

MARA COSTA DUTRA¹

MARINA ALVARENGA REZENDE²

VICTOR PIANA DE ANDRADE³

FERNANDO AUGUSTO SOARES⁴

MÁRCIO VENTURA RIBEIRO⁵

ÉLBIO CÂNDIDO DE PAULA⁶

HELENICE GOBBI⁷

Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa.

Immunophenotype and evolution of breast carcinomas: a comparison between very young and postmenopausal women

Artigo original

Palavras-chave

Neoplasias da mama/diagnóstico
Neoplasias da mama/patologia
Marcadores biológicos de tumor
Imunoistoquímica
Imunofenotipagem
Prognóstico
Grupos etários
Taxa de sobrevida
Mulheres

Keywords

Breast neoplasms/diagnosis
Breast neoplasms/pathology
Tumor markers, biological
Immunohistochemistry
Immunophenotyping
Prognosis
Age groups
Survival rate
Women

Resumo

OBJETIVO: avaliar características clínicas, patológicas e moleculares de carcinomas mamários em mulheres muito jovens em comparação a tumores de mulheres na pós-menopausa. **MÉTODOS:** foram selecionados 106 casos de câncer de mama de mulheres jovens e 130 casos de mulheres pós-menopausa. Foram analisados dados clínicos (idade ao diagnóstico, estadiamento, ocorrência de metástases, tempo de sobrevida global e livre de doença), anátomo-patológicos (tamanho do tumor, tipo e grau histológico do tumor primário) e marcadores moleculares (receptores de estrogênio e progesterona, HER2, p53, p63, citoqueratinas 5 e 14 e EGFR) com uso da imunoistoquímica empregando microarranjo de tecido. Foi analisada a relação entre as características clínico-patológicas, imunoistoquímicas e de sobrevidas global e livre de doença. **RESULTADOS:** as pacientes muito jovens apresentaram maior frequência de nuliparidade ($p=0,03$), maior diâmetro dos tumores ($p\leq 0,000$), estadiamento clínico mais avançado ($p=0,01$), maior número de linfonodos positivos ($p=0,001$) e tumores pouco diferenciados ($p=0,004$). A maioria das pacientes jovens recebeu tratamento com quimioterapia (90,8%) e radioterapia (85,2%) e em menor proporção com tamoxifeno (31,5%), comparado às mulheres na pós-menopausa. Observamos baixa positividade para o receptor de estrogênio (49,1%; $p=0,01$) e alta positividade para a proteína HER2 (28,7%; $p=0,03$) nas mulheres jovens. O fenótipo triplo-negativo foi observado em 29,6% no grupo jovem e em 20% nas mulheres na pós-menopausa. Os tumores de fenótipo basal foram mais frequentes nas mulheres jovens (50%). As metástases sistêmicas ocorreram em 55,3% dos casos nas jovens e em 39,2% nas idosas. As sobrevidas global e livre de doença em cinco anos foram, respectivamente, 63 e 39% para as mulheres jovens e 75 e 67% para o grupo de mulheres na pós-menopausa. **CONCLUSÕES:** carcinomas mamários de mulheres muito jovens têm características clínicas, patológicas e moleculares mais agressivas quando comparadas às mulheres acima de 50 anos.

Abstract

PURPOSE: the objective of this study was to evaluate the clinical, pathological and molecular characteristics in very young women and postmenopausal women with breast cancer. **METHODS:** we selected 106 cases of breast cancer of very young women (≤ 35 years) and 130 cases of postmenopausal women. We evaluated clinical characteristics of patients (age at diagnosis, ethnic group, family history of breast cancer, staging, presence of distant metastases, overall and disease-free survival), pathological characteristics of tumors (tumor size, histological type and grade, axillary lymph nodes status) and expression of molecular markers (hormone receptors, HER2, p53, p63, cytokeratins 5 and 14, and EGFR), using immunohistochemistry and tissue microarray. **RESULTS:** when comparing clinicopathologic variables between the age groups, younger women demonstrated greater frequency of nulliparity ($p=0.03$), larger tumors ($p\leq 0.000$), higher stage disease ($p=0.01$), lymph node positivity ($p=0.001$), and higher grade tumors ($p=0.004$). Most of the young patients received chemotherapy (90.8%) and radiotherapy (85.2%) and less tamoxifen therapy (31.5%) comparing with postmenopausal women. Lower estrogen receptor positivity 49.1% ($p=0.01$) and higher

Correspondência:

Helenice Gobbi
Departamento de Anatomia Patológica
Faculdade de Medicina da UFMG
Avenida Alfredo Balena, 190
CEP 30130-100 – Belo Horizonte (MG), Brasil
Fone: (31) 3409-9118
Fax: (31) 3409-9664
E-mail: hgobbi@medicina.ufmg.br

Recebido

20/1/09

Aceito com modificações

16/2/09

Laboratório de Patologia Mamária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil; Hospital Araújo Jorge de Goiânia – Goiânia (GO), Brasil; Hospital do Câncer A.C. Camargo de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Patologia Mamária da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Belo Horizonte – FCMMG; Aluna da Iniciação Científica do Laboratório de Patologia Mamária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Médico e Pesquisador do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Livre-docente, Professor Titular de Patologia Geral da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Residente de Patologia do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer A.C. Camargo – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Professor Adjunto do Departamento de Imagenologia e Patologia da Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO), Brasil.

⁷ Pós-doutorado, Professora-associada do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Apoio financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

HER2 overexpression 28.7% ($p=0.03$) were observed in young women. In 32 young patients (29.6%) and in 20% of the postmenopausal women, the breast carcinomas were of the triple-negative phenotype ($p=0.034$). In 16 young women (50%) and in 10 postmenopausal women (7.7%), the tumors expressed positivity for cytokeratin 5 and/or 14, basal phenotype ($p=0.064$). Systemic metastases were detected in 55.3% of the young women and in 39.2% of the postmenopausal women. Breast cancer overall survival and disease-free survival in five years were, respectively, 63 and 39% for young women and 75 and 67% for postmenopausal women. **CONCLUSIONS:** breast cancer arising in very young women showed negative clinicobiological characteristics and more aggressive tumors.

Introdução

O câncer de mama ocorre com frequência nove vezes maior em mulheres menopausadas (>50 anos) que em mulheres muito jovens. Aproximadamente 80% dos carcinomas mamários ocorrem em mulheres com mais de 50 anos¹. Somente 2 a 5% dos casos incidem em mulheres muito jovens (idade ≤ 35 anos)^{2,3}. Os estudos são divergentes quando descrevem a idade como fator prognóstico independente de sobrevida para o câncer de mama, associando-o a pior prognóstico⁴⁻⁶ ou sem impacto no prognóstico⁷. Entretanto, carcinomas mamários invasores que ocorrem em pacientes jovens (definidos com idade até 40 anos) geralmente apresentam características clínicas e patológicas associadas à doença mais agressiva⁶, com maior risco de recidiva locoregional e morte do que tumores de mulheres pós-menopausa (com mais de 50 anos)⁸. Em mulheres jovens os tumores são de alto grau, com alta fração de proliferação, maior invasão vascular, mais linfonodos comprometidos e maior número de recorrências. Frequentemente, não expressam receptores hormonais^{3,9,10} e apresentam taxas de recorrência local e metástases a distância elevadas¹¹.

O câncer de mama é doença heterogênea. Tumores com morfologias semelhantes podem apresentar perfis moleculares diversos, não detectáveis pelo exame histopatológico. Classificação molecular recente dos carcinomas de mama estratificou os tumores em subgrupos de acordo com os perfis de expressão gênica, permitindo prever a evolução de alguns subtipos de tumores de mama baseado em seu fenótipo molecular^{12,13}. Estudos imunoistoquímicos demonstraram boa correlação com os perfis definidos através de expressão gênica¹⁴⁻¹⁶.

O objetivo deste estudo foi avaliar o imunofenótipo dos carcinomas mamários de mulheres muito jovens (menos de 35 anos) analisando suas características clínico-patológicas e sobrevidas global e livre de doença, e compará-los a mulheres na pós-menopausa (50-65 anos).

Métodos

Foram selecionados 106 casos de carcinomas mamários de pacientes com idade ≤ 35 anos e 130 casos de pacientes com idade entre 50 e 65 anos com base nos arquivos do Laboratório de Patologia Mamária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, do Hospital Araújo Jorge

de Goiânia, GO, e do Hospital do Câncer A.C. Camargo de São Paulo, SP. Todas as pacientes foram tratadas e tinham seguimento clínico nesses hospitais. Dados clínicos e patológicos foram obtidos dos prontuários médicos e laudos anatomopatológicos arquivados, incluindo idade, etnia (cor da pele), história familiar para câncer de mama, estadiamento clínico, características patológicas como tipo e grau histológico do tumor, tamanho tumoral, presença de metástases axilares e a distância, tratamentos realizados (quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia) e evolução clínica.

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital Araújo Jorge e Hospital do Câncer A.C. Camargo. O estudo foi explicado a todas as pacientes, obtendo-se o consentimento informado.

Construção do micrarranjo de tecido e estudo imunoistoquímico

As lâminas originais foram revistas e os respectivos blocos contendo amostras de tumor foram selecionados. A partir destes, foram obtidos dois cilindros de 1 mm de diâmetro de cada caso com amostra representativa do tumor e construído um bloco de micrarranjo de tecido (TMA) utilizando equipamento manual da marca Beecher Instruments, Silver Spring, MD[®]. O bloco TMA foi submetido a microtomia seriada, obtendo-se cortes histológicos com espessura de 4 μm , que foram dispostos em lâminas eletricamente carregadas (Instrumedics Inc.[®]) com o auxílio de adesivos (Microsystems Inc.[®]).

Os cortes histológicos sequenciais do TMA foram corados para receptores de estrógeno e progesterona, receptor de fator de crescimento epidérmico 2 (HER2), receptor de fator de crescimento 1 (EGFR ou HER1), p53 e p63, além de anticorpos dirigidos aos marcadores de diferenciação basal, citoqueratinas 5 e 14. Os clones, diluições, fabricantes e métodos de reativação antigênica estão apresentados na Tabela 1. O sistema de visualização da reação utilizado foi o sistema de amplificação de polímeros não biotinizados (Novolink[®], Biosystems, Reino Unido).

Todas as lâminas originais e as secções do TMA coradas pela hematoxilina e eosina (HE) foram revisadas por dois examinadores (MCD e HG) e os tumores, classificados segundo as recomendações de Page et al.¹⁷ e do Colégio Americano de Patologistas¹⁸. Os tumores foram graduados

empregando-se o sistema de graduação de Nottingham proposto por Elston e Ellis¹⁹.

■ Avaliação das reações imunoistoquímicas

A análise da positividade das reações seguiu parâmetros de análise e níveis de corte adotados na literatura internacional. Para a avaliação dos receptores hormonais, foi usado o sistema de escore proposto por Allred et al.²⁰, que avalia a proporção de núcleos corados e a intensidade de coloração. A análise do HER2 seguiu os critérios adotados pelo Consenso da American Society of Clinical Oncology e College of American Pathologists, onde são consideradas a intensidade de coloração da membrana e a porcentagem de células coradas²¹. As citoqueratinas foram consideradas positivas se houvesse fraca ou forte marcação citoplasmática visualizada em 5% das células tumorais²²⁻²⁴. Os marcadores imunoistoquímicos p53, p63 e EGFR foram considerados positivos quando mais de 10% das células tumorais invasivas apresentaram marcação nuclear para o p53 e p63²⁵ e membranas para o EGFR¹⁵.

■ Classificação imunofenotípica

Os carcinomas mamários foram classificados como tumores triplo-negativos quando apresentaram negatividade para os receptores de estrógeno, progesterona e HER2¹⁶ e classificados em tumores de fenótipo basal se além do fenótipo triplo-negativo apresentassem positividade para as citoqueratinas avaliadas no estudo (CK5 e/ou CK14) segundo os critérios de Rakha et al.^{26,27}.

■ Análise estatística

Foi utilizado o programa SPSS (versão 15.0) para as análises estatísticas. A associação das variáveis clínico-patológicas e imunoistoquímicas foi verificada aplicando-se o teste do χ^2 ou o teste exato de Fisher. As curvas de sobrevivência foram estimadas usando-se o método de Kaplan-Meier. O teste de log-rank foi utilizado para avaliar as diferenças entre as médias de sobrevivência. Foi considerado o valor de 5% ($p < 0,05$) como limite de significância estatística.

Tabela 1 – Anticorpos primários, diluições, fabricantes e tipo de recuperação antigênica utilizados nas reações imunoistoquímicas

Anticorpo	Clone	Diluição	Fabricante, país	Recuperação antigênica
RE	6F11	1:1000	Novocastra, RU	Panela elétrica a vapor/Citrato, pH 6,0
RP	PGr312	1:1000	Novocastra, RU	Panela elétrica a vapor/Citrato, pH 6,0
HER2	CB11	1:80	Novocastra, RU	Não realizada
CK 5	XM26	1:100	Neomarkers, EUA	Panela de pressão/Citrato, pH 6,0
CK 14	LL002	1:400	Biogenex, EUA	Panela de pressão/Citrato, pH 6,0
EGFR	3167	1:200	Zymed, CA, EUA	Digestão enzimática (proteínase K)
p63	4A4	1:2000	DAKO, EUA	Banho-maria/ EDTA/Tris pH 9,0
p53	DO-7	1:2000	DAKO, EUA	Panela de pressão/Citrato, pH 6,0

Resultados

■ Características clínicas

A idade variou de 19 a 35 anos (média: $32,5 \pm 3,3$ anos) no grupo jovem e de 50 a 65 anos (média: $56,8 \pm 5,1$ anos) no grupo de mulheres menopausadas. Mulheres brancas e multíparas foram mais acometidas em ambos os grupos. História familiar para câncer de mama esteve presente em 20,3% das jovens e em 20,8% das idosas e metástases. Recidivas locais ocorreram em 21 casos (19,4%) nas pacientes jovens e em 17 casos (13,1%) nas pacientes idosas. Metástases sistêmicas ocorreram em 57 casos (55,3%) no grupo jovem e em 51 casos (39,2%) no grupo pós-menopausa.

■ Características patológicas dos tumores e tratamentos

As características patológicas e tratamentos instituídos às pacientes (quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia) estão sumarizados na Tabela 2. Os tumores variaram de 1 a 10 cm de diâmetro (média: 4,9 cm) nas jovens e de 1 a 8 cm (média: 2,3 cm) nas idosas ($p \leq 0,000$). A média de linfonodos dissecados foi de 19,7 linfonodos (variação de 1 a 31) no grupo de jovens e de 22,1 linfonodos (variação de 2-44) entre as mulheres com mais de 50 anos ($p = 0,06$). As pacientes jovens apresentaram linfonodos com metástases em 82 casos (77,4%), enquanto nas pacientes pós-menopausadas a frequência foi de 78 casos (66,2%). A maioria das mulheres jovens (57/106 pacientes, 55,3%) apresentou metástases sistêmicas durante o seguimento clínico, sendo 61,3% (49/57 pacientes) com linfonodos positivos e 34,8% (8/57 pacientes) com linfonodos negativos. Nas mulheres com mais de 50 anos, a doença sistêmica ocorreu em 39,2% (51/130 pacientes), sendo 47,4% (36/51 pacientes) com linfonodos positivos e 27,8% (15/51 pacientes) com linfonodos negativos. Essa diferença não foi significativa ($p = 0,081$; IC95% = 0,17-2,89).

■ Características imunoistoquímicas dos tumores

Os resultados das análises imunoistoquímicas alta positividade obtidas em 102 casos no grupo jovem e em 124 nas mulheres pós-menopausa estão sumarizados na Tabela 3. Os carcinomas mamários mostraram fenótipo triplo-negativo em 32 casos (29,6%) do grupo jovem e em 26 casos (20%) do grupo das mulheres entre 50 e 65 anos ($p = 0,074$, IC95% = 0,1-2,1). Desses tumores, metade (16/32 casos) nas jovens e 38,4% (10/26 casos) nas idosas expressaram positividade para citoqueratinas 5 ou 14, correspondendo aos tumores de fenótipo basal ($p = 0,06$, IC95% = 0,07-1,6). Houve co-expressão das citoqueratinas 5 e 14 em oito casos de mulheres jovens e nove casos de pacientes pós-menopausa. EGFR foi positivo em 18,8% dos tumores de fenótipo basal no grupo jovem e em 50%

dos tumores de mulheres pós-menopausa. A proteína p53 foi positiva em 43,8% dos tumores de fenótipo basal nas jovens e em 7,5% dos casos pós-menopausa. A proteína p63 foi positiva em 25% dos tumores de fenótipo basal nas jovens e em 10% dos casos nas idosas. O EGFR foi positivo em sete casos (6,7%) nas jovens e em dez casos (7,7%) nas idosas. A proteína p53 foi positiva em trinta e nove casos (39,4%) nas jovens e em cinquenta e três casos (40,8%) nas idosas. A proteína p63 foi positiva em oito casos (7,8%) nas jovens e em seis casos (4,6%) nas idosas.

■ Seguimento e sobrevidas global e livre de doença

A média de seguimento foi de 53 meses (variação de 3 a 146 meses) para o grupo jovem e de 68 meses (variação de 2 a 169 meses) para o grupo das mulheres na pós-menopausa. As metástases sistêmicas ocorreram em 55,3% dos casos nas jovens e em 39,2% dos casos no grupo das idosas. Metástases isoladas mais frequentes ocorreram em ossos no grupo jovem (14,2% dos casos) e nos pulmões entre as mulheres na pós-menopausa (10% dos casos). Óbito ocorreu em 38% dos casos (41/106) em jovens e em 33% (43/130) em idosas.

As sobrevidas global e livre de doença em cinco anos foram, respectivamente, 63 e 39% para as mulheres jovens e 75 e 67% para o grupo de mulheres pós-menopausadas (Figura 1). No grupo com fenótipo triplo-negativo, as sobrevidas global e livre de doença em cinco anos foram de 52 e 31% para as jovens e 71 e 59% para as idosas.

A sobrevida global das pacientes com tumores de fenótipo basal foi de 57% e a sobrevida livre de doença de 47% para as jovens. As pacientes idosas mostraram ambas as curvas de sobrevida global e livre de doença de 60%.

Discussão

Nosso estudo mostrou que os carcinomas mamários que ocorrem em mulheres muito jovens apresentam

Tabela 2 – Características patológicas dos tumores e tratamentos das pacientes jovens (≤35 anos) e pós-menopausa (≥50 e 65 anos) com carcinomas mamários

Característica	Jovens		Idosas		Valor de p	IC
	n	%	n	%		
Estadiamento clínico						
I	4	3,7	12	9,2		1
IIA	21	19,4	35	26,9	0,52	0,55 (0,15-1,94)
IIB	22	20,4	35	26,9	0,31	0,53 (0,15-1,85)
IIIA	24	22,2	12	9,2	0,01	0,16 (0,04-0,62)
IIIB	20	18,5	17	13,1	0,05	0,28 (0,07-1,04)
IIIC	8	7,4	11	8,5	0,28	0,45 (0,10-1,95)
IV	7	6,5	8	6,2	0,20	0,38 (0,08-1,74)
Linfonodos negativos	24	22,6	4	41,5	0,001	
Linfonodos positivos						
H3	34	32,1	37	28,5		1
4-10	26	24,5	17	13,1	0,19	0,60 (0,28-1,30)
>10	22	20,8	22	24,6	0,82	0,91 (0,43-1,95)
Grau histológico						
1	5	4,6	17	13,1		1
2	48	44,4	76	58,5	0,19	0,49 (0,17-1,43)
3	53	49	37	28,5	0,004	0,22 (0,07-0,66)
Tipo histológico						
CDI (SOE)	100	94,3	124	95,4		1
CLI	3	2,8	3	2,3	0,55	0,79 (0,10-6,09)
Carcinoma medular	2	1,9	1	0,8	0,42	0,39 (0,00-7,80)
Carcinoma micropapilar	1	0,9	2	1,5	0,58	1,59 (0,08-95,14)
Quimioterapia						
Adjuvante	72	66,7	77	59,2		1
Neoadjuvante	26	24,1	16	12,3	0,11	0,57 (0,28-1,16)
Ausente	8	9,2	37	28,5	0,001	3,46 (1,60-7,46)
Radioterapia						
Adjuvante	88	81,5	101	77,7		1
Neoadjuvante	4	3,7	4	3,1	0,56	0,87 (0,15-4,82)
Ausente	14	14,8	25	19,2	0,37	1,36 (0,68-2,71)
Tamoxifeno						
Com tratamento	34	31,5	64	49,2		1
Sem tratamento	63	58,3	61	46,9	0,01	0,51 (0,29-0,88)
Total	106	100	130	100		

CDI: carcinoma ductal invasor; CLI: carcinoma lobular invasor; SOE: sem outra especificação.

Tabela 3 – Características imunistoquímicas de carcinomas de mama de pacientes jovens (≤35 anos) e pós-menopausa (entre 50 e 65 anos)

Marcador	Jovens				Casos analisados	Idosas				Casos analisados	Valor de p	IC (95%)
	Positivo (%)		Negativo (%)			Positivo(%)		Negativo (%)				
	n	%	n	%		n	%	n	%			
RE	53	49,1	51	47,2	102	83	63,8	40	30,8	123	0,01	0,50 (0,29-0,85)
RP	32	29,6	72	66,7	102	41	31,5	81	62,3	122	0,64	0,87 (0,50-1,53)
HER2	31	28,7	73	67,6	102	22	16,9	101	77,7	123	0,03	1,94 (1,04-3,63)
p53	40	37	60	55,6	94	53	40,8	68	52,3	121	0,56	0,85 (0,49-1,46)
p63	8	7,4	96	88,9	102	6	4,6	115	88,5	121	0,39	1,59 (0,53-4,76)
CK5	27	25	77	71,3	102	21	16,2	101	77,7	122	0,11	1,68 (0,88-3,20)
CK14	9	8,3	95	88	102	9	6,9	112	86,2	121	0,73	1,17 (0,44-3,08)
EGFR	7	6,5	97	89,8	102	10	7,7	114	87,7	124	0,70	0,82 (0,30-2,24)

RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; CK: citoqueratina; HER2: receptor de fator de crescimento epidérmico 2; EGFR: receptor de fator de crescimento epidérmico 1.

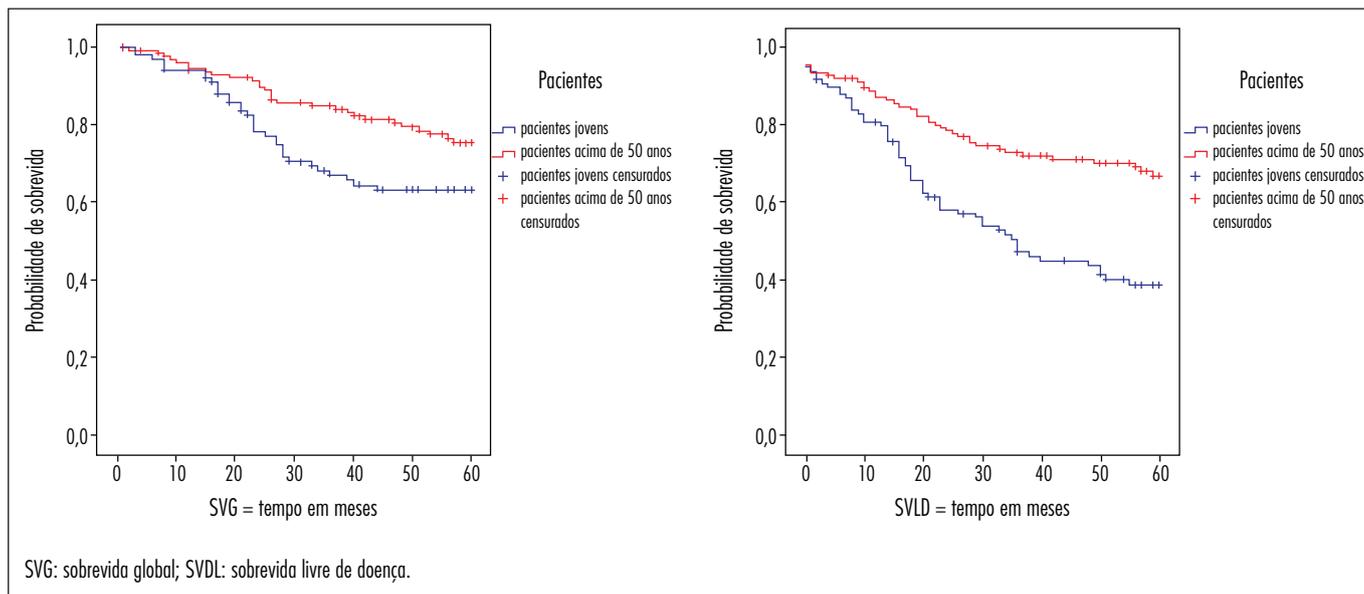


Figura 1 – Sobrevida global e livre de doença das pacientes jovens e idosas com câncer de mama (probabilidade de sobrevivida estimada pelo método de Kaplan-Meier)

características clínicas, patológicas e imunoistoquímicas desfavoráveis quando comparadas a mulheres com idade entre 50 e 65 anos. Diferenças com significado estatístico foram observadas em relação ao diâmetro tumoral, estadiamento clínico avançado, maior positividade dos linfonodos axilares e tumores pouco diferenciados, além da baixa positividade para o receptor de estrogênio e alta positividade da proteína HER2. Os dados aqui apresentados são semelhantes aos da literatura, que também indica que os tumores de mulheres jovens apresentam frequência elevada para grau histológico III, variando de 49 a 76%^{5,8,11}, linfonodos positivos variando de 38 a 68,6%^{5,11,28}, HER2 positivos de 29,6 a 52%^{2,11,28} e baixa positividade para receptor de estrógeno, 52 a 71%^{2,5,11,28}.

O tipo histológico mais frequente em nossa amostra foi o carcinoma ductal invasor para ambos os grupos. Apesar de alguns estudos da literatura mostrarem que os carcinomas mamários do tipo medular ou medular atípico têm frequência elevada em mulheres jovens^{8,25,27}, em nossa casuística foram observados em apenas 1,9% dos casos de jovens e 0,8% de pacientes na pós-menopausa (sem diferença significativa).

Os tratamentos instituídos às nossas pacientes foram semelhantes aos empregados na literatura e refletem a expressão dos marcadores moleculares preditivos de resposta terapêutica avaliados nos tumores. Em nosso estudo, verificamos que tumores de pacientes jovens mostraram baixa positividade para os receptores de estrogênio e alta positividade para proteína HER2. Estudo mostrou taxas de 53,1% das pacientes acima de 50 anos recebendo quimioterapia, enquanto 76,5% das pacientes muito jovens receberam o mesmo tratamento⁵. Nossos resultados são semelhantes aos da literatura, que

evidenciam relação inversa significativa entre esses dois marcadores moleculares^{2,11,28}.

A frequência dos tumores HER2 positivos observada em nossa casuística (28,7%) no grupo jovem foi maior que no grupo pós-menopausa. No entanto, essa frequência foi semelhante a estudo descrito para a população em geral com câncer de mama¹¹. É possível que esse marcador, isoladamente, possa não desempenhar papel substancial nas diferenças evolutivas entre pacientes muito jovens e os tumores que ocorrem na maioria das mulheres.

Não observamos diferenças na imunoexpressão dos marcadores RP, p53, p63, EGFR e CK 5 e 6 entre os dois grupos analisados. Valores descritos na literatura são variáveis para esses marcadores, mas nem todos foram direcionados especificamente para mulheres jovens^{10,14}.

Nossos resultados mostraram maior frequência de tumores triplo-negativos (29,6%) entre mulheres muito jovens quando comparados a mulheres na pós-menopausa (20%). Na literatura, a frequência de tumores triplo-negativos em mulheres de todas as idades é de 16,3%²⁶. Não encontramos estudos que comparassem a frequência desses tumores em faixas específicas como o nosso estudo.

Observamos frequência de tumores de fenótipo basal dentre os tumores triplo-negativos em metade nas mulheres muito jovens e 38,4% em mulheres entre 50 e 65 anos. Os tumores de fenótipo basal representam 7 a 19% dos carcinomas mamários invasores^{4,13} e 56% dentre os tumores triplo-negativos de todas as faixas etárias²⁶.

Em relação à evolução clínica das pacientes, nossos resultados confirmam as informações da literatura, mostrando que pacientes muito jovens (idade ≤35 anos) apresentam doença mais avançada no momento

do diagnóstico e pior prognóstico quando comparadas a mulheres com idade mais avançada, com curvas de sobrevida global e livre de doença em cinco anos que não ultrapassam 70 e 65%, respectivamente^{1,3,5,6}.

Apesar de as pacientes jovens em nossa casuística terem recebido tratamentos mais agressivos (quimioterapias adjuvante ou neoadjuvante e radioterapia), apresentaram pior sobrevida.

As sobrevidas global e livre de doença observada em nossa casuística foram de 63 e 39% para as mulheres jovens e de 75 e 67% para o grupo de mulheres pós-menopausa, respectivamente. As curvas de sobrevidas global e livre de doença foram melhores para o grupo das mulheres

mais velhas tanto nos tumores em geral quanto entre os tumores triplo-negativos e de fenótipo basal.

Nossos resultados estão de acordo com a literatura e confirmam o pior prognóstico do câncer de mama em mulheres jovens mesmo quando abordado com tratamento mais agressivo, tanto local quanto sistêmico²⁸.

Concluimos, através de análise comparativa, que os carcinomas mamários invasores de mulheres muito jovens apresentam comportamento clínico, patológico e perfil imunofenotípico de maior agressividade biológica, cursando com pior prognóstico e menores sobrevidas global e livre de doença a despeito de receberem tratamentos mais agressivos.

Referências

1. Yau C, Fedele V, Roydasgupta R, Fridlyand J, Hubbard A, Gray JW, et al. Aging impacts transcriptomes but not genomes of hormone-dependent breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2007;9(5):R59.
2. Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Kau SW, Eralp Y, Erlichman J, Valero V, et al. Women age ≤35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer.* 2005;103(12):2466-72.
3. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (<35 years) are different. *Br J Cancer.* 1996;74(11):1796-800.
4. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(14):8418-23.
5. El Saghier NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Geara BF, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer.* 2006;6:194.
6. Elkum N, Dermime S, Ajarim D, Al-Zahrani A, Alsayed A, Tulbah A, et al. Being 40 or younger is an independent risk factor for relapse in operable breast cancer patients: the Saudi Arabia experience. *BMC Cancer.* 2007;7:222.
7. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer – histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer.* 1997;75(9):1318-23.
8. Peppercorn J, Partridge AH. Breast cancer in young women: a new color or a different shade of pink. *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3303-5.
9. Aebi S. Special issues related to the adjuvant therapy in very young women. *Breast.* 2005;14(6):594-9.
10. Fernandopulle SM, Cher-Siangang P, Tan PH. Breast carcinoma in women 35 years and younger: a pathological study. *Pathology.* 2006;38(3):219-22.
11. Yankaskas BC. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Dis.* 2005-2006;23:3-8.
12. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
13. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(19):10869-74.
14. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(16):5367-74.
15. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Lee AH, Ellis IO. Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression. *Histopathology.* 2007;50(4):434-8.
16. Diaz LK, Cryns VL, Symmans WF, Sneige N. Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice. *Adv Anat Pathol.* 2007;14(6):419-30.
17. Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;51(3):195-208.
18. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):966-78.
19. 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(5):403-10.
20. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol.* 1998;11(2):155-68.
21. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendation for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):118-45.
22. Jones C, Ford E, Gillett C, Ryder K, Merrett S, Reis-Filho JS, et al. Molecular cytogenetic identification of subgroups of grade III invasive ductal breast carcinomas with different clinical outcomes. *Clin Cancer Res.* 2004;10(18 Pt 1):5988-97.

23. Potemski P, Kusinska R, Watala C, Pluciennik E, Bednarek AK, Kordek R. Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer. *Oncology*. 2005;69(6):478-85.
24. Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1108-12.
25. Ribeiro-Silva A, Zambelli Ramalho LN, Britto Garcia S, Zucoloto S. The relationship between p63 and p53 expression in normal and neoplastic breast tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(3):336-40.
26. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007;109(1):25-32.
27. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Impact of basal-like breast carcinoma determination for a more specific therapy. *Pathobiology*. 2008;75(2):95-103.
28. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3324-30.