

Fatores prognósticos no câncer da mama feminina

Prognostic factors in woman breast cancer

Evaldo de Abreu¹ e Sérgio Koifman²

Resumo

Fatores prognósticos são parâmetros possíveis de serem mensurados no momento do diagnóstico e que servem como preditor da sobrevida do paciente. Em relação ao câncer da mama feminina tem sido elevado o número de novos fatores mencionados na literatura mundial nos últimos anos. É certo que bons planejamentos terapêuticos podem ser feitos com base no estadiamento pelo TNM, na idade, na condição menopausal e, mais recentemente, na dosagem dos receptores hormonais. A inclusão de novos fatores preditivos certamente proporciona avanços que conduzem a uma seleção ainda melhor dos pacientes principalmente para terapias adjuntivas, podendo-se mesmo chegar a uma individualização da conduta terapêutica. Os estudos originais, na sua grande maioria, analisam um conjunto de fatores em populações sempre diversas, o que prejudica de certa forma uma comparação entre os mesmos. A partir de uma ampla revisão de estudos originais, contemplando os mais importantes fatores prognósticos em câncer de mama, tais como tamanho do tumor, condição dos linfonodos axilares, história familiar, grau histológico, nível sócio-econômico, idade, angiogênese, catépsina D, DNA, p53, micrometástases, receptores hormonais e c-erbB-2, os autores objetivam oferecer uma avaliação atual do conhecimento dos mesmos, buscando destacar sua importância na prática clínica diária.

Palavras-chave: neoplasias mamárias; sobrevivência livre de doença; diagnóstico; receptores hormonais; prognóstico; estadiamento de neoplasias; c-erbB-2.

¹Médico cancerologista. Diretor do Hospital do Câncer II do Instituto Nacional de Câncer. Doutorando em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública. *Enviar correspondência para E.A.* Rua Clóvis Beviláqua 246 apto. 405, Tijuca; 20520-160 Rio de Janeiro, RJ - Brasil. *E-mail:* evaldo@inca.org.br

²Médico epidemiologista. Doutor em Saúde Pública. Professor da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz.

Recebido em setembro de 2001.

Abstract

Prognostic factors are parameters measured at diagnosis enabling to forecast an affected patient's survival. Several new prognostic factors have been suggested in the literature during the last years for breast cancer. Adequate therapeutic protocols can of course be planned according to TNM staging scale, patient's age, menopausal status, and more recently, on hormonal receptors quantification. Inclusion of new predictive factors in the oncological practice has allowed a better choice of specific adjuvant therapies according to the patient's profile. However, comparisons between different studies are usually complex, since results are obtained from different populations, thus posing some difficulties to their comparison. Following a comprehensive international literature review, we analyzed the recent contributions on the prognostic factors related to breast cancer survival, such as tumor size, lymph nodes invasion, familial antecedents of breast cancer, tumour histological grade, socio-economical level, age, angiogenesis degree, bone marrow micrometastasis and molecular biomarkers such as cathepsin D, p53, hormonal receptors and c-erbB2 oncoprotein. The authors also tried to highlight their perspective use on the current clinical practice in Brazil.

Key words: breast neoplasms; disease-free survival; diagnostic; hormonal receptors; prognostic; neoplasm staging; c-erbB-2.

INTRODUÇÃO

No Brasil o câncer da mama feminina, que se constitui na patologia maligna mais incidente na população, tem o seu quadro agravado pelo fato do diagnóstico ainda ser estabelecido, na maioria das vezes, numa fase tardia da doença, em especial junto às classes com menor poder aquisitivo. Na grande maioria das instituições de câncer, os estadiamentos III e IV chegam a corresponder a cerca de 60% dos diagnósticos iniciais. No Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer (INCA)¹ dados de 1998 apresentam o estadiamento III com 44,8%, o IV com 16,3%, enquanto apenas 6,3% tiveram o seu diagnóstico nos estádios 0 e I.

Uma das causas no retardo do diagnóstico pode ser o reflexo da inexistência de uma política consistente de controle da doença através do diagnóstico precoce, que tem na mamografia o seu instrumento fundamental. Segundo Koch *et al.*², além de insuficientes em número, os mamógrafos existentes no Brasil encontram-se mal distribuídos, estando a sua grande maioria (76,7%) instalados em clínicas radiológicas privadas e com maior concentração nas regiões sudeste e sul do país.

O Sistema Único de Saúde (SUS), responsável pela assistência médica de mais de 70% dos brasileiros, realizou no ano de 1999 o pagamento de 1.038.341 exames mamográficos, o que corresponde a menos de 8% das mulheres maiores de 40 anos.³

Em outros países, verifica-se também grandes diferenças em relação ao estadiamento encontrado ao diagnóstico do câncer de mama, quando comparadas classes sociais distintas. Por exemplo alguns autores⁴⁻⁶ têm constatado importantes diferenças no estadiamento ao compararem mulheres negras com brancas no Estados Unidos da América.

A história natural do câncer de mama indica que o curso clínico da doença e a sobrevida variam de paciente para paciente. Esta variação é determinada por uma série complexa de fatores, tais como a diferença na velocidade de duplicação tumoral, o potencial de metastatização do tumor e outros mecanismos, ainda não completamente compreendidos, relacionados com a condição imunológica, hormonal e nutricional do paciente⁷. Apesar de certos aspectos anatômicos, como o tamanho do tumor primário e as condições dos linfonodos,

continuarem sendo fatores importantes na avaliação prognóstica, uma série de características histológicas e biológicas como grau nuclear, grau histológico e dosagem de receptores hormonais são determinantes para o prognóstico da evolução da doença.

O conhecimento dos fatores prognósticos é de fundamental importância na determinação dos programas terapêuticos. Uma terapia baseada em uma avaliação prognóstica possibilita a aplicação das diferentes modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento do câncer com a intensidade e a efetividade adequadas e individualizadas para aquele paciente específico. Clark⁸ define três situações clínicas em que os fatores prognósticos podem ser úteis: a primeira é aquela na qual são identificados pacientes cujo prognóstico é tão bom que nenhum tratamento adjuntivo ao tratamento cirúrgico local será capaz de agregar benefício; a segunda é a identificação de pacientes que possuem um prognóstico tão pobre com o tratamento convencional que outras formas de tratamento mais agressivos deveriam ser instituídas; e a terceira, que é a mais proveitosa, indicaria quais pacientes serão ou não prováveis beneficiários de uma determinada terapêutica específica. Os fatores prognósticos permeiam um amplo universo de condições de risco, incluindo desde variáveis como a idade da paciente no momento do diagnóstico, até complexas alterações genéticas mais recentemente identificadas. A grande maioria dos novos fatores prognósticos surgidos na literatura ainda não teve comprovada a sua utilidade na prática clínica, sendo os fatores prognósticos considerados clássicos (tamanho do tumor, condição dos linfonodos axilares, tipo histológico e grau histológico) os mais correntemente utilizáveis na prática clínica oncológica.

Por outro lado, a aplicação do conhecimento sobre os fatores prognósticos pode influir favoravelmente na condução do processo terapêutico. É importante no entanto definir qual ou quais fatores, entre os muitos até agora descritos, merecem, à luz dos conhecimentos atuais, ser considerados úteis na prática diária. Diante da dificuldade em sintetizar e integrar todo esse conhecimento,

vários autores têm procurado apresentar modelos preditivos, visando facilitar a apreciação prognóstica. Deve-se salientar que o importante não é a sofisticação do modelo, mas a qualidade dos dados usados para construí-los e validá-los.

Neste trabalho é apresentada uma revisão da literatura recente sobre os fatores prognósticos na sobrevida do câncer da mama feminina, as implicações decorrentes de sua adequada utilização e perspectivas de seu crescente emprego no Brasil. Desta maneira, os autores buscaram aportar elementos objetivos de análise e reflexão baseados nos resultados observados na literatura recente, destinando-se aos profissionais de saúde envolvidos no cuidado das pacientes afetadas pela patologia, e assim, tentar contribuir para a compreensão dos rumos terapêuticos vivenciados atualmente nesta área da Oncologia.

METODOLOGIA

A revisão de artigos realizada adotou como critério inicial para seleção a consulta ao Index Medicus Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed) através de seu sistema de busca e utilizando as palavras-chave “breast cancer” e “prognostic factor”. A opção por este banco de dados decorreu do fato de ser o mesmo uma das principais fontes de publicações científicas na atualidade, dado o rigor em seus critérios de avaliação de periódicos, incluindo contribuições originadas em periódicos com regularidade de edição e disponibilidade de conselhos científicos de avaliação dos artigos submetidos (“peer review”). A seleção procurou alcançar os artigos em língua inglesa publicados no período compreendido entre 01 de janeiro de 1986 e 31 de dezembro de 2000. Foi realizada uma leitura cuidadosa de todos os arquivos selecionados e incluídos os artigos que atenderam aos seguintes critérios: apresentaram resultados a partir de dados primários, amostra com elevado número de pacientes estudados (variação de 200 a 30.000 mulheres) e qualidade dos dados apresentados refletida através da validade estatística dos resultados

observados. Além dos artigos selecionados a partir da busca ao Medline, também foram incluídos capítulos de livro e artigos selecionados baseados em estudos originais não restritos ao intervalo pré-estabelecido de seleção dos demais, em decorrência de seu valor como referência histórica. Na análise das publicações selecionadas, procedeu-se à descrição das características geográficas e demográficas da população estudada, caracterização da metodologia empregada na análise dos fatores prognósticos, o poder estatístico apresentado, a descrição da variabilidade (intervalo de confiança) dos estudos analisados e a comparabilidade dos resultados obtidos com outras investigações afins.

CONCEITUAÇÃO DE FATOR PROGNÓSTICO

Um fator prognóstico poderia ser definido como um parâmetro possível de ser mensurado no momento do diagnóstico e que serviria como preditor da sobrevida ou do tempo livre de doença.⁹

É constante o aprimoramento do conhecimento sobre fatores prognósticos, levando um grande progresso a esse campo da ciência; anualmente inúmeros estudos científicos são publicados apresentando novos fatores, muitos dos quais promissores. É certo porém que a utilização na prática diária, de sua grande maioria, seja ainda pouco factível de ser levada a efeito, mesmo em se tratando de instituições de grande porte assistencial e científico.

Na comparação dos resultados obtidos entre diferentes estudos de sobrevida, é essencial tomar em consideração o fato de que a coorte de pacientes acompanhada recebeu intervenção terapêutica em períodos distintos. Assim, os resultados podem estar refletindo evolução da terapêutica ao longo do tempo, e não modificações através dos fatores analisados.¹⁰ Cada estratégia terapêutica se apresenta, no entanto, efetiva somente para um grupo de indivíduos, o que torna necessário o conhecimento das particularidades de cada um desses grupos, ou mesmo indivíduos.

Dhingra e Hortobagyi,¹¹ em artigo publicado em 1996, fazem uma avaliação crítica dos fatores prognósticos para o câncer de mama e introduzem três problemas clínicos específicos a serem superados no seu tratamento, a saber: a predição da ocorrência de micrometástases; a predição da resposta das micrometástases a um determinado tratamento; e a predição do local e momento da ocorrência da metástase. Os mesmos autores organizam os potenciais fatores prognósticos em quatro grupos, aos quais denominam geração. Na primeira geração são agrupados os assim chamados fatores anatômicos (tamanho do tumor, comprometimento de linfonodos, subtipos histológicos, idade, etc.); na segunda geração são incluídos aqueles indicando características patológicas quantitativas (grau histológico, necrose tumoral, ploidia, índice mitótico, etc.) e responsividade endócrina (receptores hormonais de estrogênio e progesterona); na terceira geração são agrupados os fatores moleculares específicos/reguladores do crescimento (amplificadores de oncogenes – ex: neu/C-erbB-2, myc; e supressores de gens – ex: p53, nm23), as proteases (como a catepsina D) e outros (tais como fator de crescimento do hepatócito, glicoproteína LA.135); finalmente, na quarta geração são incluídos os preditores de metástases específicos para os diferentes órgãos (micrometástases em medula óssea, polimorfismo de L-myc, Vimentin). Os fatores apresentados como de terceira e quarta geração ainda se apresentam como grandes promessas, estando hoje a sua utilização restrita aos estudos experimentais, que buscam vencer esse grande desafio que é o desenvolvimento de marcadores prognósticos definitivos para o câncer da mama feminina.

Um dos principais objetivos contemporâneos da oncologia/mastologia é o de se identificar, quando do manuseio inicial do câncer da mama feminina, quais as pacientes que se apresentam com a maior probabilidade de serem portadoras de doença metastática microscópica. Esta identificação possibilitaria um melhor manuseio terapêutico, com uma maior seletividade na aplicação dos tratamentos adjuvantes,¹ reduzindo

para muitas mulheres sofrimentos oriundos dos efeitos colaterais impostos pela grande maioria das drogas utilizadas nos protocolos de tratamento adjuvante atualmente em uso, e tão importantes para o aumento do intervalo livre de doença e mesmo de sua cura.

Com a evolução que vem se verificando no tratamento do câncer da mama feminina, pela introdução de diferentes esquemas terapêuticos adjuntivos, o potencial prognóstico de determinados fatores, como àqueles denominados por Dhingra e Hortobaguy¹¹ como de primeira geração, pode vir a ser modificado.

A heterogeneidade da história natural do câncer de mama é razoavelmente conhecida, porém seus determinantes ainda permanecem desconhecidos. Sendo o câncer de mama um tumor cujo desenvolvimento se processa de forma relativamente lenta, a possibilidade de se estabelecer o diagnóstico ainda em fase precoce é elevada.⁷ O tempo médio de duplicação celular é de cerca de 100 dias, podendo, portanto, um tumor levar cerca de 8 anos para alcançar 1 cm de diâmetro, momento em que o diagnóstico clínico já pode ser estabelecido, através da palpação tumoral. Alguns tumores podem levar mais de 10 anos para alcançar este estágio.⁷

A associação entre câncer de mama localmente avançado (estadiamento III e IV do TNM - Classificação Internacional de Tumores da União Internacional Contra o Câncer – UICC) e mau prognóstico é um fato amplamente reconhecido.¹²⁻¹⁵

O prognóstico de pacientes com doença localmente avançada em intervalos de 5 e 10 anos, entretanto, não é universalmente sombrio. No caso do comprometimento dos linfonodos axilares pela doença, a presença da doença metastática linfonodal geralmente reflete muito mais uma expressão do que um determinante de mau prognóstico. A presença do envolvimento axilar não significa que a evolução seja necessariamente pior do que aquela onde ele não ocorre, sendo ela

simplesmente uma indicação de que o tumor da paciente pertence a um grupo de tumores biologicamente mais agressivos, sendo o grau de agressividade biológica avaliado pelo número absoluto de linfonodos comprometidos pela doença. É, no entanto, um fato, amplamente observado, que, na sua grande maioria, as pacientes linfonodo axilares positivas apresentam uma sobrevida geral menor que a daquelas cujos linfonodos axilares não apresentam envolvimento metastático no momento da cirurgia.^{12,14,16-18}

A variação na sobrevida entre pacientes com o mesmo estadiamento, em doença avançada, sugere que outros fatores prognósticos possam explicar algumas das diferenças verificadas na sobrevida. Inúmeros estudos,¹²⁻¹⁵ corroborando o papel de fatores ou grupo de fatores que incluem certas características demográficas (idade, raça, condição da menopausa), tumorais (tamanho do tumor, condição dos linfonodos axilares, tipo histológico), biológicas (fatores de crescimento, alteração de oncogenes, genes supressores de tumor) e outros fatores na determinação prognóstica do câncer de mama, têm sido reportados na literatura médica.

Seria aconselhável que nos estudos de sobrevida em câncer de mama fossem determinados indicadores de sobrevida global, sobrevida específica para câncer de mama, sobrevida relativa (a qual quantifica o excesso de mortalidade comparado com a da população geral), e o efeito dos fatores prognósticos tais como idade ao diagnóstico, ano do diagnóstico, condição dos linfonodos axilares, tamanho do tumor, aspectos histológicos do tumor, terapêutica aplicada, e marcadores biológicos determinados, entre outros.^{7,19} Quanto maior o número de fatores, maior o número de combinações possíveis, o que tem levado ao estabelecimento de índices prognósticos para câncer de mama²⁰⁻²² que se propõem a servir de preditores da evolução e da provável recidiva dos tumores de mama.

¹ **Tratamento adjuvante** (*quimioterapia ou hormonioterapia adjuvantes*) é um tratamento antineoplásico sistêmico cuja aplicação é iniciada logo após o tratamento primário, cirurgia ou radioterapia, e que tem por finalidade destruir os possíveis focos de micrometástases existentes e não detectáveis pelos atuais métodos diagnósticos. Já a **quimioterapia neo adjuvante** tem a sua indicação na redução do volume tumoral antes da cirurgia ou radioterapia e possibilita, nos casos de resposta favorável, uma abordagem cirúrgica com maiores possibilidades de controle loco-regional da doença e conseqüente aumento das chances de cura.

PRINCIPAIS FATORES PROGNÓSTICOS NA SOBREVIDA DO CÂNCER DA MAMA FEMININA

Tamanho do tumor

O tamanho do tumor juntamente com a condição dos linfonodos axilares são os dois mais importantes indicadores prognósticos para câncer de mama, tanto que se constituem na base do estadiamento TNM estabelecido e promulgado pela União Internacional Contra o Câncer.¹² Com o advento da mamografia e a gradual difusão do método, associada a uma maior conscientização da população sobre sua importância, vem se observando em alguns países desenvolvidos a redução significativa no tamanho dos tumores quando do diagnóstico. Nas três últimas décadas, a realização de cirurgias radicais (mastectomias) vem sendo reduzida gradativamente em favor das cirurgias conservadoras (segmentectomias), e um fator determinante na indicação do tratamento conservador é o tamanho do tumor no momento do diagnóstico. É certo também que o tamanho do tumor está diretamente relacionado ao risco de recidiva, sendo que, nos casos de pacientes com ausência de comprometimento metastático dos linfonodos, o tamanho do tumor torna-se o melhor preditor desta recidiva. Se é certo que o tamanho do tumor é um dos melhores preditores da recidiva, é mais categórico ainda o fato de que quanto maior o seu tamanho, maiores são as chances da existência de comprometimento metastático dos linfonodos loco-regionais.^{14,23,24} Estudo realizado no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (EUA), com 644 pacientes tratados no final da década de 60, indica uma sobrevida em 20 anos de 88%, para os pacientes com tumores menores que 2 cm. por ocasião do diagnóstico.²⁵ Os tumores de menor tamanho estão invariavelmente relacionados a um melhor prognóstico tanto para sobrevida global quanto para sobrevida livre de doença, independente do autor, período ou tipo de tratamento aplicado (Tabela 1).

Condição dos linfonodos axilares

A presença de metástases para linfonodos axilares ocorre com grande frequência nas pacientes com câncer de mama, mesmo nos casos com estadiamentos I e II do sistema TNM. A dissecação axilar rotineiramente realizada, ao mesmo tempo em que possibilita a remoção das metástases proporciona uma importante informação a respeito do prognóstico da doença, e conseqüentemente, possibilita uma melhor seleção no tratamento adjuvante a ser aplicado ao paciente. O conhecimento do envolvimento axilar e do número de linfonodos comprometidos ainda se constitui na mais importante das informações prognósticas, e inúmeros estudos demonstram que a sobrevida das pacientes está diretamente relacionada ao número de linfonodos comprometidos.^{12,14} Por outro lado a determinação do nível anatômico¹¹ dos linfonodos envolvidos pela metástase, não se constitui num preditor independente de prognóstico.^{17,26} Barth *et al.*¹⁷ concluem em seu estudo que a sobrevida dos pacientes com metástases em linfonodos do nível III é melhor predita pelo número total de linfonodos comprometidos do que pelo nível anatômico.

O risco dos linfonodos axilares estarem comprometidos é diretamente proporcional ao tamanho do tumor. Os tumores até 1 cm de diâmetro apresentam a probabilidade média de 20% a 30% de estarem envolvidos pela doença, sendo que os tumores ductais com grau histológico elevado podem até dobrar o percentual de comprometimento dos linfonodos.^{12,27} Pacientes sem comprometimento metastático para linfonodos axilares apresentam um melhor prognóstico tanto para sobrevida global quanto para sobrevida livre de doença, e acima de 77% em 10 anos de sobrevida global (Tabela 2).

Nível sócio-econômico

As classes sociais menos favorecidas são prejudicadas, pois na grande maioria das vezes só têm o seu diagnóstico estabelecido numa

¹¹ Os linfonodos axilares são divididos, do ponto de vista anatômico, em três níveis os quais são baseados na sua posição em relação ao músculo pequeno peitoral, a saber: nível I (nódulos no tecido lateral ou pequeno peitoral); nível II (nódulos no tecido posterior ao pequeno peitoral); e nível III (nódulos no ápice da axila).

Tabela 1. Tamanho do tumor e sobrevida no câncer de mama feminina (estudos selecionados)

Investigador	país e período	N	tempo de seguimento	tratamento	sobrevida ST** (%)				valor de p				sobrevida SLD* (%)				valor de p			
					T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
Korzeniowski S ^[19]	Polônia 1952-1980	1068	10 anos	cirúrgico	80	63	56	47	-	<0,15	<0,006	<0,0001	77	50,5	42	30	-	<0,0026	<0,0004	<0,0001
Fentiman IS ^[27]	Inglatera 1975-1994	336	10 anos ?	cirúrgico	90 _{(1)(A)} 68 _{(1)(B)}	-	-	-	<0,001	-	-	-	80 ₍₁₎ 65 ₍₂₎	-	-	-	<0,001	-	-	-
Salvadori B ^[18]	Itália 1969-1970	743	10 anos	cirúrgico	90 ₍₁₎ 77 ₍₂₎	68 ₍₃₎ 60 ₍₄₎ 55 ₍₅₎	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adair F ^[28]	E.U.A. 1940-1943	1458	10 anos	cirúrgico	74%	58 ₍₅₎ 43 ₍₆₎ 39 ₍₇₎	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palmer MK ^[23]	Inglatera 1970-1975	1022	10 anos	cirúrgico e radioterápico	64%	53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Valagussa P ^[24]	Itália 1964-1968	716	10 anos	cirúrgico e radioterápico	90,1 _(A) 66,1 _(B)	80,1 _(A) 40,8 _(B)	81,3 _(A) 21,6 _(B)	-	-	-	-	-	80,1 _(A) 50,2 _(B)	69,8 _(A) 24,1 _(B)	74,9 _(A) 17,6 _(B)	-	-	-	-	-
Fischer B ^[14]	E.U.A. 1957-196?	1048	5 anos	cirúrgico + qt adj x plac.	76 _{(1)(A)} 100 _{(1)(B)} 85 _{(2)(A)} 67 _{(2)(B)}	80 _{(3)(A)} 59 _{(3)(B)} 69 _{(4)(A)} 41 _{(4)(B)} 72 _{(5)(A)} 43 _{(5)(B)}	74 _{(9)(A)} 12 _{(9)(B)} 75 _{(10)(A)} 27 _{(10)(B)}	-	-	-	-	-	93 _{(1)(A)} 80 _{(1)(B)} 87 _{(2)(A)} 47 _{(2)(B)}	84 _{(3)(A)} 49 _{(3)(B)} 72 _{(4)(A)} 36 _{(4)(B)} 76 _{(5)(A)} 32 _{(5)(B)}	67 _{(9)(A)} 28 _{(9)(B)} 76 _{(10)(A)} 16 _{(10)(B)}	-	-	-	-	
Carter CL ^[12]	E.U.A. 1977-1982	24740	5 anos	não informado	96,2 ₍₇₎ 99,2 _{(7)(A)} 94,9 ₍₈₎ 98,3 _{(8)(A)} 90,6 ₍₂₎ 85,8 _{(2)(A)}	84,3 ₍₃₎ 92,3 _{(3)(A)} 77 ₍₄₎ 86,2 _{(4)(A)} 70,3 ₍₅₎ 84,6 _{(5)(A)}	62,7 82,2 _(A)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(A) Linfonodos negativos		(2) tumor de 1 a 1,9 cm		(5) tumor de 4 a 4,9 cm				(8) tumor de 0,5 a 0,9 cm												
(B) Linfonodos positivos		(3) tumor de 2 a 2,9 cm		(6) tumor maior de 5 cm				(9) tumor de 5,0 a 5,9 cm												
(1) tumor menor de 1 cm		(4) tumor de 3 a 3,9 cm		(7) tumor menor de 0,5 cm				(10) tumor maior de 6 cm												
** ST - sobrevida geral		* SLD - sobrevida livre de doença																		

Tabela 2. Comprometimento de linfonodos e sobrevida do câncer de mama feminina (estudos selecionados)

Investigador	país e período	N	tempo de seguimento	estadiamento	sobrevida ST** (%)			valor de p			sobrevida SLD* (%)			valor de p		
					nenhum	1 a 3	4 e +	0X1-3	0X4 +	1-3X4 +	nenhum	1 a 3	4 e +	0X1-3	0X4 +	1-3X4 +
Korzeniowski S [19]	Polônia 1952-1980	1054	10 anos	I, II e III	77	54	2/2	<0,0001	<0,0001	-	68	9/2	16	<0,0001	<0,0001	-
Valagussa P [24]	Itália 1964-1968	716	10 anos	I, II e III	89,1	53,7	25/1	-	-	<0,00001	72,1	2/2	16,4	-	-	<0,00001
Barth RJ [18]	E.U.A. 1979-1985	135	5 anos	I e II	80	63	25/2	0,04	<0,0001	0,006	83	13/3	38	-	-	-
Salvadori B [18]	Itália 1969-1970	743	10 anos	I, II e III	80	68(A) 65(B) 40(C)	22/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fisher B [14]	E.U.A. 1957-196?	1048	5 anos	I, II e III	-	-	-	-	-	-	79	20/2	19	-	-	-
Carter CL [12]	E.U.A. 1977-1982	24740	5 anos	I, II e III	93	82	29/2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(A) 1 (um) Linfonodo	** ST - sobrevida geral															
(B) 2 (dois) Linfonodos	* SLD - sobrevida livre de doença															
(C) 3 (três) Linfonodos																

fase avançada da doença.⁵ Nos Estados Unidos as mulheres negras apresentaram por diversas décadas uma sobrevida de cinco anos até 17% menor que a verificada nas mulheres brancas. Quando se buscou controlar a sobrevida pela idade, estadiamento e condições sócio-econômicas, verificou-se uma eliminação da associação, que havia sido estabelecida inicialmente, com a cor.^{4,13} Ainda nos Estados Unidos verificou-se que mulheres com baixa condição sócio-econômica têm menor acesso aos programas de prevenção e aos cuidados médicos, e pessoas assintomáticas desta categoria não podem fazer um bom uso dos serviços de prevenção a saúde.⁶ Desta maneira não há evidência de que a cor da pele *per se* esteja associada ao prognóstico evolutivo do câncer da mama feminina, sendo em si um indicador de acesso diferencial aos cuidados em saúde.

Tipo histológico

O carcinoma ductal infiltrante e o carcinoma lobular infiltrante, na sua apresentação pura ou em combinação com outros tipos, são as formas mais comuns de carcinoma de mama (Figura 1). Quando dois ou mais diferentes tipos de células estão presentes, o tumor é normalmente classificado de acordo com aquele tipo que se apresenta mais numeroso. As pacientes com carcinoma duc-

tal infiltrante apresentam normalmente um maior envolvimento linfático e um pior prognóstico que aquele verificado nos pacientes com tipos menos freqüentes de carcinoma invasivo de mama.^{28, 29}

Adair *et al.*,²⁸ verificaram em seu estudo que a sobrevida relativa de 30 anos, para os pacientes com o sub-tipo comedocarcinoma foi duas vezes maior que a dos pacientes com carcinoma ductal infiltrante SOE (74% vs 33%), assim como também os pacientes portadores dos sub-tipos papilar, medular e coloide infiltrantes apresentaram uma melhor sobrevida no longo prazo quando comparados com o carcinoma ductal infiltrante SOE. Os tumores malignos de mama do tipo carcinoma tubular e carcinoma medular são os que apresentam o melhor prognóstico. O carcinoma tubular apresenta excelente prognóstico, mesmo nas pacientes com linfonodo axilar positivo, estando a sobrevida muito próxima daquela verificada na população geral.³⁰ Pacientes portadoras de carcinoma medular com linfonodos axilares livres de comprometimento metastático, também apresentam um bom prognóstico, com sobrevida livre de doença, em 10 anos, superior a 95%.³¹ Na Tabela 3, onde são apresentados estudos comparando sobrevida entre diferentes tipos histológicos de câncer de mama, nota-se o destaque dos tumores do

Tipo	Características Anatômicas	Características Clínicas
Carcinoma in situ Ductal ou intra-ductal tipo comedocarcinoma tipo papilífero ou intra-cístico tipo cribriforme tipo micropapilífero tipo sólido	É um câncer restrito ao sítio no qual se originou, não se estendendo para os tecidos vizinhos. O termo "in situ" tem origem latina e significa "no lugar normal"	Em geral são impalpáveis, na maioria das vezes detectados pelo exame mamográfico ou acidentalmente em tumorectomias por outras causas.
Lobular ou intra-lobular	Microscopicamente são tumores caracterizados por ductos preenchidos com células carcinomatosas arranjadas em padrão papilar, cribriforme ou sólido, com ou sem necrose central. Se caracteriza microscopicamente por lóbulos distendidos e preenchidos por células redondas pequenas ou médias, os núcleos são uniformes e com rara atividade mitótica.	Representa de 1 a 3% de todos os tumores malignos da mama. São multicêntricos em 33% e bilaterais em 10% dos casos. Representa de 2 a 6% de todos os tumores malignos da mama, é comumente multicêntrico, podendo ser bilateral em 15 a 40% dos casos.
Carcinoma infiltrante ou invasor Ductal CDI clássico ou não especificado (SOE) Tubular Cribriforme Mucinoso Medular Papilífero Apócrino outros tipos	Está relacionado com as células formadoras dos ductos mamários, e apresenta inúmeras variações morfológicas sendo algumas delas reconhecidas como tipos especiais. Baseado na capacidade de formar túbulos, no grau de pleomorfismo nuclear e na atividade mitótica, recebem uma graduação histológica. No tipo tubular as células são regulares e dispostas em túbulos bem definidos, não exibem necrose nem mitoses. O tipo medular apresenta abundantes mitoses e numerosos linfócitos. O tipo mucinoso é constituído por pequenos ninhos de células tumorais bem diferenciadas, em meio a um mar de mucina.	O mais freqüente, representa 65 a 85% dos tumores de mama. O CDI clássico é o protótipo do carcinoma de mama. O tipo tubular corresponde a 2% dos tumores, é multicêntrico em 50% dos casos e apresenta um excelente prognóstico. O medular em geral acomete mulheres jovens, representa cerca de 5% dos tumores se apresenta bem circunscrito podendo ser confundido com o fibroadenoma. O mucinoso ocorre em geral na pós-menopausa, representa não mais que 2% dos tumores da mama e é bem circunscrito. O prognóstico é semelhante ao do tipo medular cerca de 85% de SG em 5 anos.
Lobular LI clássico histiocitóide células em anel de sinete outros tipos	Inicia nos lóbulos, as glândulas secretoras do leite, e infiltram os tecidos vizinhos. Coexiste frequentemente com o lobular in situ e é a sua contrapartida infiltrante. Pode ser encontrado em combinação com os outros tipos.	É o segundo mais freqüente, alcançando de 5 a 10% dos tumores de mama. Apresenta um prognóstico similar ao carcinoma ductal infiltrante.

Obs: O Comedocarcinoma é uma variante (tipo histológico) do carcinoma ductal infiltrante SOE. Quando ele é in situ a possibilidade de invasão do estroma é muito grande. A definição comedocarcinoma no in situ é importante pois ele é um tipo in situ de alto grau. O comedo é sempre grau 3. O sólido é um comedo sem necrose cujo grau pode variar de 1 a 3. Nos CDIS tipo comedocarcinoma deve-se procurar intensamente invasão do estroma, principalmente nos CDIS extensos. A progressão para CDI é mais rápida do que nos outros tipos de CDIS.

Figura 1. Classificação dos tumores epiteliais próprios da mama (adenocarcinomas)

tipo tubular, que mesmo na presença de comprometimento metastático dos linfonodos axilares, apresentam um excelente prognóstico.

Grau histológico

O grau histológico reflete o potencial de malignidade do tumor indicando a sua maior ou menor capacidade de metastatização. Índices prognósticos para câncer da mama feminina usando a combinação de estadiamento da doença e grau histológico são freqüentemente utilizados, podendo melhorar a predição do resultado. Seu emprego sistemático na determinação prognóstica do câncer da mama feminina, contudo, está repleto de controvérsias, devidas, principalmente, a dificuldades na sua reprodutibilidade entre diferentes patologistas e entre diferentes serviços, visto a natureza subjetiva de sua determinação. Há uma certa incerteza na identificação de quais são as variações morfológicas importantes a nível celular e como elas devem ser organizadas. Este problema é acrescido pelo fato do critério no sistema de graus estar baseado na

habilidade de se criar subgrupos de pacientes, aproveitando as diferenças histológicas. No decurso do processo evolutivo da doença, a verificação de desigualdades nos resultados obtidos, a partir do seguimento clínico dos pacientes, permite o agrupamento por características histológicas.³²⁻³⁴ O método de gradação histológica proporciona importantes informações prognósticas e, se um protocolo baseado neste método for seguido de forma consistente, a reprodutibilidade dos resultados pode ser obtida.³⁴

Idade

A influência da idade ao momento do diagnóstico para o prognóstico da sobrevida no câncer de mama permanece ainda controversa.³⁵ Estes conflitos podem ter resultado do pequeno número de pacientes envolvidos nos estudos realizados, das diferenças na estratificação das idades e da falta de correção dos óbitos ocorridos por outras causas. Apesar das discordâncias apresentadas em vários estudos, existe uma certa preponderância de investigações que destacam a faixa etária de pacientes

Tabela 3. Tipo histológico e sobrevida no câncer de mama feminina (estudos selecionados)

Investigador	país e período	N	Objetivo	Fatores analisados	Tipo de tumor	Sobrevida 10 anos		p	Conclusões
						SLD	ST		
Diab SG [30]	EUA	1665	Compara sobrevida do CDI (s/ especif.) com carc. Tubular e carc. Mucinoso	RE RP S - phase ploídia DNA EGFR	Tubular	94%	92%	0.001	Carc. Tubular excelente prognóstico, mesmo com linfonodo positivo. Sobrevida próxima da população geral
					Mucinoso	76%	81%	0.001	
Ketterhagen JP [29]	EUA 1970 - 1971	100		Grau Histológico Invasão linfática Trombose Tamanho tumor Comp. Linfonodos	Carcinoma Ductal Infiltrante	s/ critér. advers. 73%	-	-	O grau de acurácia na predição da sobrevida pelos fatores analisados no estudo é similar ao do tamanho do tumor e comprometimento dos linfonodos
Reinfus M [31]	Polonia 1952 - 1983	52	Compara o medular típico, o atípico e o não medular	Estágio clínico Tamanho tumor Comp. Linfonodos Compone. Intraductal	Medular	84,60% NO - 97,1% N+ (1-3) - 71,4% N+ (>4) - 0,0%	-	-	O carcinoma medular é um tipo histopatológico de câncer de mama tem um bom prognóstico principalmente nos nódulos negativos. No futuro o prognóstico dos tumores medulares será muito mais baseado nos parâmetros moleculares e biológicos que nos morfológicos

pertencentes a quarta e a quinta décadas da vida, como sendo a que apresenta o melhor prognóstico. Por outro lado, o pior prognóstico estaria reservado, ao grupo de mulheres jovens (idade igual ou inferior a 35 anos) que desenvolvem um câncer de mama, e também àquelas cujo diagnóstico venha a ser estabelecido a partir dos 75 anos de idade.³⁵⁻³⁸ Na Tabela 4, são apresentados resultados de estudos populacionais nos quais são observados os melhores resultados, para sobrevida em 5 anos, no grupo de mulheres correspondente a quarta década de vida.

O estadiamento clínico pode atuar como um fator de tendenciosidade na interpretação da sobrevida no grupo de mulheres com idade entre 45 e 49 anos se levarmos em consideração que, na média, esse grupo de mulheres tem um diagnóstico mais precoce que aquelas dos demais grupo etários, principalmente as mais jovens e as mais velhas. Vários autores têm demonstrado que a idade tem um significativo efeito prognóstico, mesmo quando estratificado pelo estágio da doença, além do fato de que o efeito do estadiamento tende a desaparecer a partir do décimo ano de sobrevida.^{39,40} Na Tabela 4, são apresentado estudos de base populacional com tempo de seguimento de 5 e 10 anos, onde podemos observar uma melhor sobrevida para os pacientes na faixa etária dos 40 aos 49 anos de idade, sendo a pior verificada em menores de 30 anos de idade.

Angiogênese (densidade vascular tumoral)

A neovascularização (angiogênese) tem a sua importância no desenvolvimento do tumor e na formação de metástase há muito tempo reconhecida, sendo inicialmente constatada através de estudos experimentais realizados em animais de laboratório.⁴¹ Em 1991 Weidner *et al.*⁴² apresentaram o primeiro estudo, no qual demonstraram a influência da neovascularização no câncer de mama feminina; a partir de então vários estudos^{41,43} vêm demonstrando a relação entre a enumeração vascular (contagem através de método manual) e a sobrevida e recidiva tumoral.

Weidner *et al.*⁴³ e Narita *et al.*⁴⁴ relatam que a densidade dos microvasos é um importante fator prognóstico no carcinoma invasivo de mama, principalmente nos pacientes linfonodo-negativos estando associada com a ocorrência de metástases. Além disso, a densidade dos microvasos foi um preditor estatisticamente significativo da sobrevida entre as mulheres linfonodo-negativas, tanto da sobrevida geral como da sobrevida livre de doença em todas as pacientes.⁴³ No futuro o seu uso poderá fazer parte de um painel de marcadores moleculares que servirão de base, para a programação individualizada, das decisões terapêuticas em mulheres com pequenos tumores linfonodo negativos.⁴⁵

Analisando a controvérsia na relevância da angiogênese, Aceñero *et al.*,⁴¹ relacionam obstáculos a sua aceitação como o uso de

Tabela 4. Idade ao diagnóstico e sobrevida no câncer de mama feminina

Investigador	país e período	N	tempo de seguimento	estadiamento	sobrevida ST** (%)										
					< 30	30 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 79	> 80	
Sant M [38]	Finlândia	11123	5 anos	todos	73	77	79	82	78	74	75	73	70	66	
Eurocare	Dinamarca	17498	5 anos	todos	71	75	77	76	73	70	70	68	64	51	
Estudo populacional	Inglaterra	60390	5 anos	todos	60	68	72	71	66	63	65	66	64	51	
	Escócia	11261	5 anos	todos	60	65	69	67	61	60	62	61	60	46	
Host H [35]	1983 - 1985														
	Noruega 1955-1980	31594	10 anos	todos	47	52 59	60	66	64	55	50	53	54	52	
Adami H [39]	Suécia	57068	10 anos	todos	55.9	54.2 _(A) 57.2 _(B)	63.9	65	57	50.9	52	52	50.3 _(C) 44.7 _(D)	42.7	
	1960 - 1978														

(A) 30-34 anos (C) 70-74 anos ** ST - sobrevida geral
(B) 35-39 anos (D) 75-79 anos

diferentes fatores na marcação endotelial (emprego do fator VIII versus o CD31 ou CD34), ou a condição linfonodal dos pacientes (linfonodo positivos versus linfonodos negativos), não sendo homogêneo por sua vez o tempo de seguimento (variando de 2 a 13 anos). A avaliação da angiogênese peritumoral traduz a relação direta entre esse parâmetro e a possibilidade de metástases a distância por via hematogênica, e pode possibilitar a seleção de pacientes, com câncer inicial de mama, que necessitariam de um tratamento mais agressivo.

Catepsina D

Ravdin *et al.*,⁴⁶ em um trabalho de revisão, acentuam que a catepsina D, pelas suas características biológicas, pode ter um papel importante no processo de invasão e de proliferação tumoral; outros estudos, no entanto, são conflitantes ao demonstrarem sua correlação com resultados clínicos. Os autores concluem dizendo ser a catepsina um marcador prognóstico potencialmente importante, para qual aplicações clínicas apontarão melhores definições mais adiante. Tetu *et al.*,⁴⁷ estudando 638 pacientes com linfonodos axilares positivos observaram que a significância prognóstica da catepsina D pode variar de acordo com o tipo do tratamento adjuvante. Charpin *et al.*,⁴⁸ estudando 151 pacientes tratadas com cirurgia exclusiva, não encontraram correlação em termos de sobrevida quando as mesmas não apresentavam linfonodos axilares. Billgren *et al.*⁴⁹ em estudo recente (2000) concluíram que o papel da catepsina D como indicador prognóstico é significativo e independente, podendo também ser um possível preditor do benefício do uso de tamoxifen entre os pacientes receptor de estrogênio positivo.

DNA

Diferentes fatores tais como a ploidia do DNA, índice proliferativo e fração fase S^{III}, ou a combinação deles, tem sido estudadas para revelar a dinâmica do DNA nuclear. Aparentemente há uma associação entre os índices do DNA e atividades proliferativas. Os resultados indicam que os tumores com conteúdo anormal de DNA (aneuploidia), tem

a fase S e o índice proliferativo elevados, e tumores com conteúdo normal de DNA (diploidia) estão associadas com baixo índice proliferativo e fase S. Keyhani-Rofagha *et al.*,⁵⁰ concluem em seu estudo existir uma forte indicação de que o conteúdo do DNA não apresenta valor prognóstico independente, e que a determinação da ploidia do DNA não é um indicador significativo de prognóstico para os tumores malignos de mama. Cufer *et al.*⁵¹ afirmam que as informações sobre a ploidia do DNA, obtidas a partir de material estocado, não contribuem significativamente para uma melhor diferenciação entre curta ou longa sobrevida de pacientes com câncer da mama feminina.

p53

Gene supressor de tumor e suas mutações estão relacionadas com um comportamento mais agressivo do tumor e um prognóstico desfavorável. Hou *et al.*⁵² encontram uma associação entre a expressão do p53 com receptores de estrogênio negativos e grau histológico 3. Pacientes com tumores positivos para p53 apresentaram um prognóstico pobre porém não estatisticamente significativo. Patel *et al.*⁵³ encontraram a expressão aumentada do p53 associada à agressividade do tumor, recidiva ou metástase precoce e a uma sobrevida global pequena em pacientes com linfonodo axilares negativos. Poller *et al.*,⁵⁴ estudando uma série de 149 tumores primários sintomáticos, concluem que a expressão do p53 pode implicar, nos estádios iniciais, em progressão da doença. Harris *et al.*,⁷ assinalam que as associações verificadas entre os estudos imunohistoquímicos e os resultados clínicos são promissores e nos tentam a incluir o p53 na lista de biomarcadores usados rotineiramente na tomada de decisões clínicas, porém muito precisa ser aprendido sobre a função do p53 e suas interações com outros genes e seus produtos.

Micrometástases em medula óssea

As micrometástases, ou seja a presença na medula óssea de células que reagem com anticorpo monoclonal contra antígenos tumor associados, têm sido apresentadas nos últimos anos como um novo fator prognóstico no

câncer de mama. Mansi *et al.*,⁵⁵ dizem que as micrometástases sinalizam a probabilidade de recidiva precoce e menor sobrevida em pacientes com câncer de mama. Diel *et al.*⁵⁶ colocam o aspirado de medula óssea como uma alternativa à dissecação axilar. Molino *et al.*⁵⁷ não encontraram associação entre a positividade do aspirado e o prognóstico das pacientes. Em 1999 o mesmo autor⁵⁸ conclui que não se pode excluir a possibilidade de ser a micrometástase um fator prognóstico negativo. Landys *et al.*⁵⁹ (1998) dizem que a análise histoquímica do aspirado de medula óssea realizado pós operatorialmente pode ser um preditor útil do prognóstico em pacientes com câncer de mama estágio I e II. Braum *et al.*⁶⁰ (1998) dizem que o método pode ser usado para aprimorar o estadiamento do tumor com conseqüências potenciais para quimioterapia adjuvante e monitoramento de resposta nos tratamentos adjuntivos. Jami *et al.*⁶¹ concluem que um número aumentado de micrometástases em medula óssea é um fator prognóstico independente que pode influenciar em estratégias terapêuticas futuras.

Oncogene *c-erbB-2*

A expressão aumentada do oncogene^{IV} *c-erbB-2* e um mau prognóstico para as pacientes portadoras de câncer de mama foi verificada pela primeira vez em 1987.⁶² Esta, detectada por imuno-histoquímica (IHC), ocorre em aproximadamente 20%⁶³⁻⁶⁶ de todos os cânceres de mama, e sua associação com a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD)^{62,67} seria devida ao aumento da atividade metastática apresentado pelas células tumorais que o expressam.⁶³

Um grande número de estudos, assinala que a expressão aumentada do *c-erbB-2* se configura como um indicador de mau prognóstico,^{64,65,68-73} com os pacientes *c-erbB-2* apresentando um alto risco de recidiva precoce.^{68,69,72,73} A existência de uma correlação

significativa com a condição dos linfonodos axilares,⁷⁴⁻⁷⁷ e com o grau histológico^{73,74,78} também tem sido demonstrada.

Com relação as metástases, sabe-se que os pacientes com expressão aumentada do *c-erbB-2* estão mais propensos a desenvolvê-las, observando-se, após a sua detecção, um curto período de sobrevida.¹¹

Como preditor de resposta terapêutica seu papel é controverso,⁷⁹ podendo os pacientes com a expressão aumentada do *c-erbB-2*^{64,80} apresentar uma maior resistência às drogas quimioterápicas.

Receptores hormonais

Na segunda metade dos anos 70, a condição dos receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP) começa a ter sua significância prognóstica estabelecida. A partir da introdução do método IHC – que possibilita a utilização de tecido fixado, material de biópsia por agulha além de apresentar um custo reduzido,⁸¹ o método ganha popularidade e é reconhecido como uma alternativa válida⁸² para o bioquímico (DCCA) e se universaliza.

Um aspecto ainda controverso é o estabelecimento do ponto de corte,⁸³⁻⁸⁸ ou seja, a distribuição dos valores que definem a condição de negativo ou positivo.

O RE, quando negativo, acha-se correlacionado com baixa diferenciação tumoral, alta taxa de proliferação celular e outras características desfavoráveis ao prognóstico das pacientes com câncer de mama, sendo a idade também um fator de correlação.^{16,89}

Com relação à sobrevida, os pacientes com tumores RE positivos tendem a ter uma sobrevida maior que àqueles RH negativos.^{16,87,90-92} O RP tem sido apresentado, na maioria dos estudos,^{88,93-95} como portador de um papel secundário como preditor prognóstico no câncer de mama.

Estudos mais recentes vem demonstrando

^{III} Uma das fases em que o ciclo celular é convencionalmente dividido, a fase S é a fase da síntese durante a qual o DNA é sintetizado (duplicado).

^{IV} Proto-oncogenes são estruturas normais do DNA suscetíveis de modificações introduzidas por diversos mecanismos (mutações, inserção viral), transformando-se em oncogenes, ou seja, genes capazes de ativar a atividade de divisão celular em condições onde este processo não deveria ocorrer. Em determinados momentos ou sob determinadas condições eles se ativam e provocam a transformação destas células, levando a um crescimento desmedido. Estes oncogenes tem a capacidade de se amplificar dentro do DNA, ou seja, aparecem em grande número de cópias provocando um aumento dos níveis de expressão das proteínas que eles codificam.

que o bom prognóstico, conferido pelos valores positivos do RE, não é passível de sustentação no longo prazo. Pichon *et al.*⁸⁴ afirmam que o valor preditivo da condição do RE no tumor primário decresce aproximadamente 20% ao ano, Bernoux *et al.*⁹⁶ dizem que a significância estatística desaparece aos 10 anos de seguimento. Se por um lado o RE não se apresenta como um preditor competente da sobrevida no longo prazo, por outro ele é um forte preditor de resposta para a terapia endócrina adjuvante, sendo menos efetivo para mulheres com tumores receptor hormonal negativo, principalmente naquelas pacientes com idade inferior a 50 anos.¹¹

Thorpe *et al.*,⁸⁸ estudando pacientes em pós-menopausa, concluem que enquanto os altos níveis de RE (acima de 108 fmol/mg) predispõem a um pobre prognóstico; é precisamente este grupo que experimenta um grande benefício com o uso adjuntivo da terapia hormonal.

A combinação da condição do RE e RP é definida por Bernoux *et al.*⁹⁶ como um grupo com especificidades clínicas e biológicas, que pode ser considerado específico para tratamento endócrino. Já Robertson *et al.*,⁹⁷ trabalhando com pacientes submetidos a hormonioterapia, dizem que a combinação do RE e RP possibilita uma predição mais acurada dos resultados clínicos mas não ajuda na seleção individual dos pacientes para terapia endócrina. Em pacientes com doença metastática tratada com hormônio,⁹⁸ observou-se que o aumento de resposta foi relacionado ao acometimento do tecido conjuntivo e RP positivo. Os pacientes mais idosos e com um só sítio de metástase com RP positivo apresentaram o maior tempo de intervalo livre até a progressão da doença.

Com relação ao tratamento quimioterápico, Miles *et al.*,⁷⁹ em um estudo randomizado (quimioterapia adjuvante *x* sem quimioterapia adjuvante), observaram que os melhores beneficiados foram os pacientes RE-negativos, que apresentaram uma sobrevida média 5 vezes maior (11,6 anos e 2 anos) para os que receberam quimioterapia, enquanto para os pacientes RE-positivos, a média foi de 11,3 contra 7,7 anos Já

Vollenweider-Zeraargui *et al.*⁹⁵ não vêem valor na predição da resposta a quimioterapia.

CONCLUSÕES

Entre os inúmeros fatores prognóstico ainda temos dois daqueles considerados clássicos, o tamanho do tumor e a condição dos linfonodos axilares, os dois mais importantes indicadores prognósticos para o câncer de mama. O tamanho do tumor no momento do diagnóstico é fator determinante na indicação do tratamento conservador, além de se constituir ainda, nos casos de pacientes com ausência de comprometimento metastático dos linfonodos, no melhor preditor de recidiva da doença. Quanto maior o tamanho do tumor, maiores são as chances da existência de comprometimento metastático dos linfonodos loco-regionais. O conhecimento da condição dos linfonodos axilares ainda se constitui na mais importante das informações prognósticas, porém a determinação do nível anatômico dos linfonodos envolvidos pela metástase não se constitui num elemento independente, sendo o risco dos comprometimento diretamente proporcional ao tamanho do tumor e independente do nível.

Quanto ao tipo histológico, são os tumores do tipo carcinoma tubular e carcinoma medular aqueles que apresentam o melhor prognóstico. O carcinoma tubular apresenta excelente prognóstico, mesmo nos pacientes com linfonodo axilar positivo, estando a sobrevida desses pacientes muito próximas daquela verificada na população geral, com sobrevida livre de doença em 10 anos superior a 95%.

O grau histológico reflete o potencial de malignidade do tumor indicando a sua maior ou menor capacidade de metastatização. Quando usado em conjunção com o estágio da doença, pode melhorar a predição do resultado

O nível sócio econômico reflete no prognóstico a consequência das dificuldades de acesso aos programas de prevenção e aos cuidados médicos que as classes sociais menos favorecidas encontram mesmo nos países mais desenvolvidos, sendo o diagnóstico

estabelecido numa fase já avançada da doença.

Em relação à idade, o pior prognóstico está reservado, ao grupo de mulheres com idade igual ou inferior a 35 anos e àquelas com mais de 75 anos de idade. A melhor sobrevida é verificada no grupo de mulheres com idade entre 45 e 49 anos, podendo o estadiamento clínico ser um fator de tendenciosidade se levarmos em consideração que na média esse grupo de mulheres tem o diagnóstico estabelecido mais precocemente que naquelas dos demais grupo etários.

A avaliação da angiogênese peritumoral traduz a possibilidade de metástases a distância por via hematogênica, e pode possibilitar a seleção de pacientes, com câncer inicial de mama, que necessitariam de um tratamento mais agressivo.

A cathepsina D e o p53 se apresentam como marcadores prognósticos potencialmente promissores, para os quais melhores definições precisam ser aportadas mais adiante.

A análise da ploidia do DNA não é um indicador significativo de prognóstico e a micrometástase em medula óssea pode ser um preditor útil para pacientes com doença em estágio iniciais, podendo ter influência em estratégias terapêuticas futuras.

A expressão aumentada do c-erbB-2, que ocorre em aproximadamente 20% de todos os cânceres de mama, se configura como um bom preditor de mau prognóstico. As pacientes c-erbB-2 positivo apresentam alto risco de recidiva precoce e uma menor sobrevida que aquelas com o oncogene negativo. oferecendo nos casos de pacientes linfonodo axilar negativas uma importante informação prognóstica. Com relação ao papel do c-erbB-2 como preditor de resposta terapêutica, este ainda é muito controverso embora seja possível que os pacientes c-erbB-2 positivos apresentem uma maior resistência às drogas quimioterápicas.

O conhecimento da condição dos receptores hormonais, em especial o receptor de estrogênio, já tem o seu papel assegurado como um importante elemento na avaliação clínica pós diagnóstico do câncer de mama. Tem se observado de forma consistente que os pacientes com tumores RH positivos tendem

a apresentar uma sobrevida maior que àqueles pacientes com tumores RH negativos, e que também, a identificação de subpopulações com características desfavoráveis possibilita uma maior atenção terapêutica com uma conseqüente melhoria na sobrevida geral ou no sobrevida livre de doença. Por outro lado, o bom prognóstico conferido aos pacientes, pelos valores positivos do RE, não é sustentável no longo prazo, desaparecendo aos 10 anos de seguimento. Segue, portanto, sendo um preditor competente de resposta para a terapia hormonal adjuvante, a qual é menos efetiva nas mulheres RH negativa, mas não apresenta bons resultados como preditor de resposta à quimioterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativas 2000 de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2000.
2. Kock HA, Peixoto JE, Neves ALE. Análise da infra-estrutura para a mamografia. *Radiol Bras* 2000;33:23-9.
3. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Produção ambulatorial do SUS. Datasus 1999. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
4. Basset MT, Krieger N. Social class and black-white differences in breast cancer survival. *Am J Public Health* 1986;76:1400-3.
5. Karjalainen S, Pukkala E. Social class as a prognostic factor in breast cancer survival. *Cancer* 1990;66:819-26.
6. Wells BL, Horm JW. Stage at diagnosis in breast cancer: race and socioeconomica factors. *Am J Public Health* 1992;82:1383-5.
7. Clark GM. Prognostic and predictive factors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. *Diseases of breast*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 461-70.
8. Clark GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1994;30:117.
9. Donegan WL. Staging methods, primary treatment options and results In: Donegan WL, Spratt JS, editors. *Cancer of the breast*. 2th ed. Philadelphia: Saunders; 1979. p. 221.

10. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M. Demographic prognostic factors in breast cancer. *Acta Oncol* 1992;31:635-40.
11. Dhingra K, Hortobagyi GN. Critical evaluation of prognostic factors. *Semin Oncol* 1996;23:436-45.
12. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
13. Farley TA, Flannery JT. Late-stage diagnosis of breast cancer in women of lower socioeconomic status: public health implications. *Am J Public Health* 1989;79:1508-12.
14. Fischer B, Slack NH, Bross IDJ. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969;24:1071-80.
15. Henson DE, Ries L, Freedman MA, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. *Cancer* 1991;68:2142-9.
16. Alexieva-Figusch J, Van Putten WL, Blankenstein MA, Der Wijst J, Klijn JG. The prognostic value and relationships of patient characteristics, estrogen and progesterin receptors, and site of relapse in primary breast cancer. *Cancer* 1988;61:758-68.
17. Barth RJ, Danforth DN, Venzon DJ, Straus KL, d'Angelo T, Merino MJ, et al. Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Arch Surg* 1991;126:574-7.
18. Salvadori B, Greco M, Clemente C, De Lellis R, Delledonne V, Galluzzo D, et al. Prognostic factors in operable breast cancer. *Tumori* 1983;69:477-84.
19. Korzeniowski S, Dyba T, Skolyszewski J. Classical prognostic factors for survival and loco-regional control in breast cancer patients treated with radical mastectomy alone. *Acta Oncol* 1994;33:759-65.
20. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, Kosma VM, Marin S, Alhava E, et al. Prognostic scores combining clinical, histological and morphometric variables in assessment of the disease outcome in female breast cancer. *Int J Cancer* 1991;49:886-92.
21. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HT. The Nottingham prognostic index applied to 9149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Cancer Res Treat* 1994;30:117-26.
22. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1982;45:361-6.
23. Palmer MK, Lythgoe JP, Smith A. Prognostic factors in breast cancer. *Br J Surg* 1982;69:697-8.
24. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer* 1978;41:1170-8.
25. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989;7:1239-45.
26. Fracchia AA, Robinson D, Legaspi A, Greenall MJ, Kinne DW, Groshen S. Survival in bilateral breast cancer. *Cancer* 1985;55:1414-21.
27. Fentiman IS, Hyland D, Chaudary MA, Gregory WM. Prognosis of patients with breast cancer up to 1 cm in diameter. *Eur J Cancer* 1996;32A:417-20.
28. Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Long-term follow-up of breast cancer patients: the 30 year report. *Cancer* 1974;33:1145-50.
29. Ketterhagen JP, Quakenbush SR, Haushalter RA. Tumor histology as a prognostic determinant in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:120-3.
30. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge M. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999;17:1442-8.
31. Reinfuss M, Stelmach A, Mitus J, Rys J, Duda K. Typical medullary carcinoma of the breast: a clinical and pathological analysis of 52 cases. *J Surg Oncol* 1995;60:89-94.
32. Burke HB, Henson DE. Histologic grade as a prognostic factor in breast carcinoma. *Cancer* 1997;80:1703-5.
33. Roberti NE. The role of histologic grading in the prognosis of patients with carcinoma of the breast. *Cancer* 1997;80:1708-16.
34. Elston CW, Ellis IO. 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* 1991;19:403-10.
35. Host H, Lund E. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1986;57:2217-21.
36. Kroman N, Jensen M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast

- cancer: population based study. *BMJ* 2000;320:474-9.
37. Peer PGM, Verbeek ALM, Mravunac M, Hendriks JHCL, Holland R. Prognosis of younger and older patients with early breast cancer. *Br J Cancer* 1996;73:382-5.
 38. Santi M, Capocaccia R, Verdecchia A, Esteve J, Gatta G, Micheli A, et al. Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. *Int J Cancer* 1998;77:679-83.
 39. Adami HO, Malke BM, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315:559-63.
 40. Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin N, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 1995;62:138-44.
 41. Aceñero MJF, González JF, Gallego MG, Ballesteros A. Vascular enumeration as a significant prognosticator for invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1684-8.
 42. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:1-8.
 43. Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:11875-87.
 44. Narita M, Nakao K, Ogino N, Nakahara M, Onishi A, Tsujimoto M. Independent prognostic factors in breast cancer patients. *Am J Surg* 1998;175:73-5.
 45. Heimann R, Ferguson D, Powers C, Recant WM, Weichselbaum RR, Hellman S. Angiogenesis as a predictor of long-term survival for patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1764-9.
 46. Ravdin PM. Evaluation of cathepsin D as a prognostic factor in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;24:219-26.
 47. Tetu B, Brisson J, Cote C, Brisson S, Poatvin D, Roberge N. Prognostic significance of cathepsin-D expression in node positive breast carcinoma: an immunohistochemical study. *Int J Cancer* 1993;55:429-35.
 48. Charpin C, Garcia S, Bouvier C, Martini F, Lavaut M, Allasia C, et al. Cathepsin D detected by automated and quantitative immunohistochemistry in breast carcinomas: correlation with overall and disease free survival. *J Clin Pathol* 1997;50:586-90.
 49. Billgren AM, Rutqvist LE, Johansson H, Hagerstrom T, Skoog L. The role of cathepsin D and PAI-1 in primary invasive breast cancer as prognosticators and predictors of treatment benefit with adjuvant tamoxifen. *Eur J Cancer* 2000;36:1374-80.
 50. Keyhani-Rofagha S, O'Toole RV, Farrar WB, Sickle-Santanello B, DeCenzo J, Young D. Is DNA ploidy an independent prognostic indicator in infiltrative node-negative breast adenocarcinoma? *Cancer* 1990;65:1577-82.
 51. Cufer T, Lamovec J, Bracko M, Lindtner J, Ustrosvec M. Prognostic value of DNA ploidy in breast cancer stage I-II. *Neoplasma* 1997;44:127-32.
 52. Hou MF, Huang TJ, Huang CJ, Huang YS, Hsieh JS, Lin SJ. Expression of p53 protein and its prognostic significance in breast cancer patients. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1996;12:471-8.
 53. Patel DD, Bhatavdekar JM, Chikhlikar PR, Ghosh N, Suthar TP, Shah NG, et al. Node negative breast carcinoma: hyperprolactinemia and/or overexpression of p53 as an independent predictor of poor prognosis compared to newer and established prognosticators. *J Surg Oncol* 1996;62:86-92.
 54. Poller DN, Snead DR, Roberts EC, Galea M, Bell JA, Gilmour A, et al. Oestrogen receptor expression in ductal carcinoma in situ of the breast: relationship to flow cytometric analysis of DNA and expression of the c-erbB-2 oncoprotein. *Br J Cancer* 1993;68:156-61.
 55. Mansi JL, Easton D, Berger U, Gazet JC, Ford HT, Dearaley D, et al. Bone marrow micrometastases in primary breast cancer: prognostic significance after 6 years follow-up. *Eur J Cancer* 1991;27:1552-5.
 56. Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, Holle R, von Minckwitz G, Solomayer EF, et al. Micrometastases breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1652-8.
 57. Molino A, Pelosi G, Turazza M, Sperotto L, Bonetti A, Nortilli R, et al. Bone marrow micrometastases in 109 breast cancer patients: correlations with clinical and pathological features and prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 1997;42:23-30.

58. Molino A, Pelosi G, Micciolo R, Turazza M, Nortilli R, Pavanel F, et al. Bone marrow micrometastases in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999;58:123-30.
59. Landys K, Persson S, Kovarik J, Hultborn R, Holmberg E. Prognostic value of bone marrow biopsy in operable breast cancer patients at the time of initial diagnosis: results of a 20-year median follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49:27-33.
60. Braun S, Paltel K. Prognostic significance of micrometastases in bone marrow involvement. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52:201-16.
61. Janni W, Gastroph S, Hepp F, Kentenich C, Rjosk D, Shindlbeck C, et al. Prognostic significance of an increased number of micrometastases tumor cells in the bone marrow of patients with first recurrence of breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:2252-9.
62. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
63. De Potter CR, Schelfhout AM. The neu protein and breast cancer. *Virchows Arch* 1995;426:107-15.
64. Alred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK, et al. Her-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 1992;10(4):599-605.
65. Molina R, Ciocca DR, Tandon AK, Alred DC, Clark GM, Chamness GC, et al. Expression of Her-2/neu oncoprotein in human breast cancer. A comparison of immunohistochemical and western blot techniques. *Anticancer Res* 1992;12:1965-72.
66. Scorilas A, Trangas T, Yotis J, Pateras C, Talieri M. Determination of c-myc amplification and overexpression in breast cancer patients: evaluation of its prognostic value against c-erbB-2, cathepsin-D and clinicopathological characteristics using univariate and multivariate analysis. *Br J Cancer* 1999;81:1385-91.
67. McCann AH, Dervan PA, O'Regan M, Codd MB, Gullick WJ, Tobin BMJ, et al. Prognostic significance of C-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer. *Cancer Res* 1991;51:3296-303.
68. Gasparini G, Gullick WJ, Bevilacqua P, Sainsbury JRC, Meli Salvatore, Baracchi P, et al. Human breast cancer: prognostic significance of the c-erbB-2 oncoprotein compared with epidermal growth factor receptor, DNA ploidy, and conventional pathologic features. *J Clin Oncol* 1992;10:686-95.
69. Gullick WJ, Love SB, Wright C, Barnes DM, Gusterson B, Harris AL, et al. c-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. *Br J Cancer* 1991;63:434-8.
70. Horiguchi J, Lino Y, Morishita Y. Prognostic significance of c-erbB-2 expression in invasive ductal carcinoma of breast. *Jpn J Clin Oncol* 1995;25:119-23.
71. Jakic-Razumovic J, Petroveckii M, Uzarevic B, Gamulin S. Mutual predictive value of c-erbB-2 overexpression and various prognostic factors in ductal invasive breast carcinoma. *Tumori* 2000;86:30-6.
72. Thomas M, Noguchi M, Fonseca L, Kitagawa H, Kinoshita K, Miyazaki. Prognostic significance of Helix pomatia lectin and c-erbB-2 oncoprotein in human breast cancer. *Br J Cancer* 1993;68:621-6.
73. Wright C, Angus B, Nicholson S, Sainsbury RC, Cairns J, Gullick WJ, et al. Expression of c-erbB-2 oncoprotein: a prognostic indicator in human breast cancer. *Cancer Res* 1989;49:2087-90.
74. Ioachim E, Kamina S, Athanassiadou S, Agnantis NJ. The prognostic significance of epidermal growth factor receptor (EGFR), c-erbB-2, Ki-67 and PCNA expression in breast cancer. *Anticancer Res* 1996;16:3141-7.
75. Merchant WJ, Millis RR, Smith P, Chaudary MA, Barnes DM. Expression of c-erbB-2 and p53 protein is similar in breast cancer from british and japanese women. *Int J Cancer* 1999;84:278-83.
76. Noguchi M, Koyassaki N, Ohta N, Kitagawa H, Earashi M, Thomas M, et al. c-erbB-2 oncoprotein expression versus internal mammary lymph node metastases as additional prognostic factors in patients with axillary lymph node-positive breast cancer. *Cancer* 1992;69:2953-60.
77. Noguchi M, Ohta N, Thomas M, Kitagawa H, Earashi M, Miyazaki I, et al. A retrospective study on the clinical and biological prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Jpn J Surg* 1993;23:573-9.
78. Keshgegian AA. c-erbB-2 oncoprotein overexpression in breast carcinoma: inverse correlation with biochemically and immunohistochemically-determined hormone

- receptors. *Breast Cancer Res Treat* 1995;35:201-10.
79. Miles DW, Harris WH, Gillet CE, Smith P, Barnes DM. Effect of c-erbB-2 and estrogen receptor status on survival of women with primary breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil. *Int J Cancer* 1999;84:354-9.
 80. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994;73:2359-65.
 81. Alberts SR, Ingle JN, Roche PR, Cha SS, Wold LE, Farr GH Jr, et al. Comparison of estrogen receptor determinations by a biochemical ligand-binding assay and immunohistochemical staining with monoclonal antibody ER1D5 in females with lymph node positive breast carcinoma entered on two prospective clinical trials. *Cancer* 1996;78:764-72.
 82. Esteban JM, Ahn C, Battifora H, Felder B. Quantitative immunohistochemical assay for hormonal receptors: technical aspects and biological significance. *J Cell Biochem* 1994;19 Suppl:138-45.
 83. Hupperets PS, Volovics L, Schouten LJ, Jager JJ, Shouten HC, Hillen HF, et al. The prognostic significance of steroid receptor activity in tumor tissues of patients with primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20:546-51.
 84. Pichon MF, Broet P, Magdelenat H, Delarue JC, Spyrtos F, Basuyau JP, et al. Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. *Br J Cancer* 1996;73:1545-51.
 85. Hähnel R, Woodings T, Vivian AB. Prognostic value of estrogen receptor in primary breast cancer. *Cancer* 1979;44:671-5.
 86. Bonnier P, Romain S, Giacalone PL, Laffargue F, Martin PM, Piana L. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1995;85:11-7.
 87. Saimura M, Fukutomi T, Tsuda H, Sato H, Miyamoto K, Akashi-Tanaka S, et al. Prognosis of a series of 763 consecutive node-negative invasive breast cancer patients without adjuvant therapy: analysis of clinicopathological prognostic factor. *J Surg Oncol* 1999;71:101-5.
 88. Thorpe SM, Christensen IJ, Rasmussen BB, Rose C. Short recurrence-free survival associated with high estrogen receptor levels in the natural history of postmenopausal, primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:971-7.
 89. Ruder AM, Lubin F, Wax Y, Geier A, Alfundary E, Chetrit A. Estrogen and progesterone receptor in breast cancer patients. Epidemiologic characteristics and survival differences. *Cancer* 1989;64:196-202.
 90. Kinsel LB, Szabo E, Greene GL, Konrath J, Leight GS, McCarty KS. Immunocytochemical analysis of estrogen receptor as a predictor of prognosis in breast cancer patients: comparison with quantitative biochemical methods. *Cancer Res* 1989;49:1052-6.
 91. Clark GM, Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, et al. How to integrate steroid hormone receptor, flow cytometric, and other prognostic information in regard to primary breast cancer. *Cancer* 1993;71:2157-62.
 92. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Argullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:67-78.
 93. Hawkins RA, Tesdale AL, Killen ME, Jack WJL, Chetty U, Dixon JM, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in operable breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74:1469-78.
 94. Pichon MF, Pallud C, Hacene K, Milgrom E. Prognostic value of progesterone receptor after long-term follow-up in primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1676-80.
 95. Vollenweider-Zerargui L, Barrelet L, Wong Y, Lemarchand-Beraud T, Gomez F. The predictive value of estrogen and progesterone receptors' concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women. *Clinical correlation on 547 patients. Cancer* 1986;57(6):1171-80.
 96. Bernoux A, de Cremoux P, Laine-Bidron C, Martin EC, Asselain B, Magdelenat H. Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive primary breast cancer; pathological characteristics and clinical outcome. Institut Curie Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49:219-25.
 97. Robertson JF, Cannon PM, Nicholson RI, Blamey RW. Oestrogen and progesterone receptors as prognostic variables in hormonally treated breast cancer. *Int J Biol Markers* 1996;11:29-35.
 98. Kuss JT, Muss HB, Hoen H, Case D. Tamoxifen is initial endocrine therapy for metastatic breast cancer: long term follow-up of two Piedmont Oncology Association (POA) trials. *Breast Cancer Res Treat* 1997;42:265-74.