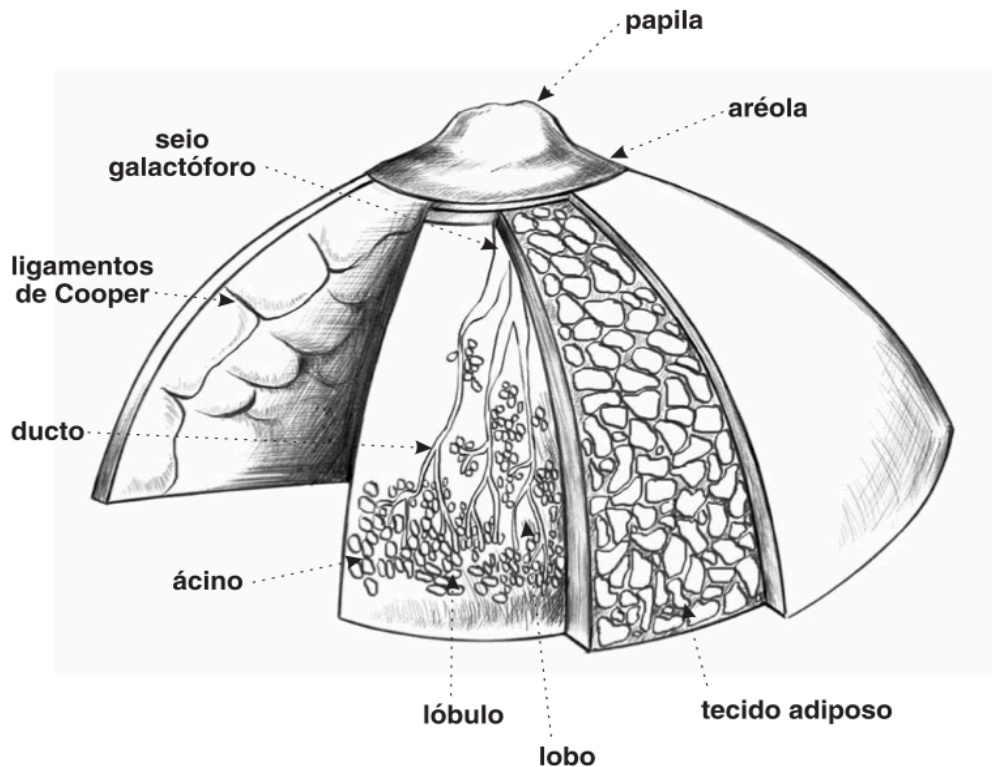


FIGURA 1 - Anatomia da mama normal em planos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O desenvolvimento das mamas em meninas, durante a puberdade, faz parte das características sexuais secundárias. Durante esse período, as mamas aumentam de tamanho e desenvolvem um mamilo proeminente. Em meninos, as mamas normalmente permanecem planas. O aumento das mamas, durante a puberdade, resulta do acúmulo de tecido adiposo e conjuntivo, além de certo crescimento e ramificação dos ductos galactóforos. A proliferação dos ductos galactóforos e o acúmulo de gordura se devem ao aumento da quantidade de estrógenos circulantes durante a puberdade. Na mulher adulta, a estrutura característica da glândula - o lóbulo - desenvolve-se a partir das extremidades dos menores ductos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

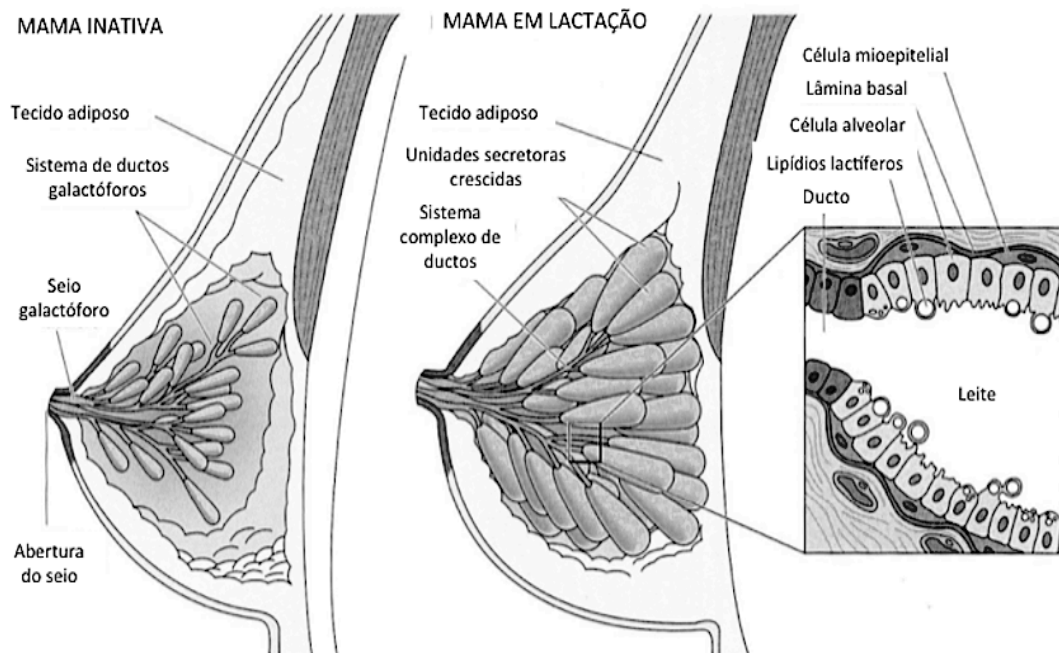


FIGURA 2 - Microarquitetura da mama inativa e em lactação – adaptado (GARTNER; HIATT, 2007).

A organização histológica da mama pode variar de acordo com o sexo, a idade e o estado fisiológico. Antes da puberdade, as glândulas mamárias são compostas por porções dilatadas, os seios galactóforos, e várias ramificações desses seios, os ductos galactóforos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).



FIGURA 3 - Fotomicrografia em HE - médio aumento. Glândula mamária em lactação evidenciando proliferação alveolar (a) nas extremidades dos ductos. Secreção no interior dos alvéolos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

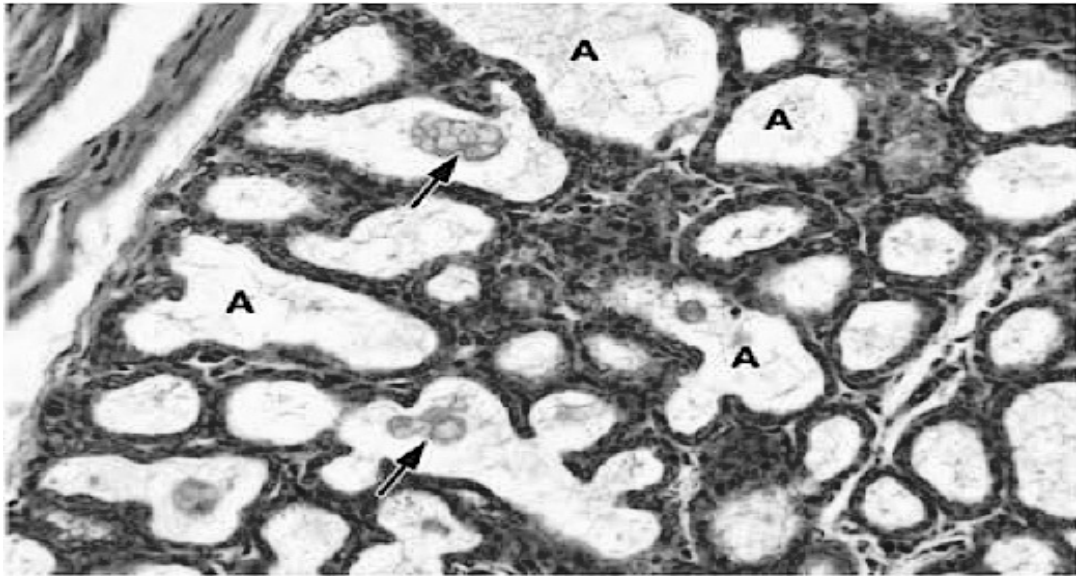


FIGURA 4 - Fotomicrografia em HE - médio aumento. Glândula mamária em lactação evidenciando proliferação alveolar (a) nas extremidades dos ductos. Secreção no interior dos alvéolos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

As células epiteliais que compõem a glândula estão arranjadas em duas camadas: a camada epitelial luminal e a camada mioepitelial basal. Toda esta estrutura encontra-se circundada pela membrana basal e a gênese do câncer de mama ocorre principalmente pelo desaparecimento dessa camada. Outros eventos importantes são a transformação epitélio-mesênquimal, a perda da morfologia estrutural e a instalação de instabilidades genômicas, tais sejam: deleções, amplificações, mutações ou rearranjos cromossômicos que são expressas por meio de fenótipos malignos (THIERY, 2002; FIDLER, 2003).

Sabe-se que no intervalo de tempo entre a menarca e a primeira gestação os eventos citados anteriormente possuem uma maior probabilidade de ocorrer. Sabe-se também que hormônios ovulatórios, como o estrogênio e a progesterona, estimulam altas taxas de proliferação em células pouco diferenciadas de estruturas lobulares (NAZÁRIO, 2000).

Já durante a primeira gestação, a mulher passa por um processo de desenvolvimento completo das glândulas mamárias que retira consideravelmente a população de células do lóbulo passíveis de desencadear o processo de iniciação. Sendo assim, gestações múltiplas e precoces diminuem o intervalo de susceptibilidade ao passo que a nuliparidade e gestações tardias aumentam a margem de risco para o processo de iniciação (NAZÁRIO, 2000).

Entretanto, nem sempre as neoplasias mamárias evoluem para a malignidade. Inicialmente o câncer de mama se apresenta como uma lesão benigna como a hiperplasia ductal. Ela se caracteriza pela proliferação de células epiteliais distribuídas de uma maneira não uniforme com um núcleo que varia quanto à forma e aos padrões de cromatina. É frequentemente o primeiro sinal patológico na transformação do epitélio mamário. As células têm relativamente pouco citoplasma e não têm bordos celulares claros. Citologicamente as células ainda são consideradas benignas. A transição de hiperplasia para hiperplasia com atipias está clinicamente associada a um aumento de risco para câncer de mama (KENEMANS et al., 2004).

O próximo passo é o desenvolvimento de carcinoma in situ, seja ductal ou lobular, que apresentam uma proliferação de células com características malignas, mas sem a invasão do estroma através da membrana basal. As células se descolam da membrana basal e invadem o estroma, e assim o tumor torna-se invasivo. Através dessa disseminação via vasos sanguíneos e linfáticos, as células podem originar metástases, sejam para linfonodos locorreionais ou para órgãos a distância (KENEMANS et al., 2004).

A morte decorrente da progressão do câncer de mama é secundária ao desenvolvimento da doença metastática, e a capacidade que um carcinoma da mama tem de desenvolver metástase a distância acaba sendo um importante fator prognóstico da doença. Nos carcinomas, o processo de formação metastática é complexo e se dá por meio de uma sequência de passos distintos, que resultam das interações entre as células tumorais e o microambiente tecidual onde estas células se encontram. Em cada um desses passos, as células malignas precisam superar os sistemas de controle do organismo, modificar seu comportamento e suas características fenotípicas principais e se adaptar a novos ambientes para desenvolver tumores em sítios distantes da neoplasia original (FIDLER, 2003; PETERSEN; CELIS, 2007).

O primeiro passo deste processo, a invasão, requer um comportamento onde as células epiteliais tumorais perdem a adesão célula-célula e ganham motilidade. Esse processo inicial capacita às células epiteliais a se desprenderem do seu sítio de origem e a invadir os tecidos adjacentes. No segundo passo, chamado intravasão, as células tumorais penetram através do endotélio vascular sanguíneo ou linfático e ganham a circulação sistêmica. Apenas algumas células tumorais presentes na circulação parecem ser capazes de sobreviver neste ambiente. Destas células sobreviventes, algumas completam o terceiro passo, a extravasão, no qual as

células tumorais penetram no endotélio dos capilares e atingem sítios distantes. Neste novo ambiente hospedeiro, um conjunto ainda menor dessas células metastáticas consegue proliferar, formando um pequeno conjunto de células malignas (micrometástases) que irá se transformar em tumores metastáticos secundários (FIDLER, 2003; SHOOK; KELLER, 2003).

Para atravessar todas essas etapas necessárias à formação metastática, as células epiteliais malignas passam por diversas transformações. Uma dessas transformações é a inativação do mecanismo de adesão célula-célula, que faz com que elas adquiram propriedades locomotoras como citado anteriormente. Esta mudança no fenótipo celular observado nas células epiteliais tem sido denominada de transição epitélio-mesenquimal (THIERY, 2002; YANG et al., 2004).

A transição epitélio-mesenquimal é um processo que ocorre fisiologicamente durante algumas fases do desenvolvimento embrionário em algumas espécies de animais, sendo fundamental em muitos processos histogênicos, particularmente nos vertebrados, onde o coração, o sistema músculo-esquelético, a maioria das estruturas craniofaciais e os nervos periféricos são formados por esse mecanismo (THIERY, 2002).

As células normais do epitélio podem sofrer um processo proliferativo local dando origem à hiperplasia. Alterações epigenéticas e mutações genéticas levam ao carcinoma “in situ”, ainda contornado pela membrana basal intacta. Novas mudanças podem induzir a uma disseminação local das células neoplásicas, iniciando o processo de transição epitélio-mesenquimal (EMT), com rotura da membrana basal e extravasamento das células neoplásicas ao estroma. As células atingem a circulação linfática ou sanguínea (intravasão) e são levadas passivamente pela circulação a órgãos distantes (THIERY, 2002; FIDLER, 2003; SHOOK; KELLER, 2003) . Neste novo local, as células neoplásicas migram para o novo órgão ou tecido (extravasão), onde podem ficar isoladas (micrometástases) ou formar um novo tumor (macrometástase) (Figura 5).

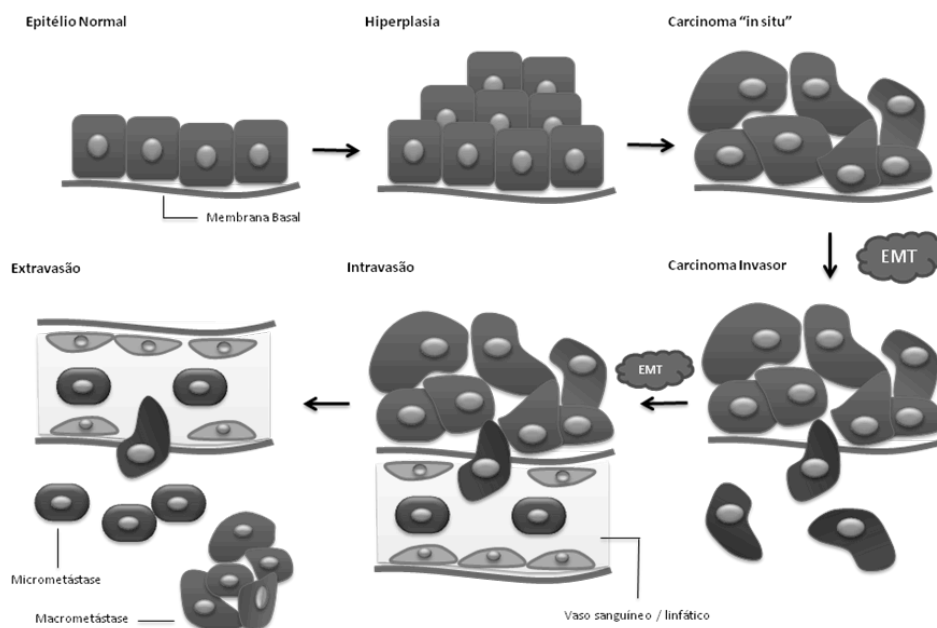


FIGURA 5 - Sítios de transição epitélio - mesenquimal na progressão do carcinoma (THIERY, 2012).

Após instalada a doença, exames de imagem como ultrassom e mamografia exercem um papel fundamental na detecção precoce. Já o seu direcionamento terapêutico exige esforços que incluam múltiplas abordagens como cirurgia, quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia. Além disso, a busca de marcadores tumorais é fundamental tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico da doença.

Para tanto, são utilizadas classificações moleculares e anatomopatológicas para o câncer de mama. A principal diferença observada entre os subtipos moleculares se refere à expressão do receptor de estrogênio e progesterona. Em geral os tumores podem ser classificados em cinco subtipos: Luminal A, Luminal B, Her-2, Basal e Tumores molecularmente semelhantes à mama normal (MALHOTRA et al., 2010).

Já a classificação anatomopatológica utilizada atualmente baseia-se em características morfológicas. O tipo histológico do tumor pode ser considerado ductal ou lobular a depender do padrão arquitetural. Quanto ao grau de invasão pode-se considerar o tumor in situ ou infiltrante. A classificação in situ possui células restritas à membrana basal da unidade lobular ductal distal. Tal fato confere a este tipo de tumor uma taxa de cura de aproximadamente 98%. Já os tumores que apresentam células que penetram a membrana basal denominam-se infiltrantes (FITZGIBBONS et al., 2000; UMEKITA; YOSHIDA, 2000; BOCKER; HUNGERMANN; DECKER, 2009).

Existe ainda uma outra divisão que está baseada na morfologia celular e no padrão de crescimento de cada tumor. Caso exista um padrão específico, os tumores são denominados carcinomas invasivos do tipo especial, apresentando então as subclassificações lobular, tubular, medular, metaplásico, mucinoso e papilar (BOIESEN et al., 2000).

Outro aspecto analisado é o tamanho do tumor. Atualmente, sabe-se que ele possui alto valor prognóstico, pois está altamente relacionado à agressividade da doença. Tumores com maiores diâmetros estão associados ao comprometimento de linfonodos axilares, ao intervalo livre de doença menor e à mortalidade. Já os tumores de menor tamanho estão invariavelmente relacionados a um melhor prognóstico tanto para a sobrevida global quanto para o tempo livre de doença (ELSTON; ELLIS, 2002; NIKOLIC-VUKOSAVLJEVIC et al., 2003).

Analisa-se também a presença de invasão angiolinfática. É sabido que o comprometimento de vasos sanguíneos e linfáticos peritumorais se faz necessário para que a metástase ocorra na maioria dos casos. Nos casos de câncer de mama, estes achados estão diretamente relacionados ao comprometimento de linfonodos axilares e aos piores prognósticos (ELSTON; ELLIS; PINDER, 1999; CAO; PANER; RAJAN, 2005; CHEN et al., 2005).

Já o status linfonodal ou axilar relata o comprometimento ou não dos linfonodos axilares por células neoplásicas. É um dos fatores prognósticos mais importantes do carcinoma invasivo, visto que pacientes com axilas livres de doença apresentam um melhor prognóstico, tanto para sobrevida global quanto para sobrevida livre de doença. A sobrevida em 10 anos está relacionada com a quantidade de linfonodos acometidos (ELSTON; ELLIS, 2002; FOLLANA et al., 2014).

O Grau Histológico (GH) do tumor é uma das características anatomopatológicas mais importantes. O sistema de classificação Nottingham, que se trata de uma modificação do Scarff-Bloom-Richardson (SBR) (ELSTON; ELLIS, 1991; ZHANG et al., 2010), é o sistema de classificação mais utilizado para determinar o GH em casos de câncer de mama (RAKHA et al., 2010). Em 1991, seu valor prognóstico foi demonstrado pela primeira vez (ELSTON; ELLIS, 1991) e, desde então, diversos estudos o validaram, o que o tornou um sistema de classificação recomendado mundialmente (HENSON et al., 1991; SAIMURA et al., 1999; SUNDQUIST et al., 1999; ANDERSON et al., 2000; SIMPSON et al., 2000; LUNDIN et al., 2001; FRKOVIC-GRAZIO; BRACKO, 2002; MIRZA et al., 2002; WARWICK et al., 2004; RAKHA et al., 2008; BLAMEY et al., 2010).

No câncer de mama, o GH indica o grau de diferenciação do tecido tumoral e é estabelecido por meio de uma avaliação semiquantitativa das características morfológicas do tumor tais sejam: grau tubular (GT), pleomorfismo ou grau nuclear (GN) e o número de mitoses por campo de grande aumento – índice mitótico (IM) (ELSTON; ELLIS, 1991).

Sabe-se que a análise anatomopatológica, por ser uma ferramenta simples, rápida e de baixo custo, ainda é amplamente utilizada por sua confiabilidade mesmo diante das abordagens moleculares e genéticas atuais. Fato este que a tornou a principal ferramenta desta pesquisa para avaliar inicialmente o perfil de agressividade dos tumores deste serviço.

Diante disso, surgiu o interesse deste estudo em conhecer o perfil anatomopatológico dos casos tratados no serviço de Mastologia da Maternidade Assis Chateaubriant – MEAC – UFC pois, por existir de fato uma estreita relação entre as características anatomopatológicas dos tumores e a agressividade da doença, pode-se detectar o quão agressivos ou não são os casos na amostra estudada.

Além disso, também por saber que o tumor sofre diversas alterações na sua biologia e na sua forma para que possa invadir tecidos adjacentes e se tornar metastático, surgiu o interesse em comparar as características morfológicas do tumor primário com a sua metástase axilar na busca de diferenças que auxiliem a compreender melhor tal processo e atribuir um valor prognóstico mais preciso aos fatores já existentes.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Conhecer o perfil anatomopatológico dos carcinomas ductais da Maternidade Escola Assis Chateaubriant, correlacionando com a faixa etária e com as metástases axilares.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Descrever as características morfológicas dos carcinomas ductais invasivos em mulheres com idade acima e abaixo ou igual a 50 anos.
2. Determinar o Grau Histológico das metástases axilares.
3. Comparar o Grau Histológico, o Grau Tubular, o Grau Nuclear e o Índice Mitótico entre o tumor da mama e a metástase axilar.

### **3 MÉTODO**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

Tratou-se de um estudo retrospectivo, de natureza exploratória, descritiva e transversal, baseado em dados primários obtidos em prontuários e laudos de exames histopatológicos e na interpretação de lâminas histológicas.

#### **3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO**

Este estudo foi realizado nas dependências do Departamento de Patologia e Medicina Legal – DPML do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – FAMED/UFC. A coleta de dados ocorreu no período de abril de 2015 a julho de 2015.

#### **3.3 UNIVERSO E AMOSTRA**

O Universo foi constituído por prontuários, laudos anatomopatológicos e lâminas histológicas de pacientes, do sexo feminino com diagnóstico de câncer de mama que realizaram mastectomia ou quadrantectomia com esvaziamento axilar no período de 10 anos compreendidos de 2005 a 2014, perfazendo o total de 533 casos.

##### **3.3.1 Critérios de seleção**

Do total de casos, foram selecionados aqueles com o diagnóstico histológico confirmado de carcinoma ductal invasivo, independente da idade. Do total de casos foram avaliados 302 casos que preencheram os critérios de seleção. Todos os laudos histopatológicos foram realizados pelo Departamento de Patologia e Medicina Legal - DPML.

Para a análise do grau histológico da metástase axilar, foram selecionados os casos com no mínimo um linfonodo comprometido e que não foram submetidos à quimioterapia neoadjuvante entre os 302 que preencheram os critérios de seleção, perfazendo um total de 69 casos.

### 3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os casos de pacientes do sexo masculino, as neoplasias não malignas, os demais subtipos histológicos não ductais, os casos cujos laudos não continham dados suficientes para a satisfação dos objetivos desta pesquisa ou que não possuíam lâminas em bom estado para análise histológica.

A análise inicial nos permitiu constatar uma perda de 28 casos para a variável Grau Histológico, 61 casos para a variável Metástase Axilar e 32 para a variável Diâmetro do Tumor. Todos por estarem com os laudos incompletos. Portanto, foram efetivamente selecionados para este estudo: GH (n=274), Metástase Axilar (n=241) e Diâmetro do Tumor (n=270) (Figura 6).

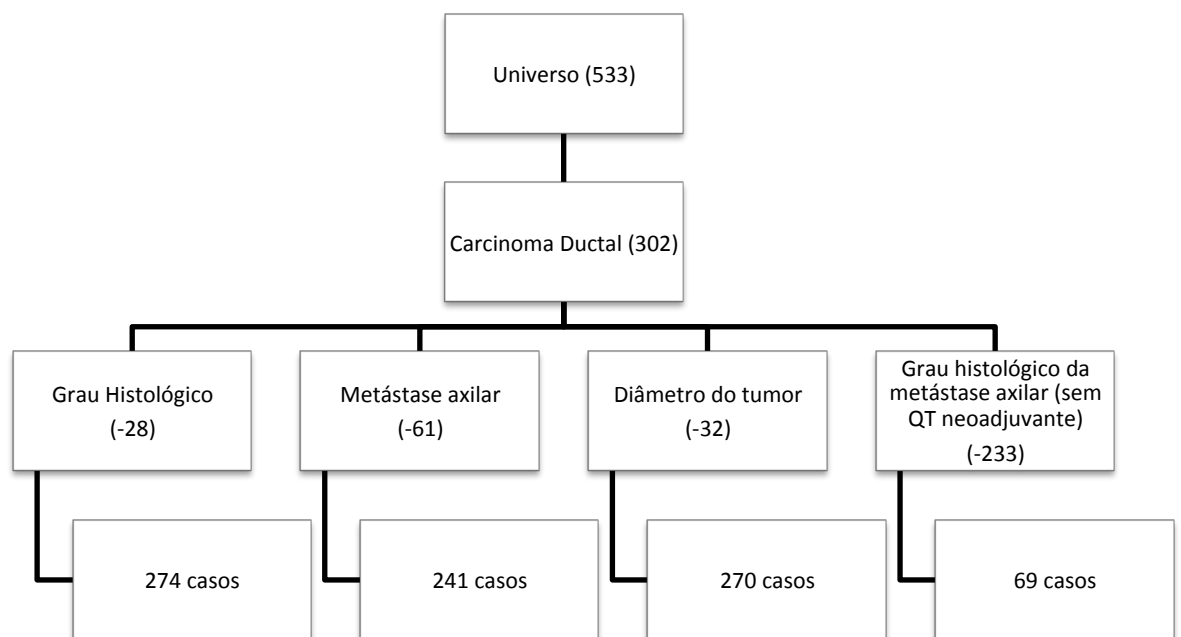


FIGURA 6 - Fluxograma da seleção da amostra.

### **3.4 COLETA DOS DADOS E PROCEDIMENTOS**

#### **3.4.1 Idade**

A idade foi obtida a partir das informações contidas nos laudos anatomopatológicos. Sendo as pacientes divididas em dois grupos: um com idade menor e igual e o outro acima de 50 anos.

#### **3.4.2 Análise tumoral**

Foram analisadas as características morfológicas referentes ao diâmetro do tumor (DT), metástase axilar (Mx) e grau histológico (GH) analisado por meio do método de Scarf – Bloom - Richardson (SBR), modificado por Elston e Ellis (ELSTON; ELLIS, 1991).

#### **3.4.3 Diâmetro do tumor**

A mensuração foi feita em centímetros (cm) a partir da peça enviada para estudo anatomopatológico. Dado este também contido no laudo. Levou-se em consideração para este estudo o maior diâmetro mensurado no tumor primário.

#### **3.4.4 Metástases axilares**

Foram constatadas a partir do estudo histopatológico dos linfonodos, fruto do esvaziamento axilar realizado em cirurgia. Os casos foram considerados positivos para metástase axilar quando evidenciada a presença de células neoplásicas de tecido mamário infiltrando os linfonodos. Dados estes também contidos nos laudos.

#### **3.4.5 Grau histológico (GH)**

Foi estabelecido por meio do método de Scarf – Bloom - Richardson (SBR), modificado por Elston e Ellis (ELSTON; ELLIS, 1991) em que é considerada a soma dos escores dos graus tubular, nuclear e índice mitótico (Tabela 1).

TABELA 1 - Escores dos graus tubular, nuclear e índice mitótico.

Critérios	Descrição	Escore
Grau Tubular		
	Formação Tubular presente em:	
	• Mais de 75% do tumor.	1
	• 10 a 75% do tumor.	2
	• Menos de 10% do tumor.	3
Grau Nuclear		
	• Leve atipia nuclear. Núcleos pequenos, regulares e uniformes.	1
	• Moderada atipia nuclear. Tamanho moderado e variabilidade.	2
	• Intensa atipia nuclear. Variabilidade marcante e presença de nucléolos.	3
Índice Mitótico*		
	• 0 a 5 mitoses por campo de grande aumento.	1
	• 6 a 10 mitoses por campo de grande aumento.	2
	• Mais que 11 mitoses por campo de grande aumento.	3
*Para microscópio Nikon (diâmetro de campo de 0,44 mm e objetiva de 40x)		

Considerou-se:

- GH 1 - Bem diferenciado (soma de 3 a 5 escores).
- GH 2 - Moderadamente diferenciado (soma de 6 a 7 escores).
- GH 3 - Pouco diferenciado (soma de 8 a 9 escores).

Os dados foram coletados utilizando uma ficha específica (APÊNDICE A), e tabulados de acordo com um número de identificação aleatório (APÊNDICE B). Nesta tabela, foram registrados os dados anatomopatológicos apenas do tumor primário e se havia ou não linfonodos comprometidos. Os dados da análise histológica dos linfonodos axilares foram tabulados de forma pareada com os achados dos seus respectivos tumores primários (APÊNDICE C).

### **3.5 ANÁLISE DOS DADOS**

A análise estatística foi feita por meio do software SPSS<sup>®</sup> versão 20.0, utilizando o teste qui-quadrado e considerando valores de  $p < 0,05$  como estatisticamente significante. Para análise entre os grupos utilizou-se o teste de ANOVA para dados não paramétricos.

### **3.6 ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, via Plataforma Brasil, sob o parecer de número 651.657 em 26/03/2015 (ANEXO).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 IDADE

Foram levantados 302 casos de carcinoma ductal invasivo no período estudado. A idade média das pacientes foi 55,6 anos  $\pm$  13,04. A idade mínima foi 29 e a máxima 93 anos.

Nos 302 casos estudados, observou-se uma predominância de mulheres acima de 50 anos de idade (n=181), representando 59,9% da amostra (Tabela 2).

TABELA 2 - Distribuição da amostra por faixa etária.

Faixa Etária (Fx)	n	%
$\leq 50$ anos	121	40,1
$> 50$ anos	181	59,9
Total	302	100,0

### 4.2 DIÂMETRO DO TUMOR

O maior diâmetro do tumor variou de 0,1 a 22,0 cm, com média de 3,4 cm  $\pm$  2,95. Houve uma predominância dos tumores que possuíam diâmetro acima de 2 centímetros (n=162 – 60%).

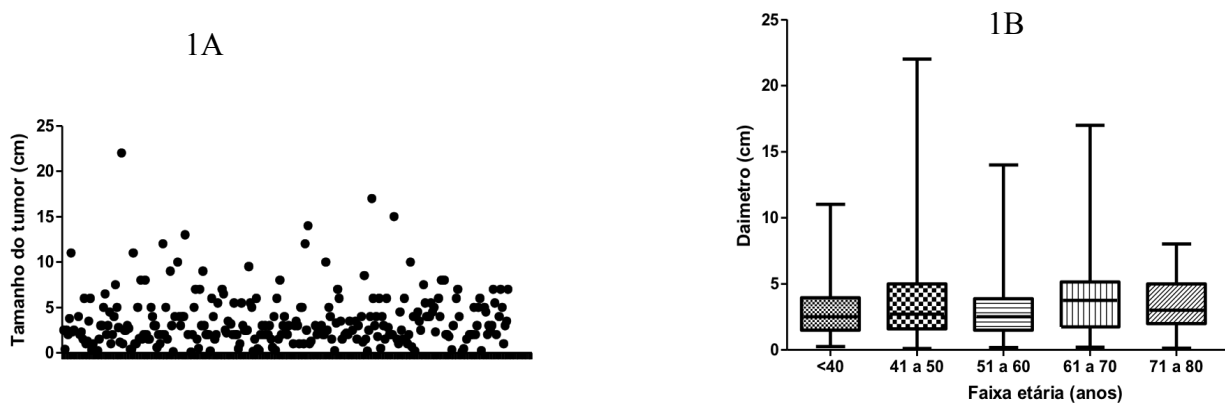


GRÁFICO 1 - (1A) Distribuição de casuística de acordo com o tamanho do tumor primário. (1B) Distribuição de acordo com o tamanho do tumor primário - segundo as faixas etárias. Apresentação em quartis

### 4.3 GRAU HISTOLÓGICO

Os tumores de Grau Histológico (GH) 3 predominaram na amostra (n=121), representando 43,8% dos casos identificados (Tabela 3). Mulheres com idade  $\leq$  50 anos apresentaram menos tumores grau 1 (p=0,002). Mulheres com idade  $>$  50 anos apresentaram mais tumores grau 3 (p=0,002) e tumores de maior diâmetro (p<0,001) (Tabela 4).

TABELA 3 - Frequência das variáveis anatomopatológicas.

Variável	Categoria	n	%
<b>Grau Histológico (GH)</b>	1	66	23,9
	2	89	32,3
	3	121	43,8
	Total	276	100
<b>Grau Tubular (GT)</b>	1	27	9,7
	2	61	21,9
	3	190	68,3
	Total	278	100
<b>Grau Nuclear (GN)</b>	1	50	17,9
	2	104	37,1
	3	126	45
	Total	280	100
<b>Grau Mitótico (GM)</b>	1	112	40,6
	2	81	29,4
	3	83	30
	Total	276	100



#### 4.4 METÁSTASES AXILARES

Além disso, 66% dos casos que continham o estudo dos linfonodos axilares possuíam metástase neste sítio (n=159). A presença de metástase predominou nas duas faixas etárias quando analisadas isoladamente ( $p < 0,001$ ) (Tabela 4).

Ao correlacionar as variáveis estudadas com a faixa etária, observou-se uma concentração maior de casos com Grau Histológico 3, presença de Metástase Axilar e Diâmetro do Tumor  $> 2$  cm no grupo de mulheres acima de 50 anos (Tabela 4).

TABELA 4 - Relação das variáveis por faixa etária.

		Faixa Etária		Total	Valor de <i>P</i>
		$\leq 50$ anos	$> 50$ anos		
<b>Grau Histológico (GH)</b>	1	23	42	65	0,245
	2	41	47	88	
	3	44	77	121	
<b>Total</b>		108	166	274	
<b>Valor de <i>P</i></b>		<b>0,002</b>	<b>0,002</b>	---	
<b>Metástase Axilar (Mx)</b>	Ausente	30	52	82	0,580
	Presente	64	95	159	
<b>Total</b>		94	147	241	
<b>Valor de <i>P</i></b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	---	
<b>Diâmetro do Tumor (DT)</b>	$\leq 2$ cm	47	61	108	0,389
	$> 2$ cm	62	100	162	
<b>Total</b>		109	161	270	
<b>Valor de <i>P</i></b>		<b>0,348</b>	<b>&lt;0,001</b>	---	

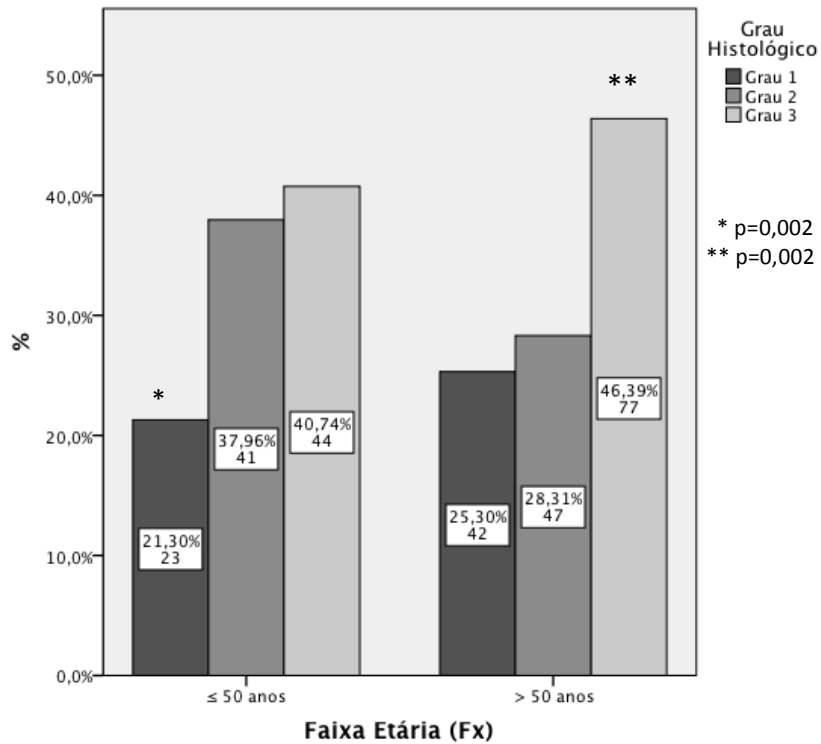


GRÁFICO 2 - Frequência dos Graus Histológicos agrupados por mulheres com idade menor ou igual e acima de 50 anos.

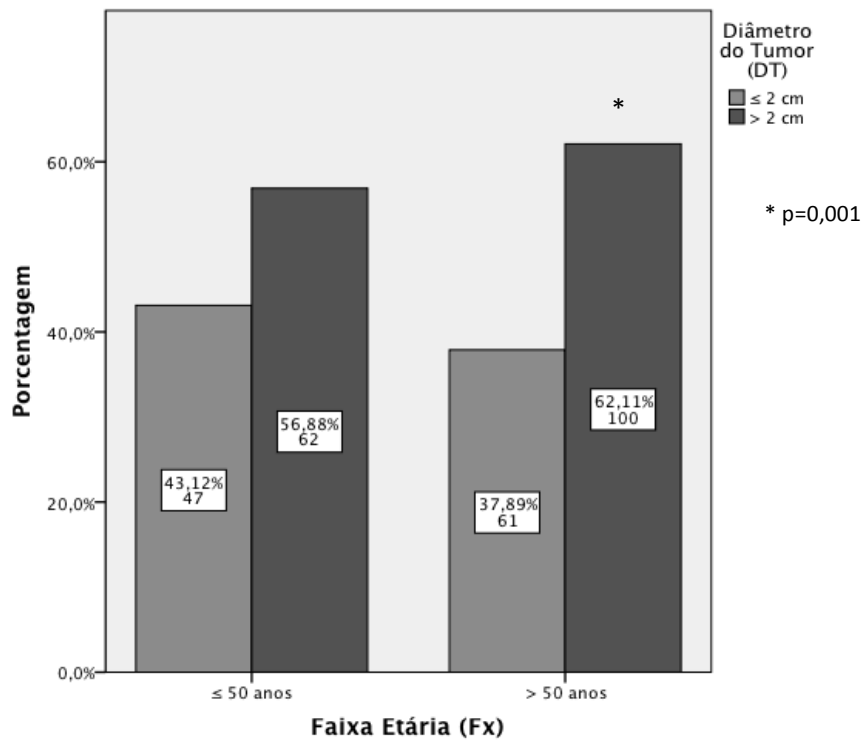


GRÁFICO 3 - Frequência dos Diâmetros dos Tumores agrupados por mulheres com idade menor ou igual e acima de 50 anos.

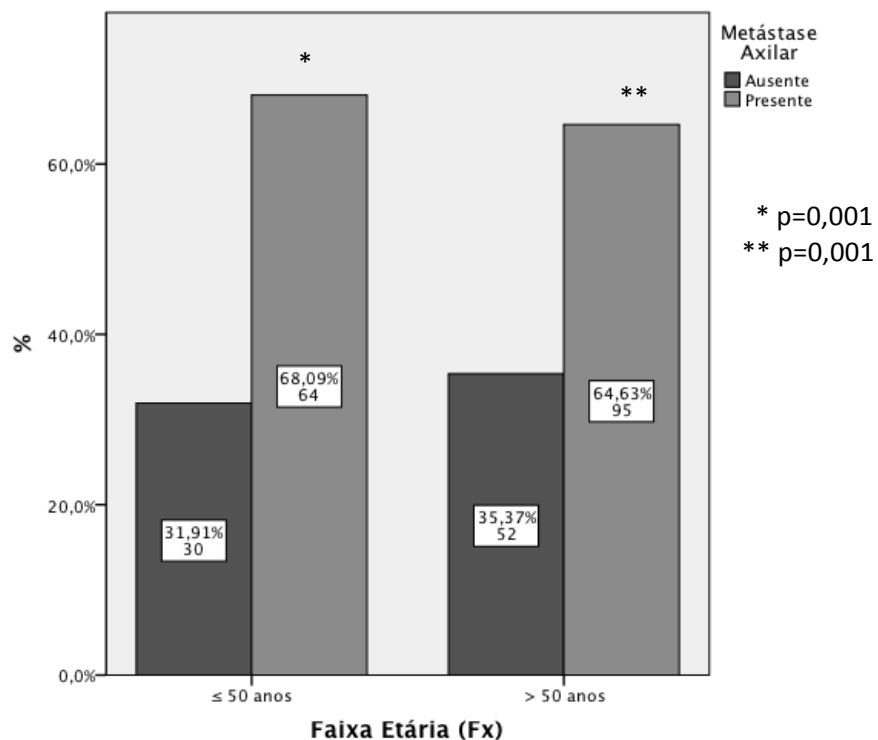


GRÁFICO 4 - Frequência das Metástases Axilares agrupadas por mulheres com idade menor ou igual e acima de 50 anos.

## 5 GRAU HISTOLÓGICO – TUMOR NA MAMA VERSUS TUMOR NA AXILA

### 5.1 PERFIL DA AMOSTRA

Os GH mais elevados predominaram entre os tumores primários, onde 52,2% foram classificados como GH 3. Observou-se nas metástases axilares uma frequência maior de GH 3 (66,7%), GT 3 (85,5%), GN 3 (58%) e IM 2 (58%) quando comparadas ao tumor primário (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição absoluta (n) e relativa (%) do GH, GT, GN e IM em tumores primários e metástases axilares.

	Tumor primário (mama)		Metástase Linfonodal (axila)	
	N	%	N	%
Grau Histológico (GH)				
1	6	8,7	1	1,4
2	27	39,1	22	31,9
3	36	52,2	46	66,7
Grau Tubular (GT)				
1	4	5,8	-	-
2	15	21,7	10	14,5
3	50	72,5	59	85,5
Grau Nuclear (GN)				
1	5	7,2	3	4,3
2	29	42,0	26	37,7
3	35	50,7	40	58,0
Índice Mitótico (IM)				
1	15	21,7	7	10,1
2	27	39,1	40	58,0
3	27	39,1	22	31,9

## 5.2 ANÁLISE DE VARIÁVEIS (SCARFF-BLOOM-RICHARDSON)

Ao analisar a diferença dos GH entre tumor primário e metástase axilar, observou-se uma tendência estatisticamente limítrofe ( $p=0,055$ ) das axilas apresentarem GH mais elevados (Gráfico 5).

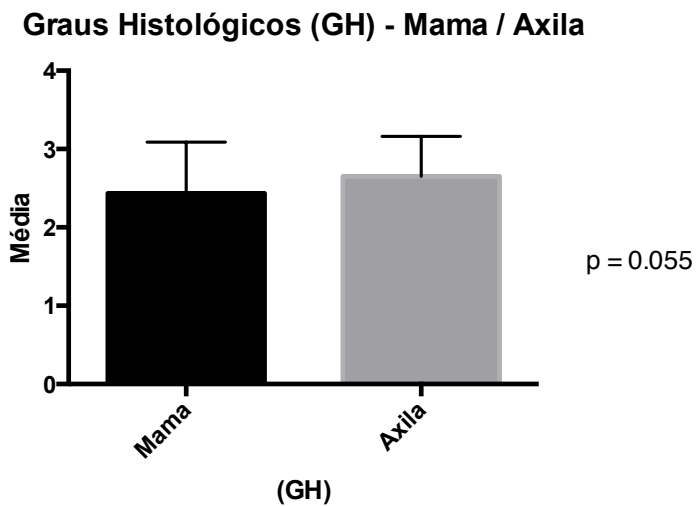


GRÁFICO 5 - Análise não pareada dos graus histológicos do tumor primário e da metástase axilar.

Quanto à presença de formações tubulares e de glândulas mamárias, os GT foram comparados. Observou-se que os implantes axilares apresentaram uma arquitetura tecidual mais desorganizada ( $p=0,04$ ) por formarem menos túbulos que os tumores primários da mama (Gráfico 6).

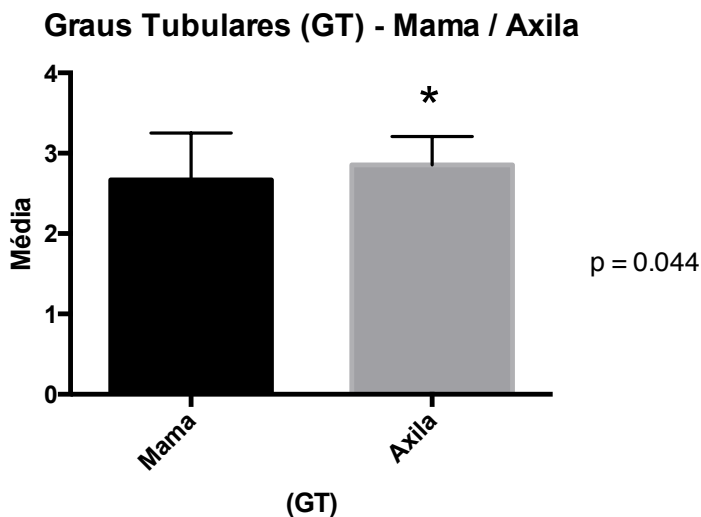


GRÁFICO 6 - Análise não pareada dos graus tubulares do tumor primário e da metástase axilar.

Com relação ao nível de pleomorfismo celular, atipias e proliferação celular, comparou-se entre tumor primário e axila os GN (Gráfico 7) e IM (Gráfico 8), porém sem diferença estatisticamente significativa.

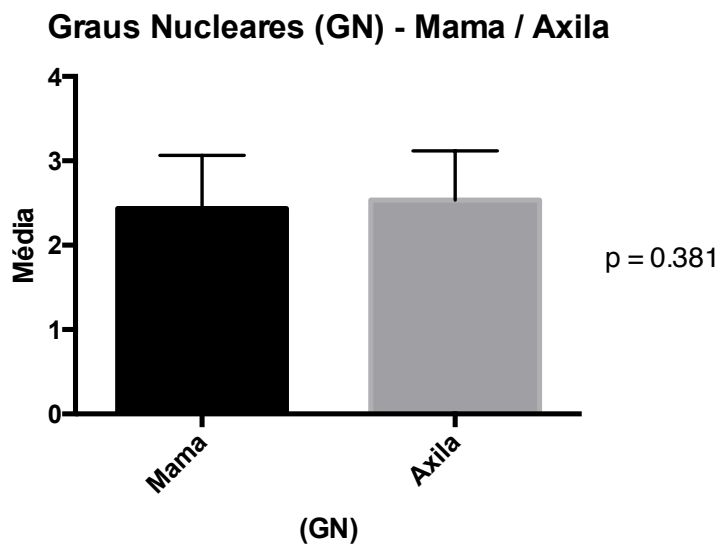


GRÁFICO 7 - Análise não pareada dos graus nucleares do tumor primário e da metástase axilar

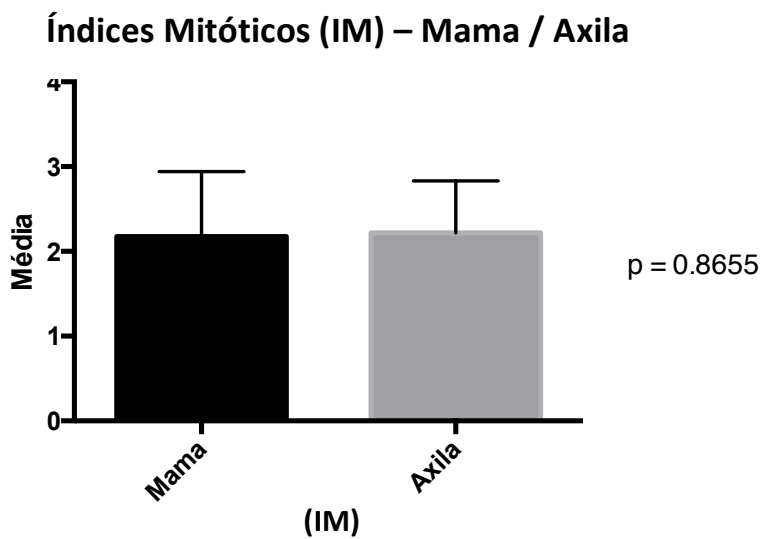


GRÁFICO 8 - Análise não pareada dos índices mitóticos do tumor primário e da metástase axilar

## 6 DISCUSSÃO

A abordagem atual do câncer de mama está bem estabelecida quanto à utilização de fatores moleculares e receptores hormonais. Já a detecção baseia-se principalmente na utilização de exames de imagem como mamografia e ultrassom mamário. Entretanto as características morfológicas do tumor ainda são amplamente utilizadas para a instituição do tratamento mais adequado como a decisão por quimioterapia neoadjuvante por exemplo. (FISHER; REDMOND; FISHER, 1980; DALTON et al., 2000; FITZGIBBONS et al., 2000; HAMMOND et al., 2000). Sendo assim, compreender cada vez mais o perfil histopatológico em determinados grupos de pacientes ainda pode ser uma ferramenta importante na tomada de decisões. No presente estudo avaliaram-se tais características com o objetivo de conhecer o perfil de agressividade dos tumores deste serviço e de buscar dados que auxiliem a compreender melhor as diferenças ao nível tecidual em casos de câncer de mama metastáticos.

É importante considerar que a caracterização morfológica foi obtida por meio de laudos histopatológicos provenientes dos arquivos médicos deste serviço. Tal limitação poderia prejudicar a precisão dos resultados. Entretanto vale ressaltar que, no período estudado, a equipe que emitiu os laudos foi a mesma e composta por médicos especializados e com alto grau de titulação. Além disso, trata-se de um serviço de referência e com qualidade técnica reconhecida. Tais fatos minimizam a possibilidade de erro de laudo e asseguram a qualidade dos dados aqui expostos.

Os resultados deste estudo demonstraram uma elevada proporção de casos com presença de metástase axilar e GH 3, o que confere um perfil bastante agressivo e uma organização tecidual indiferenciada aos tumores estudados. Acredita-se que a prevalência de tumores extensos encontrados se justifique não só pelo baixo grau de diferenciação, mas também pela demora em diagnosticar e instituir a terapia definitiva.

É sabido que a prevalência de tumores de mama mais agressivos é maior em mulheres jovens (CLAGNAN et al., 2008; KHEIRELSEID et al., 2011; DÍAZ GARCÍA et al., 2014) e que pacientes com tumores GH 1 apresentam melhor prognóstico (FISHER; REDMOND; FISHER, 1980; HENSON et al., 1991; DALTON et al., 2000; FITZGIBBONS et al., 2000; HAMMOND et al., 2000). Nesta amostra, evidenciou-se a mesma tendência ao observar uma

baixa prevalência de tumores GH 1 quando comparados aos demais graus nas mulheres com idade igual ou abaixo de 50 anos ( $p=0,002$ ).

Outro achado que merece atenção é o grande número de mulheres com idade menor ou igual a 50 anos diagnosticadas neste serviço, independentemente das características morfológicas. Ao considerar que, em um período de dez anos, mais de 40% dos carcinomas ductais de mama diagnosticados e tratados cirurgicamente foram em mulheres com idade menor ou igual a 50 anos. Entende-se que é uma situação preocupante e que gera perspectivas de estudos futuros objetivando justificar tal prevalência.

Ao comparar o diâmetro dos tumores (DT) entre as faixas etárias, não foi observada diferença significativa e verificou-se que a amostra foi composta predominantemente por tumores de diâmetro  $> 2$  cm. É sabido que o alto grau de indiferenciação contribui diretamente para a ocorrência de tumores maiores. Entretanto é importante refletir acerca da influência que não somente o diagnóstico tardio exerce nesses casos; mas também o impacto que o longo intervalo de tempo entre o diagnóstico e a ressecção cirúrgica, seja por fatores sociais aqui não abordados, como a falta de informação e acesso aos serviços de saúde, ou por possíveis limitações de recursos deste serviço, podem exercer em favor deste grande número de tumores  $> 2$  cm.

Quando analisadas isoladamente, mulheres  $> 50$  anos apresentaram uma predominância de tumores  $> 2$  cm ( $p<0,001$ ). Acredita-se que, além das possíveis limitações em diagnosticar e tratar já citadas anteriormente, a predominância de graus histológicos mais elevados neste grupo ( $p=0,002$ ) tenha contribuído diretamente para este achado.

Outro fator determinante do grau de agressividade dos casos aqui estudados foi o predomínio de axilas comprometidas independentemente da faixa etária. Considera-se que tal achado deve-se ao elevado número de tumores  $> 2$  cm na amostra total, pois o tamanho do tumor primário possui relação direta com a ocorrência de metástase axilar. O que já foi relatado em estudos anteriores em que pacientes que apresentavam DT menores de 1,0 cm, por exemplo, possuíam risco de 10% a 20% de desenvolver metástase axilar, e risco bem mais elevado em diâmetros maiores (CARTER; ALLEN; HENSON, 1989; LEITNER et al., 1995). Tal fato corrobora também com o predomínio de tumores mais indiferenciados encontrados na amostra estudada, que pode ter contribuído para o grande número de metástases axilares.



Já o interesse em analisar as características histopatológicas da metástase axilar surgiu do fato de que a classificação de Scarff-Bloom-Richardson no linfonodo não é feita de rotina e não possui aplicabilidade clínica bem estabelecida.

Dada a escassez de estudos comparando o tumor primário com a metástase axilar sob os aspectos histopatológicos essencialmente, não foi encontrada em nossa revisão uma metodologia bem definida para analisar as variáveis que compõem o grau histológico segundo a classificação de SBR na metástase axilar.

É importante ressaltar que, ao comparar os graus histológicos do tumor primário e da metástase axilar, não foram considerados os casos submetidos à quimioterapia neoadjuvante devido a possíveis alterações teciduais que esse tratamento pode causar. Em função do exposto, optou-se por excluir os casos pós quimioterapia neoadjuvante deste estudo.

Hans C. et al. (VAN DER LINDEN et al., 1986) objetivaram verificar a diferença das características morfológicas entre tumor primário e metástase axilar. Apesar de não utilizarem a classificação de SBR, e sim recursos de morfometria, foi demonstrada uma alta correlação entre as características histológicas do tumor primário e da metástase. Fato também observado no presente estudo por não haver diferença significativa entre os graus histológicos na amostra. Os mesmo autores também observaram que as metástases axilares apresentaram maior pleomorfismo nuclear, fato não evidenciado neste estudo por meio da variável Grau Nuclear que também não mostrou diferença significativa.

Os achados deste estudo também estão de acordo com os evidenciados no estudo de Simpson et al. (SIMPSON et al., 2000) que, avaliando um total de 227 pacientes e utilizando a classificação de SBR, mostrou semelhança entre o carcinoma primário e a metástase axilar em 78% dos casos tanto para o Grau Histológico quanto para o Índice Mitótico isoladamente.

Apesar ter sido observada diferença entre os GH do tumor primário e da axila, o aumento isolado do Grau Tubular nas metástases axilares denota uma arquitetura tecidual mais desorganizada nos linfonodos estudados. Acredita-se que este resultado se justifique pelo alto grau de indiferenciação da amostra já confirmado pela predominância de tumores GH3.

Acredita-se que existam mecanismos biológicos não abordados neste estudo que sejam responsáveis por esta menor formação de túbulos nas metástases axilares, pois foram abordadas apenas as características morfológicas do tumor. Alterações na expressão genética de proteínas responsáveis pela organização e adesão tecidual, como a E-caderina, sabidamente

têm relação com Grau Histológico dos tumores de mama (GAMALLO et al., 1993; NURISMAH et al., 2008) podendo, portanto, estar associada a uma arquitetura tumoral mais indiferenciada e ser uma justificativa de nível molecular para a menor formação tubular que foi evidenciada neste estudo.

Entende-se que, por serem clones de uma mesma célula tumoral, o tecido metastático e o tumor primário possuem características teciduais semelhantes de modo geral. Entretanto este estudo mostrou que, já ao nível de organização tecidual pode haver diferença de comportamento entre a metástase e o seu tumor primário de mama. Acredita-se que essas diferenças possam existir também entre os marcadores tumorais atualmente utilizados para fim de prognóstico e por isso, é preciso reforçar a importância desta investigação para que seja possível compreender melhor o comportamento da doença de forma individualizada, e conferir mais especificidade ao prognóstico e à abordagem terapêutica destes pacientes.

## 7 CONCLUSÃO

- O perfil anatomopatológico das pacientes atendidas neste serviço é bastante agressivo.
- >50 anos apresentaram tumores maiores e mais indiferenciados.
- $\leq 50$  anos apresentaram menos tumores bem diferenciados.
- Não houve diferença da morfologia entre as faixas etárias quando comparadas entre si.
- Os implantes axilares apresentaram morfologia tecidual mais desorganizada formando menos túbulos quando comparados aos tumores primários.

## 8 REFERÊNCIAS

- ANDERSON, T. J.; ALEXANDER, F. E.; LAMB, J.; SMITH, A.; FORREST, A. P. Pathology characteristics that optimize outcome prediction of a breast screening trial. **Br J Cancer**, v. 83, n. 4, p. 487-492, 2000.
- AUTIER, P.; BONIOL, M.; LA VECCHIA, C.; VATTEN, L.; GAVIN, A.; HERY, C.; HEANUE, M. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. **BMJ**, v. 341, n., p. c3620, 2010.
- BAN, K. A.; GODELLAS, C. V. Epidemiology of breast cancer. **Surg Oncol Clin N Am**, v. 23, n. 3, p. 409-422, 2014.
- BLAMEY, R. W.; HORNMARK-STENSTAM, B.; BALL, G.; BLICHERT-TOFT, M.; CATALIOTTI, L.; FOURQUET, A.; GEE, J.; HOLLI, K.; JAKESZ, R.; KERIN, M.; MANSEL, R.; NICHOLSON, R.; PIENKOWSKI, T.; PINDER, S.; SUNDQUIST, M.; VAN DE VIJVER, M.; ELLIS, I. ONCOPOOL - a European database for 16,944 cases of breast cancer. **Eur J Cancer**, v. 46, n. 1, p. 56-71, 2010.
- BOCKER, W.; HUNGERMANN, D.; DECKER, T. [Anatomy of the breast]. **Pathologe**, v. 30, n. 1, p. 6-12, 2009.
- BOIESEN, P.; BENDAHL, P. O.; ANAGNOSTAKI, L.; DOMANSKI, H.; HOLM, E.; IDVALL, I.; JOHANSSON, S.; LJUNGBERG, O.; RINGBERG, A.; OSTBERG, G.; FERNO, M. Histologic grading in breast cancer--reproducibility between seven pathologic departments. South Sweden Breast Cancer Group. **Acta Oncol**, v. 39, n. 1, p. 41-45, 2000.
- CAO, Y.; PANER, G. P.; RAJAN, P. B. Sentinel node status and tumor characteristics: a study of 234 invasive breast carcinomas. **Arch Pathol Lab Med**, v. 129, n. 1, p. 82-84, 2005.
- CARTER, C. L.; ALLEN, C.; HENSON, D. E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. **Cancer**, v. 63, n. 1, p. 181-187, 1989.
- CHEN, Y. W.; LAI, Y. C.; HSU, C. C.; CHUANG, Y. W.; HOU, M. F. Value of nodal drainage patterns and tumor location from lymphoscintigraphic mapping in detecting axillary sentinel lymph node status in breast cancer: experience at Kaohsiung Medical University Hospital. **Kaohsiung J Med Sci**, v. 21, n. 6, p. 251-257, 2005.
- CLAGNAN, W. S.; ANDRADE, J. M.; CARRARA, H. H.; TIEZZI, D. G.; REIS, F. J.; MARANA, H. R.; ABRAO, R. A. [Age as an independent prognostic factor in breast cancer]. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, n. 2, p. 67-74, 2008.
- DALTON, L. W.; PINDER, S. E.; ELSTON, C. E.; ELLIS, I. O.; PAGE, D. L.; DUPONT, W. D.; BLAMEY, R. W. Histologic grading of breast cancer: linkage of patient outcome with level of pathologist agreement. **Mod Pathol**, v. 13, n. 7, p. 730-735, 2000.
- DÍAZ GARCÍA, N.; CUADRADO ROUCO, C.; VICH, P.; ALVAREZ-HERNANDEZ, C.; BRUSINT, B.; REDONDO MARGÜELLO, E. [Breast cancer update in primary care: (V/V)]. **Semergen**, v., n., p., 2014.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Pathological 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**, v. 19, n. 5, p. 403-410, 1991.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O.; PINDER, S. E. Pathological prognostic factors in breast cancer. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 31, n. 3, p. 209-223, 1999.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Pathological 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**, v. 41, n. 3A, p. 154-161, 2002.

FERLAY, J.; AUTIER, P.; BONIOL, M.; HEANUE, M.; COLOMBET, M.; BOYLE, P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. **Ann Oncol**, v. 18, n. 3, p. 581-592, 2007.

FERLAY, J.; SHIN, H. R.; BRAY, F.; FORMAN, D.; MATHERS, C.; PARKIN, D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **Int J Cancer**, v. 127, n. 12, p. 2893-2917, 2010.

FIDLER, I. J. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. **Nat Rev Cancer**, v. 3, n. 6, p. 453-458, 2003.

FISHER, E. R.; REDMOND, C.; FISHER, B. Histologic grading of breast cancer. **Pathol Annu**, v. 15, n. Pt 1, p. 239-251, 1980.

FITZGIBBONS, P. L.; PAGE, D. L.; WEAVER, D.; THOR, A. D.; ALLRED, D. C.; CLARK, G. M.; RUBY, S. G.; O'MALLEY, F.; SIMPSON, J. F.; CONNOLLY, J. L.; HAYES, D. F.; EDGE, S. B.; LICHTER, A.; SCHNITT, S. J. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Arch Pathol Lab Med**, v. 124, n. 7, p. 966-978, 2000.

FOLLANA, P.; BARRIERE, J.; CHAMOREY, E.; LARGILLIER, R.; DADONE, B.; MARI, V.; HANNOUN-LEVI, J. M.; MARCY, M.; FLIPO, B.; FERRERO, J. M. Prognostic factors in 401 elderly women with metastatic breast cancer. **Oncology**, v. 86, n. 3, p. 143-151, 2014.

FREITAS-JUNIOR, R.; GONZAGA, C. M.; FREITAS, N. M.; MARTINS, E.; DARDES RDE, C. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 67, n. 7, p. 731-737, 2012.

FRKOVIC-GRAZIO, S.; BRACKO, M. Long term prognostic value of Nottingham histological grade and its components in early (pT1N0M0) breast carcinoma. **J Clin Pathol**, v. 55, n. 2, p. 88-92, 2002.

GAMALLO, C.; PALACIOS, J.; SUAREZ, A.; PIZARRO, A.; NAVARRO, P.; QUINTANILLA, M.; CANO, A. Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma. **Am J Pathol**, v. 142, n. 4, p. 987-993, 1993.

GONZAGA, C. M.; FREITAS-JUNIOR, R.; SOUZA, M. R.; CURADO, M. P.; FREITAS, N. M. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: ecological time-series study. **Breast**, v. 23, n. 2, p. 180-187, 2014.

HAMMOND, M. E.; FITZGIBBONS, P. L.; COMPTON, C. C.; GRIGNON, D. J.; PAGE, D. L.; FIELDING, L. P.; BOSTWICK, D.; PAJAK, T. F. College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors-which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. Cancer Committee and Conference Participants. **Arch Pathol Lab Med**, v. 124, n. 7, p. 958-965, 2000.

HENSON, D. E.; RIES, L.; FREEDMAN, L. S.; CARRIAGA, M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. **Cancer**, v. 68, n. 10, p. 2142-2149, 1991.

KHEIRELSEID, E. H.; BOGGS, J. M.; CURRAN, C.; GLYNN, R. W.; DOOLEY, C.; SWEENEY, K. J.; KERIN, M. J. Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: a cohort study. **BMC Cancer**, v. 11, n., p. 383, 2011.

LEITNER, S. P.; SWERN, A. S.; WEINBERGER, D.; DUNCAN, L. J.; HUTTER, R. V. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). **Cancer**, v. 76, n. 11, p. 2266-2274, 1995.

LUNDIN, J.; LUNDIN, M.; HOLLI, K.; KATAJA, V.; ELOMAA, L.; PYLKKANEN, L.; TURPEENIEMI-HUJANEN, T.; JOENSUU, H. Omission of histologic grading from clinical decision making may result in overuse of adjuvant therapies in breast cancer: results from a nationwide study. **J Clin Oncol**, v. 19, n. 1, p. 28-36, 2001.

MIRZA, A. N.; MIRZA, N. Q.; VLASTOS, G.; SINGLETARY, S. E. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. **Ann Surg**, v. 235, n. 1, p. 10-26, 2002.

NIKOLIC-VUKOSAVLJEVIC, D.; KANJER, K.; MARKICEVIC, M.; TODOROVIC-RAKOVIC, N.; VUKOTIC, D.; NESKOVIC-KONSTANTINOVIC, Z. Natural course of node-negative breast cancer: high risk-related subgroups. **J Exp Clin Cancer Res**, v. 22, n. 4, p. 543-549, 2003.

NURISMAH, M. I.; NORIAH, O.; SURYATI, M. Y.; SHARIFAH, N. A. E-cadherin expression correlates with histologic type but not tumour grade in invasive breast cancer. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 9, n. 4, p. 699-702, 2008.

PETERSEN, O. W.; CELIS, J. E. [Pathogenesis of breast cancer]. **Ugeskr Laeger**, v. 169, n. 36, p. 2968-2972, 2007.

RAKHA, E. A.; EL-SAYED, M. E.; LEE, A. H.; ELSTON, C. W.; GRAINGE, M. J.; HODI, Z.; BLAMEY, R. W.; ELLIS, I. O. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. **J Clin Oncol**, v. 26, n. 19, p. 3153-3158, 2008.

RAKHA, E. A.; REIS-FILHO, J. S.; BAEHNER, F.; DABBS, D. J.; DECKER, T.; EUSEBI, V.; FOX, S. B.; ICHIHARA, S.; JACQUEMIER, J.; LAKHANI, S. R.; PALACIOS, J.; RICHARDSON, A. L.; SCHNITT, S. J.; SCHMITT, F. C.; TAN, P. H.; TSE, G. M.; BADVE, S.; ELLIS, I. O. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. **Breast Cancer Res**, v. 12, n. 4, p. 207, 2010.

RAVDIN, P. M.; CRONIN, K. A.; HOWLADER, N.; BERG, C. D.; CHLEBOWSKI, R. T.; FEUER, E. J.; EDWARDS, B. K.; BERRY, D. A. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. **N Engl J Med**, v. 356, n. 16, p. 1670-1674, 2007.

RODRÍGUEZ CUEVAS, S. A.; CAPURSO GARCÍA, M. [Epidemiology of breast cancer]. **Ginecol Obstet Mex**, v. 74, n. 11, p. 585-593, 2006.

SAIMURA, M.; FUKUTOMI, T.; TSUDA, H.; SATO, H.; MIYAMOTO, K.; AKASHI-TANAKA, S.; NANASAWA, T. Prognosis of a series of 763 consecutive node-negative invasive breast cancer patients without adjuvant therapy: analysis of clinicopathological prognostic factor. **J Surg Oncol**, v. 71, n. 2, p. 101-105, 1999.

SANTOS SDA, S.; MELO, L. R.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S. Breast cancer incidence and mortality in women under 50 years of age in Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 29, n. 11, p. 2230-2240, 2013.

SHOOK, D.; KELLER, R. Mechanisms, mechanics and function of epithelial-mesenchymal transitions in early development. **Mech Dev**, v. 120, n. 11, p. 1351-1383, 2003.

SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2013. **CA Cancer J Clin**, v. 63, n. 1, p. 11-30, 2013.

SIMPSON, J. F.; GRAY, R.; DRESSLER, L. G.; COBAU, C. D.; FALKSON, C. I.; GILCHRIST, K. W.; PANDYA, K. J.; PAGE, D. L.; ROBERT, N. J. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. **J Clin Oncol**, v. 18, n. 10, p. 2059-2069, 2000.

SUNDQUIST, M.; THORSTENSON, S.; BRUDIN, L.; NORDENSKJOLD, B. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population. South East Swedish Breast Cancer Study Group. **Breast Cancer Res Treat**, v. 53, n. 1, p. 1-8, 1999.

TAIRA, N.; ARAI, M.; IKEDA, M.; IWASAKI, M.; OKAMURA, H.; TAKAMATSU, K.; YAMAMOTO, S.; OHSUMI, S.; MUKAI, H. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for epidemiology and prevention of breast cancer. **Breast Cancer**, v., n., p., 2014.

THIERY, J. P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. **Nat Rev Cancer**, v. 2, n. 6, p. 442-454, 2002.

UMEKITA, Y.; YOSHIDA, H. [Pathological (classical) prognostic factors of breast cancers]. **Nihon Rinsho**, v. 58 Suppl, n., p. 395-400, 2000.

VAN DER LINDEN, H. C.; BAAK, J. P.; SMEULDERS, A. W.; LINDEMAN, J.; MEYER, C. J. Morphometry of breast cancer. I. Comparison of the primary tumours and the axillary lymph node metastases. **Pathol Res Pract**, v. 181, n. 2, p. 236-242, 1986.

VIACAVA, F.; SOUZA-JUNIOR, P. R.; MOREIRA RDA, S. Estimates of mammography coverage according to health surveys in Brazil. **Rev Saude Publica**, v. 43 Suppl 2, n., p. 117-125, 2009.

VICH, P.; BRUSINT, B.; ALVAREZ-HERNÁNDEZ, C.; CUADRADO-ROUCO, C.; DIAZ-GARCÍA, N.; REDONDO-MARGÜELLO, E. [Update of breast cancer in primary care (I/V)]. **Semergen**, v. 40, n. 6, p. 326-333, 2014.

WARWICK, J.; TABAR, L.; VITAK, B.; DUFFY, S. W. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. **Cancer**, v. 100, n. 7, p. 1331-1336, 2004.

YANG, J.; MANI, S. A.; DONAHER, J. L.; RAMASWAMY, S.; ITZYKSON, R. A.; COME, C.; SAVAGNER, P.; GITELMAN, I.; RICHARDSON, A.; WEINBERG, R. A. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. **Cell**, v. 117, n. 7, p. 927-939, 2004.

ZHANG, R.; CHEN, H. J.; WEI, B.; ZHANG, H. Y.; PANG, Z. G.; ZHU, H.; ZHANG, Z.; FU, J.; BU, H. Reproducibility of the Nottingham modification of the Scarff-Bloom-Richardson histological grading system and the complementary value of Ki-67 to this system. **Chin Med J (Engl)**, v. 123, n. 15, p. 1976-1982, 2010.



## 9 APÊNDICE

### 9.1 APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS

**PERFIL ANATOMOPATOLÓGICO DOS CARCINOMAS DUCTAIS EM UM  
SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE FORTALEZA DE 2005 A 2014: CORRELAÇÃO  
COM A IDADE E COM AS METÁSTASES AXILARES.**

✚ Nome da paciente:		
✚ Idade:		
✚ Data da cirurgia:		
✚ Código da paciente:		
✚ Número do prontuário:		
✚ Número da biópsia (DPML):		
✚ Tipo histológico do tumor – Ductal ( ) Lobular ( )		
✚ Esvaziamento axilar – Sim ( ) Não ( )		
✚ Quimioterapia Neoadjuvante - Sim ( ) Não ( )		
Scarff – Bloom - Richardson	Tumor Primário (Mama)	Metástase Axilar (Linfonodo)
✚ Grau Tubular	1 ( ) 2 ( ) 3 ( )	1 ( ) 2 ( ) 3 ( )
✚ Grau Nuclear	1 ( ) 2 ( ) 3 ( )	1 ( ) 2 ( ) 3 ( )
✚ Grau Mitótico	1 ( ) 2 ( ) 3 ( )	1 ( ) 2 ( ) 3 ( )
✚ Grau Histológico	1 ( ) 2 ( ) 3 ( )	1 ( ) 2 ( ) 3 ( )
✚ Maior Diâmetro do Tumor:	≤ 2 cm ( ) > 2 cm ( )	
✚ Estadiamento patológico:		

## 9.2 APÊNDICE B - REGISTRO INDIVIDUAL DOS TUMORES PRIMÁRIOS

Fx – Faixa etária	1 = ≤ 50 anos 2 = > 50 anos
GH MAMA	Grau Histológico do tumor primário
GT MAMA	Grau Tubular do tumor primário
GN MAMA	Grau Nuclear do tumor primário
GM MAMA	Grau Mitótico do tumor primário
Mx AXILAR	Metástase Axilar – 1 = ausente 2 = presente
DT Cm	Maior diâmetro em centímetros do tumor primário
DT	Diâmetro do tumor 1 = ≤ 2 cm 2 = > 2 cm
IAV	Invasão Angiolinfática – 1 = ausente 2 = presente
QT NEO	Quimioterapia Neoadjuvante – 1 = não 2 = sim
E. PATOLÓGICO	Estadiamento Patológico

PACIENTE / IDADE	F x	GH MAMA	GT MAMA	GN MAMA	GM MAMA	Mx AXILAR	DT (cm)	D T	IA V	QT NEO	E. PATOLÓGICO
1. 40	1	1	2	2	1		1,00	1	1	1	pT1c NX
2. 48	1	3	3	3	2	1	9,00	2	2	1	pT3 N0
3. 44	1	2	3	2	2	2	4,00	2	2	1	pT2 pN1a
4. 37	1	1	2	2	1	2	2,50	2	2	1	pT2 pN3a
5. 60	2	3	2	3	3	1	2,00	1	1	1	pT2 pN0
6. 56	2			3		2	1,30	1	2	2	ypT1c ypN1mic
7. 58	2	3	3	3	1	2	4,00	2	2	1	pT4b pN1a
8. 41	1	3	3	3	3		22,00	2		2	pT3 pNX
9. 60	2	3	2	3	3	2	3,50	2	2	1	pT2 pN1a
10. 66	2	3	3	3	3	2	6,00	2	2	1	pT3 pN1a
11. 72	2	3	3	3	3	2	6,00	2	2	1	pT3 pN1 mi
12. 43	1						1,50	1	1	1	pT1 pNX
13. 47	1	2	3	2	1		7,00	2	1	1	pT1b pNX
14. 42	1					2	3,00	2	2	1	pTX, pN1 mi(sn)
15. 42	1	2	3	1	3	2	2,70	2	2	2	R2 pT2 pN1a
16. 46	1	1	1	1	1	2	2,00	1	2	2	pT2 pN2a
17. 67	2	1	3	1	1	1	0,70	1	1	1	pTX pN0
18. 69	2	3	3	2	3	1	2,50	2	1	2	pT2 pN0
19. 49	1	2	3	2	1	1			1	1	pTX pN0
20. 56	2					2			2	2	pTX pN2a
21. 50	1	3	3	2	3				1	1	pT2 pNx
22. 63	2	2	3	2	1	1	1,80	1	1	1	pT1c pN0
23. 76	2	3	3	3	2		2,00	1	2	1	pT1 pNX
24. 64	2	2	3	2	1	2	2,80	2	2	1	pT2 pN1a
25. 30	1					2	0,40	1	2	1	pTX pN1a
26. 69	2	3	3	3	3	1			1	1	pT2 pN0
27. 58	2	2	3	2	2		1,50	1		1	pT1c pNX
28. 64	1	2	2	2	2		2,00	1	2	1	pT1c pNX
29. 75	2	3	3	2	3	2	4,00	2	2	1	pT2 pN1 pMx
30. 61	2	1	3	1	1	1	8,50	2	1	1	pT4b pN0
31. 48	1					2	3,00	2	2	1	pT1a pN1a

32.	45	1	3	3	2	3	2	9,00	2	2	1	pT3 pN3a
33.	72	2	2	2	3	2	1	4,00	2	2	2	pT4c pN0
34.	48	1	1	2	2	1		2,00	1	1	1	pT1c pNx
35.	54	2	2	2	2	1	2	4,00	2	2	1	pT2 pNblV
36.	36	1	2	3	2	1	2	2,30	2	1	1	pT2 pN1b1
37.	45	1	2	3	2	2	2	3,00	2	1	1	pT2 pN1a
38.	61	2	2	2	3	1	2	1,50	1	2	1	pT1 pN1IV
39.	82	2	3	3	3	3	2	5,50	2	2	1	pT4b pN2a
40.	64	2	2	2	3	2		2,00	1	1	1	pT1c pNX
41.	73	2	3	2	3	3		2,00	1	2	2	R2 pT4d pNX
42.	57	2	1	1	1	1	1	2,50	2	1	1	pT2 pN0
43.	64	2	1	2	1	1		2,00	1	1	1	pT1c pNX
44.	44	1	3	3	3	3	2	3,00	2	2	1	pT4b pN1a
45.	40	1	2	3	3	1	2	1,30	1	2	1	pT1c pN1 mi
46.	69	2	2	2	3	1	2	7,50	2	2	2	Ypt4b Ypn2a
47.	54	2	3	3	3	3	2	2,20	2	2	1	pT2 pN3
48.	57	2	2	3	2	1		3,00	2	2	1	pT2 pNX
49.	55	2	3	3	3	3	2	3,00	2	2	1	pT2 pN3a
50.	69	2	3	3	3	3	2	5,50	2	2	1	pT4b pN1a
51.	74	2	2	2	2	1	1	1,80	1	1	1	pT1c pN0
52.	35	1	3	2	3	3	2	3,80	2	2	1	pT2 pN2a
53.	71	1	3	3	3	1	1	2,30	2	1	1	pT2 pN0
54.	50	1	3	3	2	3	1	3,20	2	1	1	YpT2 YpN0
55.	63	2	1	1	2	2	2	6,00	2	2	1	pT3 pN2a
56.	48	1	2	2	2	3		2,00	1	1	1	pT1 pNX
57.	41	1	1	3	1	1	2	1,00	1	2	2	YpY1c YpN1a
58.	75	2	1	2	2	1				1	1	pT2 pNX
59.	58	2	3	3	3	1	2			2	1	pT4b pN1
60.	86	2	3	3	2	3	2	1,00	1			pT3 pN1b
61.	50	1	2	3	2	1		2,00	1	2	1	pT2 pNX
62.	62	2	3	3	3	2	2	6,00	2	2	2	YpT3 pN3a
63.	50	1	2	3	2	1	1	5,50	2	2	1	pT2 pN0
64.	47	1	2	3	2	1	2	1,50	1	1	2	pT2 pN1a
65.	49	1	1	1	2	1	2	7,00	2	2	2	YpT3 pN2a
66.	74	2	2	3	2	1	2			1	2	YpTX pN1
67.	46	1	2	3	3	1	2			2	2	pYT3 pN1bII
68.	59	2	2	3	2	1	2	3,50	2	2	1	pTX2 pN1
69.	59	2	1	1	1	1		1,50	1	1	1	pT1c pNX
70.	48	1	1	3	2	1	2	2,00	1	1	2	ypT1c ypN1a
71.	40	1	1	1	2	2		3,50	2	1	1	pT2 pNX
72.	44	1	2	3	2	2		3,00	2	1	1	pT2 pX
73.	41	1	3	3	3	3	1	2,00	1	1	2	ypTx ypN0
74.	53	2	3	3	2	3	1	1,50	1	2	1	pT1c pN0
75.	40	1	2	2	3	2	2	6,00	2	2	1	pT3 pN1 a
76.	41	1	1	2	3	1		4,00	2	2	1	pT2 pNX
77.	63	2	2	3	2	2		0,50	1	2	1	pT2 pNX

78.	52	2	3	3	3	2	2	5,00	2	2	2	ypT2 ypN2a
79.	60	2	2	3	2	1				2	1	pT1c pNX
80.	42	1	2	3	2	1		0,40	1	1	1	pT1a(10) pNX
81.	74	2	3	3	3	3		0,35	1	1	1	pT2 pNX
82.	57	2	2	3	2	1	1	2,00	1	1	1	pT1 pN0
83.	52	2	1	2	1	1		0,17	1	1	1	
84.	40	1	1	2	1	1		0,35	1	1	1	pT2 pNX
85.	45	1	1	2	1	1	2	0,15	1		2	
86.	67	2					2	4,00	2	2	2	ypT2 ypN1
87.	70	2	2	3	1	2	2	5,50	2	1	2	ypT2 ypN1
88.	40	1	2	3	2	1	1	1,00	1	2	2	ypT1b ypN0
89.	52	2	3	3	3	2	2	1,50	1		2	ypT1c ypN1a
90.	70	2	1	1	2	2		4,50	2		1	pT2 pNx
91.	65	2	2	3	2	1		2,50	2	1	1	pT2 pNX
92.	52	2	1	2	2	1	2	6,00	2	2	2	
93.	40	1					2			2	2	pT4d (y) pN3a (y) pMx (y)
94.	64	2	3	3	3	3		15,00	2	2	2	ypT4b ypNX
95.	40	1	2	2	2	2					1	pT2 pNx pMx.
96.	75	2	1	1	1	1		0,13	1	1	1	pT1c pNx pMx
97.	74	2	1	1	1	1	2	3,00	2	1	1	pT2 pN1mi(sn)
98.	64	2					2			2	2	pT2 (y) pN1a (y) pMx (y)
99.	46	1						0,10	1	1	1	pT1 (mi) pNx pMx
100.	58	2					2	0,25	1	1	1	pT2 pN1a pMx
101.	42	1	2	2	2	1	1	0,40	1	1	1	pT2 (m) pN0 pMx
102.	41	1	3	3	3	2	1	7,50	2	1	2	ypT3 ypN0
103.	63	2	2	2	2	3		4,00	2	2	1	pTins
104.	72	2	3	3	2	3	2	8,00	2	2	1	pT3 pN3a
105.	89	2	2	3	2	2	1	3,50	2	1	1	pT2 pN0
106.	58	2					2	3,30	2		2	pT2 (y) pN0 (y) pMx (y)
107.	40	1	2	2	2	3	2	0,25	1	2	1	pT2 pN1a pMx.
108.	52	2					2	0,45	1	2	1	pT2(m) pN1a pMx.
109.	64	2	3	3	3	2	1	1,50	1	2	1	pT1c pN0
110.	45	1	2	3	2	1	2	4,00	2	2	1	pT2 pN1mi.
111.	57	2	2	2	2	2	2	2,00	1	2	1	pT1c pN3a.
112.	75	2	2	2	2	1	2	0,45	1	1	1	pT2 pN2a pMx.
113.	52	2	3	2	3	3	2	0,30	1	2	1	pT2 pN2a pMx.
114.	51	2					1	0,45	1	1	2	pT1mi (y) pN0 (y)
115.	44	1	1	3	1	1	1	0,60	1	1	1	pT1b pN0 (sn-)
116.	43	1					2	2,00	1	1	1	pT1c pN1a
117.	48	1	1	2	2	1		0,20	1	1	1	pT2 pNx pMx
118.	40	1	2	3	3	1	2	1,50	1	1	2	ypT1c ypN1a
119.	41	1	3	3	3	3	2	5,00	2	1	2	ypT2 ypN1a
120.	64	2	1	1	1	1	2	1,00	1	2	2	ypT1b(m) ypN1a.
121.	41	1	3	3	2	3		2,80	2	1	1	pT2 pNx pMx
122.	67	2	1	3	1	1	1	0,20	1	1	2	ypT1a ypN0
123.	44	1	1	2	2	1		2,00	1	1	1	pT1c pNx pMx.

124.	61	2	1	2	2	1		0,20	1	2	1	pT1c pNx pMx
125.	47	1					2	0,50	1	1	2	pT1a (y) pN0 (y) pMx (y)
126.	77	2	1	1	2	1		0,25	1	1	1	pT2 pNx pMx
127.	42	1					2	11,00	2	2	2	ypT3 ypN2a
128.	80	2	1	3	2	1	1	2,00	1	1	1	pT1b pN0(sn-
129.	41	1	2	2	2	2	2	1,20	1	1	2	YpT1c pN2
130.	80	2	1	1	1	1		3,00	2	1	1	pT2
131.	55	2	1	2	2	1		1,00	1	1	1	pT1b.
132.	40	1					2	3,00	2	1	1	pT2 pN1a
133.	44	1	2	3	2	1		1,00	1	1	2	ypT ypN
134.	51	2					1	1,00	1	1	2	R2 pT2 pN0 pMX
135.	55	2	3	3	3	3	2	5,00	2	2	1	pT2 pN1m
136.	93	2	3	3	3	3		7,00	2	2	1	pT4b pNX pMX
137.	81	2	3	3	2	3	2	7,00	2	2	1	pT4b pN2a
138.	76	2	2	3	1	3		2,00	1	2	1	
139.	51	2	3	3	3	3	2	5,50	2	2	1	R2 pT3 pN1mi
140.	46	1	3	3	3	2		2,00	1	2	1	pT1c pNX pMX
141.	49	1	3	3	3	3		6,50	2	2	1	pT4b pNX pMX
142.	52	2	1	2	2	1	1	2,00	1		1	pT1c pN0 pMX
143.	84	2	1	3	1	1	1			1	1	pT2 pN1a pMX
144.	63	2	1	3	1	1		3,00	2		1	pT2 pNX pMX
145.	43	1	2	3	2	2	2	8,00	2	2	1	pT4b pN3a pMX
146.	45	1	3	3	3	2	1			1	2	R2 pT2 pN0 pMX
147.	62	2	3	3	3	2		3,00	2	2	1	pT2 pNX pMX.
148.	41	1	1	3	1	1	1			2	2	R2 pT2 pN0 pMX
149.	84	2	3	3	3	3	2	4,00	2	2	1	pT4b pN3a pMX.
150.	53	2	1	3	1	1	1	0,60	1	1	1	pT1b pN0 pMX
151.	75	2	3	3	3	3	1			1	1	pT4b pN0 pMX.
152.	53	2	3	3	3	2	2	4,00	2	2	2	R2 pT2 pN2 pMX.
153.	51	2	2	3	2	1		3,00	2		1	pT2 pNX pMX.
154.	76	2	3	3	3	1	2	5,00	2	2	1	pT2 pN1a pMX
155.	75	2	1	3	1	1	1	1,50	1	1	1	pT1c pN0
156.	48	1	3	3	3	3	1	6,00	2		1	pT3 pN0.
157.	53	2						0,30	1	1	1	pT1s pNX.
158.	85	2	1	1	2	2	2	5,00	2	2	1	pT2 pN3a
159.	48	1	2	3	2	2	2	4,00	2		1	pT2 pN2a
160.	48	1	2	3	3	1		1,50	1	1	1	pT1c pNX
161.	41	1	1	3	1	1	1	1,00	1	1	2	R2 pT1b pN1a
162.	40	1	3	3	3	3	2	3,00	2	1	1	pT2 pN1a
163.	66	2	2	3	2	1	2	1,50	1	2	1	pT1c pN1
164.	66	2	2	3	2	1		1,00	1	1	1	pT1b pNX.
165.	55	2	3	3	3	3		5,00	2	2	1	
166.	44	1	2	3	2	1	2	2,00	1	2	2	pT2 pN1a.
167.	71	2	3	3	3	2	2			2	1	
168.	53	2	2	3	2	2	2	6,00	2	2	1	pT3 pN2a
169.	57	2	3	3	3	2	2	10,00	2	2	2	R2pT3pN3a

170.	59	2	3	2	3	3	2		2	2	
171.	60	2	2	3	2	2	1	2,50	2	1	pT2 pN0
172.	41	1	2	3	2	1		2,50	2	1	1
173.	52	2	3	3	3	3	2	3,00	2	2	1
174.	52	2	3	3	3	3	1	2,00	1	2	1
175.	60	2	1	1	2	2	1			1	1
176.	40	1	3	2	3	3	2	5,00	2	2	1
177.	69	2	2	1	1	1	2	4,00	2		2
178.	83	2	1	1	1	1	2	2,00	1		2
179.	52	2	2	3	2	2	2	3,00	2	2	1
180.	72	2	2	3	1	3	1			1	1
181.	40	1	2	3	2	2	2	6,50	2	2	1
182.	48	1	1	3	1	1	2	2,00	1	2	2
183.	66	2			2		2	2,00	1	2	2
184.	67	2	1	3	1	1	1	4,00	2	1	1
185.	60	2	3	3	3	2	2	3,50	2	2	1
186.	74	2	1	3	1	1	2				1
187.	52	2	1	2	1	1	2	2,00	1	2	1
188.	80	2	1	3	1	1	1	2,50	2		1
189.	61	2	1	3	1	1	1	2,50	2		1
190.	61	2	2	3	2	2	2	4,00	2	2	1
191.	42	1	3	3	2	3	2	1,00	1		1
192.	54	2	3	3	3	2	2	2,00	1		2
193.	74	2	2	3	1	2	2	6,00	2	2	1
194.	57	2	2	3	2	1	2	2,50	2		1
195.	63	2	2	2	2	2	1	1,50	1	1	1
196.	64	2	3	3	3	3	2	4,50	2	2	1
197.	37	1	3	3	3	3	2			2	1
198.	43	1	3	3	3	1	1	2,00	1	2	2
199.	68	2	3	3	3	2	2	3,50	2		2
200.	55	2	1	1	1	1	1	1,00	1	1	2
201.	84	2	3	3	3	3	1	7,00	2	2	1
202.	45	1	3	3	3	3	1	10,00	2	2	
203.	45	1	2	3	1	2	2	4,00	2	2	2
204.	87	2	3	3	3	2	1	3,00	2	2	1
205.	38	1	3	3	3	3	2	2,30	2	1	1
206.	60	2	3	3	3	2	1	1,50	1	1	2
207.	65	2	2	3	2	2	2	1,50	1	2	1
208.	47	1	3	3	3	3	1	7,00	2		1
209.	52	2	3	3	3	3	1	2,00	1	1	1
210.	56	2	3	3	3	2	2			2	2
211.	39	1	3	3	3	2	2	6,00	2	2	2
212.	47	1	1	2	1	1	2	3,00	2		2
213.	50	1	1	3	1	1	2	2,00	1		2
214.	55	2	3	3	3	3	2	12,00	2	2	1
215.	54	2	3	3	3	2	2	3,00	2		1

216.	44	1					2	12,00	2	2	1	pT4d pN2a pMX
217.	31	1	3	3	3	3		2,50	2	1	1	pT2 pNX pMX.
218.	46	1	3	3	3	2	1	5,00	2	2	1	pT2 pN0 pMX
219.	74	2	3	3	3	3	2	7,00	2	2	1	pT4d pN3 pM1
220.	52	2	3	3	3	3	1	3,00	2		1	pT2 pN0 pMX
221.	50	1	3	3	3	3	1	2,00	1	1	1	pT2 pN0 pMX
222.	70	2	3	3	3	3	2	5,00	2	2	1	pT4d pN3a pMX
223.	76	2	2	2	3	2		2,00	1	1	1	pT2 pNX pMX
224.	42	1	3	3	3	2	2	1,00	1		2	pT1c pN2a pMX.
225.	60	2	2	3	2	2	2	3,00	2	2	1	pT2 pN1a pM
226.	56	2	3	3	3	2	2	3,00	2		1	pT2 pN1mi pMX
227.	61	2	3	3	3	3	2	17,00	2	2	1	pT4b pN1mi pMX
228.	59	2	1	1	1	1		2,00	1	2	1	pT2 pNX pMX
229.	59	2	3	3	3	2	2	2,20	2	2	2	pT2 pN1a pMX
230.	43	1	2	2	2	2	2	1,50	1	2	1	pT4a pN3 pMX
231.	80	2	3	3	3	3	2	3,00	2	2	1	pT2 pN3a pMX
232.	63	2	3	3	3	2	2	6,00	2	2	1	pT3 pN1 pMX
233.	54	2	3	3	3	2	2			2	1	pT2 pN3 pMX
234.	42	1	3	3	3	2	2	5,00	2	2	2	pT2 pN2a pMX
235.	60	2	3	3	3	2	1				1	pT2 pN0 pMX
236.	40	1	3	3	3	2	1	2,00	1		1	pT2 pN0 pMX
237.	53	2	2	3	3	2	2	1,50	1		1	pT2 pN3 pMX
238.	79	2	1	1	1	1	2	4,50	2	1	1	pT2 pN1a pMX
239.	53	2		3	3		2	8,00	2	2	1	pT3 pN1 biv
240.	51	2		3	2		1	2,50	2	1	1	pT4b pN0 pMX
241.	40	1	2	3	2	1	2	3,00	2		1	
242.	75	2	3	3	3	2	1			1	1	pT4b pN0 pMX.
243.	40	1	3	3	3	3		4,50	2	2	1	
244.	56	2	1	1	3	1	1	2,00	1	1	1	
245.	55	2	2	3	3	2	1	2,50	2	1	1	pT2
246.	56	2	3	3	3	2	2	2,50	2	2	1	pT2 pN1a pMX
247.	44	1	3	3	1	1	2	2,00	1	2	2	pT2 pN1a pMX
248.	41	1	2	3	2	1	1	2,50	2	1	1	pT2 pN0 pMX
249.	67	2	2	3	2	1	1	4,50	2		2	pT2 pN0 pMX
250.	51	2	3	3	3	3	2	2,50	2		2	pT4b pN2 pMX
251.	44	1	3	3	3	2	2	5,00	2	2	2	pT4b pN1a pMX
252.	42	1	2	3	2	1	1	1,60	1		1	
253.	53	2	2	3	3	1	1	2,00	1		2	pT2 pN0 pMX
254.	60	2	3	2	3	3	2	4,00	2	2	1	pT2 pN1 pMX
255.	48	1	3	2	3	3	2	5,50	2	2	1	pT3 pN2 pMX
256.	51	2	3	3	3	3	2	2,50	2		2	
257.	48	1					2				2	pTX pN2a pM0
258.	58	2	3	3	3	3	2	7,00	2	2		pT3 pN1a pMX
259.	76	2					1	3,00	2	2	1	pT4b pN0 pMX
260.	45	1	3	3	3	3	1	3,00	2	2	1	pT2 pN0 pMX
261.	54	2	3	3	3	3	2			2	1	pT1a pN3 pMX

262.	38	1	3	3	3	2	1	1,50	1	1	1	pTX pN0 pMX
263.	37	1	2	2	2	2	2				1	pTX pN1 pMX
264.	54	2	3	3	3	3	1	1,00	1		1	
265.	49	1	3	2	3	1	2	2,50	2	2	2	pTX pN3 pMX
266.	33	1	3	3	3	1	2	2,00	1	2	1	
267.	60	2	1	1	1	1		1,20	1	1	1	pT1c pNX pMX
268.	29	1	1	1	2	1	1	2,50	2		1	pT2 pN0 pMX
269.	69	2	2	3	2	1	1	4,00	2		1	pT2 pN0 pMX
270.	37	1	1	3	1	1	2	4,00	2	2	1	pT2 pN2 pMX
271.	44	1	2	3	2	1	1	1,50	1	1	1	pT1c pN0 pMX
272.	43	1	2	2	2	2	2	1,50	1	2	1	
273.	45	1	3	3	3	2	2	4,00	2		2	pT2 pN1a pMX
274.	43	1	2	3	2	2	2	5,00	2	2	1	pT2 pN2 pMX
275.	54	2	3	3	3	3	2	3,00	2	2	1	pT2 pN2a pMX
276.	37	1	2	2	2	2	1	2,00	1		1	pT2 pN0 pMX
277.	45	1	2	2	2	2	1	4,00	2	2	1	pT2 pN0 pMX.
278.	73	2	3	3	3	2	2	2,00	1		2	pT2 pN2 pMX
279.	45	1	3	3	3	2	2	13,00	2	2	2	pT4b pN3a pMX
280.	76	2	1	1	2	1	1	5,00	2		1	pT2 pN0 pMX.
281.	49	1	2	2	1	1	1	2,20	2	2	1	
282.	58	2	2	3	2	1	1	6,00	2		1	pT3 pN0 pMX
283.	57	2	2	3	3	1	2	5,00	2			pT2 pN1a pMX
284.	62	2	1	1	2	1	1	4,00	2	1	1	
285.	69	2	3	2	3	3	2	4,00	2	2	1	pT2 pN1bIV pMX
286.	75	2	2	2	1	2	1	2,00	1	1	2	R2 pT1c pN0 pMX
287.	53	2	1	2	1	2		3,00	2	1	1	pT2 pNX pMX
288.	66	2	1	2	2	1	2	10,00	2	2	1	pT4b pN2a pMX
289.	51	2	3	3	3	3		9,50	2	2	1	pT3 pN1a pMX
290.	44	1	3	2	3	3	1				1	pT1s pNX pMX
291.	42	1	1	1	1	1	2	8,00	2	2	1	pT4b pN3a pMX
292.	49	1	1	2	2	1		3,50	2	2	1	pT2 pNX pMX
293.	76	2	3	2	3	3	2	6,00	2	2	1	pT3 pN3a pMX
294.	77	2	3	3	2	3	1			2	1	
295.	55	2	3	3	3	3	2	14,00	2	2	1	pT3 pN3 pMX.
296.	55	2	1	1	1	1	1	1,00	1		1	pT1b pN0 pMX
297.	45	1	3	3	3	3	1			2	1	
298.	72	2	3	2	3	3	2	8,00	2	2	1	pT4b pN2 pMX
299.	77	2	2	2	2	3	2	5,00	2		2	pT3 pN2 pMX
300.	51	2	2	2	2	3	2	5,50	2	2	2	pT3 pN2 pMX
301.	54	2	1	2	1	2	2	3,50	2		2	pT2 pN1c pMX
302.	35	1	3	3	3	3	2	11,00	2	2	1	pT4b pN2a pMX



## APÊNDICE C - REGISTRO INDIVIDUAL DAS METÁSTASES AXILARES

N_LINF+	Número de linfonodos positivos
GH_Mx	Grau Histológico da metástase
GT_Mx	Grau Tubular da metástase
GN_Mx	Grau Nuclear da metástase
GM_Mx	Grau Mitótico da metástase
EXTRACAP_Mx	Presença de extravasamento extracapsular
N LINF	Número de linfonodos examinados

PACIENTE	N_LINF+	GH_Mx	GT_Mx	GN_Mx	GM_Mx	EXTRACAP_Mx	N LINF
1.	1	3	3	3	2	1	22
2.	1	3	3	3	2	1	20
3.	2	2	3	2	1	1	3
4.	3	3	3	2	3	2	15
5.	13	3	3	2	3	2	21
6.	13	2	3	2	1	2	33
7.	1	2	3	2	1	2	10
8.	1	3	3	3	2	1	18
9.	1	2	3	3	1	1	13
10.	5	3	3	3	3	2	10
11.	2	3	3	3	2	2	18
12.	12	3	3	3	3	2	19
13.	11	3	3	3	2	2	16
14.	1	3	3	2	2	1	34
15.	4	3	3	3	3	1	29
16.	4	3	3	3	2	2	19
17.	1	2	3	2	1	1	16
18.	3	3	3	3	2	2	11
19.	14	3	3	2	3	2	15
20.	2	2	3	2	2	1	11
21.	14	2	3	2	2	2	20
22.	9	3	3	2	1	2	11
23.	9	3	3	3	3	2	11
24.	16	3	2	3	3	2	16
25.	14	3	3	3	2	2	14
26.	3	3	3	3	2	1	12
27.	14	2	3	2	2	2	20
28.	8	2	3	2	2	2	10
29.	2	3	3	3	2	1	12
30.	1	2	3	2	2	1	20

31.	1	3	3	3	2	2	12
32.	9	2	3	2	2	2	9
33.	6	3	3	3	2	2	24
34.	6	3	2	3	3	2	10
35.	6	3	3	2	2	2	15
36.	4	2	2	3	2	2	11
37.	17	3	3	2	3	2	20
38.	12	2	3	2	2	2	18
39.	2	3	3	3	2	1	18
40.	2	3	3	2	2	1	18
41.	11	2	3	1	2	2	40
42.	9	2	3	2	2	2	14
43.	12	3	3	3	3	2	28
44.	2	3	3	3	3	1	16
45.	7	3	3	3	2	2	12
46.	12	3	3	3	3	2	12
47.	15	3	3	3	2	2	15
48.	8	3	2	3	3	1	15
49.	13	3	3	3	3	2	14
50.	11	3	3	3	3	2	11
51.	2	2	3	2	2	1	2
52.	11	2	2	2	2	1	17
53.	15	3	3	3	3	2	17
54.	10	3	3	3	3	3	10
55.	1	2	2	1	2	1	18
56.	15	3	3	3	2	2	18
57.	1	3	3	3	2	1	16
58.	8	3	3	3	2	2	18
59.	1	3	2	3	3	1	29
60.	2	2	3	2	2	1	25
61.	10	3	3	3	2	2	19
62.	8	2	3	2	2	2	14
63.	9	2	3	2	2	2	20
64.	6	3	3	3	3	2	14
65.	5	3	3	3	2	2	19
66.	9	2	3	2	2	2	20
67.	10	1	2	1	1	1	32
68.	12	3	2	3	3	1	33
69.	7	3	2	3	3	2	22

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ/ PROPESQ



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ESTUDO IMUNOHISTOQUÍMICO DE PROTEÍNAS DA MATRIZ EXTRACELULAR E SUA RELAÇÃO COM FATORES DE PROGNÓSTICO EM CASOS DE CÂNCER DE

**Pesquisador:** Ranniere Gurgel Furtado de Aquino

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 30352514.9.0000.5054

**Instituição Proponente:** Departamento de Cirurgia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.000.462

**Data da Relatoria:** 26/03/2015

**Apresentação do Projeto:**

Inclusão do objetivo: Verificar a relação dos achados anatomopatológicos no tumor primário e na metástase axilar e correlaciona-los com a idade;

**Objetivo da Pesquisa:**

Inclusão do objetivo: Verificar a relação dos achados anatomopatológicos no tumor primário e na metástase axilar e correlaciona-los com a idade.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Inclusão do objetivo: Verificar a relação dos achados anatomopatológicos no tumor primário e na metástase axilar e correlaciona-los com a idade.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Inclusão do objetivo: Verificar a relação dos achados anatomopatológicos no tumor primário e na metástase axilar e correlaciona-los com a idade.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Inclusão do objetivo: Verificar a relação dos achados anatomopatológicos no tumor primário e na metástase axilar e correlaciona-los com a idade.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**Fax:** (85)3223-2903

**E-mail:** comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 1.000.462

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não se aplica.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

FORTALEZA, 26 de Março de 2015

---

**Assinado por:**  
**FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE **Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**Fax:** (85)3223-2903

**E-mail:** comepe@ufc.br