

Fatores clínicos e anatomopatológicos que influenciam a sobrevida de pacientes com câncer de mama e derrame pleural neoplásico*

Clinical and pathological factors influencing the survival of breast cancer patients with malignant pleural effusion

Giovana Tavares dos Santos, João Carlos Prolla, Natália Dressler Camillo, Lisiane Silveira Zavalhia, Alana Durayski Ranzi, Claudia Giuliano Bica

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi identificar os fatores clínicos e anatomopatológicos que possam influenciar o prognóstico de pacientes com câncer de mama e sintomas clínicos de derrame pleural neoplásico. **Métodos:** Trata-se de um estudo clínico de coorte, no qual foram analisados os prontuários médicos de pacientes que receberam diagnóstico de derrame pleural neoplásico entre 2006 e 2010. Por meio da análise dos prontuários, identificamos as pacientes com história de câncer de mama. Para essas pacientes, coletamos dados anatomopatológicos relacionados ao tumor primário e dados citopatológicos relacionados à metástase pleural. **Resultados:** Das 145 pacientes avaliadas, 87 (60%) apresentaram, no exame citológico, resultado positivo para células neoplásicas no líquido pleural; além disso, 119 (82%) apresentaram tipo histológico ductal. O fenótipo triplo-negativo foi observado em 25 pacientes (17%), as quais apresentaram o pior prognóstico, com queda acentuada na curva de sobrevida. Das 25 pacientes, 20 (80%) evoluíram a óbito durante o período de seguimento (até junho de 2011). A sobrevida média após a identificação de derrame pleural neoplásico foi de 6 meses. **Conclusões:** Em pacientes com câncer de mama triplo-negativo e exame citológico com resultado positivo para células neoplásicas no líquido pleural, o prognóstico é ruim e a sobrevida é menor.

Descritores: Derrame pleural maligno/mortalidade; Neoplasias da mama/mortalidade; Neoplasias da mama/genética.

Abstract

Objective: The objective of this study was to identify the clinical and pathological factors that can influence the prognosis of breast cancer patients with clinical symptoms of malignant pleural effusion. **Methods:** This was a clinical cohort study, in which we analyzed the medical charts of patients diagnosed with malignant pleural effusion between 2006 and 2010. By examining the charts, we identified the female patients with a history of breast cancer. For those patients, we collected pathology data related to the primary tumor and cytopathology data related to the pleural metastasis. **Results:** We evaluated 145 patients, 87 (60%) of whom had tested positive for malignant cells in the pleural fluid. Ductal histology was observed in 119 (82%). The triple-negative breast cancer phenotype was seen in 25 cases (17%). Those patients had the worst prognosis (with a sharp decline in the survival curve), and 20 of the 25 (80%) died during the follow-up period (through June of 2011). The mean survival after the identification of malignant pleural effusion was 6 months. **Conclusions:** In patients with triple-negative breast cancer who test positive for malignant cells in the pleural fluid, the prognosis is poor and survival is reduced.

Keywords: Pleural effusion, malignant/mortality; Breast neoplasms/mortality; Breast neoplasms/genetics.

* Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Giovana Tavares dos Santos. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rua Sarmiento Leite, 245, Sala 304, CEP 90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3303-8760. E-mail: giovanat@ufcspa.edu.br

Apoio financeiro: Giovana T. dos Santos é bolsista de mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Natália D. Camillo é bolsista de iniciação científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Recebido para publicação em 23/2/2012. Aprovado, após revisão, em 13/6/2012.

Introdução

Nas últimas décadas, a incidência de câncer de mama cresceu no mundo. Esse fato é provavelmente devido a melhorias na triagem e no diagnóstico, assim como a mudanças no estilo de vida e hábitos das mulheres, como, por exemplo, no comportamento reprodutivo.^(1,2) No Brasil, o número de novos casos de câncer de mama é estimado em 52.689 para 2012. No estado do Rio Grande do Sul, a incidência bruta de câncer primário de mama é de 81,97/100.000 habitantes, tornando-o o estado brasileiro com a segunda maior incidência de câncer de mama.⁽³⁾ O câncer de mama é considerado um problema de saúde pública devido a sua alta incidência, morbidade e mortalidade, assim ao alto custo do tratamento. Em 2008, o número total de óbitos devido ao câncer de mama foi de 12.098, sendo que 11.969 desses óbitos ocorreram em mulheres.⁽⁴⁾

Muitos pacientes com câncer de mama apresentam complicações desencadeadas por metástases distantes, as quais afetam primariamente o cérebro, pulmões, fígado e ossos.⁽⁵⁾ Nesse contexto, a falta de dados concretos sobre metástases de câncer de mama é preocupante.⁽²⁾ Entretanto, alguns estudos demonstraram que 20-80% dos pacientes com tumor primário de mama desenvolverão doença metastática, cuja proporção varia de acordo com a biologia do tumor, o estágio ao diagnóstico e o tratamento subsequente.^(2,6) A incidência de metástases pulmonares em pacientes com tumor primário de mama depende do estágio ao diagnóstico; quando o diagnóstico é realizado na fase inicial, a probabilidade de metástases pulmonares é mais baixa.⁽⁷⁾ Em pacientes com câncer de mama, derrames pleurais e pericárdicos são comuns e, quando presentes, ocorrem frequentemente durante o curso da doença.^(8,9) Tais metástases pulmonares estão associadas a um pior prognóstico.^(10,11)

Como os pulmões são sítios comuns de doença metastática,⁽¹²⁾ a identificação de células malignas no líquido pleural, associada a resultados de biópsia da pleura parietal, pode fornecer evidências de que a doença primária se disseminou ou progrediu, e tal progressão está associada a uma diminuição da expectativa de vida.⁽¹³⁾ Portanto, enfatizamos a importância da identificação de características específicas do câncer de mama metastático, pois esses dados podem ampliar o entendimento da história natural da doença.^(5,14)

O objetivo do presente estudo foi identificar os fatores clínicos e anatomopatológicos que afetam a sobrevida de pacientes com histórico de câncer de mama e que desenvolveram derrame pleural. Para tanto, foram avaliados fatores relacionados ao diagnóstico, ao tipo histológico do tumor primário, à identificação de células malignas no líquido pleural, à expressão de marcadores imuno-histoquímicos de câncer de pulmão e aos desfechos.

Métodos

Estudo de coorte histórica, de base hospitalar, conduzido no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, que é um hospital de referência localizado na cidade de Porto Alegre (RS). Foram analisados os prontuários médicos dos pacientes diagnosticados com derrame pleural maligno no hospital entre 2006 e 2010. Os critérios de inclusão foram ser do sexo feminino, ter diagnóstico de derrame pleural e ter história de câncer de mama. As pacientes diagnosticadas com um tumor primário em outro sítio que não a mama foram excluídas, assim como aquelas cujos prontuários médicos fossem incompletos em relação aos dados citológicos ou anatomopatológicos.

Foram investigadas as seguintes variáveis: idade ao diagnóstico de câncer de mama; idade ao diagnóstico de derrame pleural maligno, idade no óbito (desfecho primário); tipo histológico do tumor primário (ductal, lobular ou outro) e expressão de marcadores imuno-histoquímicos de câncer de mama, incluindo receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), proteínas Ki-67, p53 e c-erbB-2, assim como os resultados da citologia do líquido pleural.

Todos os dados foram obtidos dos prontuários médicos ou dos relatórios de patologia, citopatologia e imuno-histoquímica do laboratório hospitalar. Os resultados de todos os testes laboratoriais foram avaliados por profissionais qualificados com experiência nas áreas de citopatologia e anatomopatologia.

A pesquisa seguiu as recomendações da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa em Seres Humanos, respeitando legal e eticamente o anonimato e a confidencialidade das informações. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Define-se como tempo de sobrevida o intervalo entre o estabelecimento ou o diagnóstico de uma doença (ponto de partida do período de acompanhamento) e o óbito. No presente estudo, a data do relatório de citopatologia com o laudo de células malignas no líquido pleural foi considerada como o ponto de início do seguimento, e a ocorrência de óbito foi considerada como o desfecho primário. As pacientes foram acompanhadas até junho de 2011. Os dados relativos às pacientes com perda de seguimento, assim como daquelas que permaneciam vivas ao final do período de seguimento, foram censurados.

Os dados foram processados em Microsoft Excel 2007 e analisados com o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As curvas de sobrevida foram calculadas com o método de Kaplan-Meier, e a análise univariada de Cox foi utilizada na identificação de fatores independentes associados à sobrevida. O teste de log-rank foi utilizado para determinar se havia diferenças estatísticas entre as distribuições das curvas. O teste t de Student foi utilizado para comparar as médias obtidas em relação ao derrame pleural maligno e à expressão da proteína Ki-67. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$.

Resultados

Foram identificadas e avaliadas 145 mulheres com câncer de mama encaminhadas ao nosso hospital para a investigação de derrame pleural maligno. A Tabela 1 mostra as principais características demográficas e clínicas da amostra estudada.

Houve falta de alguns dados: houve perda de seguimento de 5 pacientes e, portanto, os dados relativos à sobrevida dessas pacientes estavam ausentes. Para outras 6 pacientes, a análise citológica foi insatisfatória pois havia material hemorrágico no líquido pleural. Além disso, o painel imuno-histoquímico aplicado ao tumor primário consistiu em somente três marcadores em alguns casos, ao passo que, em outros casos, foram utilizados 5 marcadores e, em outros, não havia dados imuno-histoquímicos disponíveis. Portanto, dados relativos a RE e RP estavam presentes em somente 118 casos; a p53 e Ki-67, em 110 casos; a c-erbB-2, em 112 casos; e ao fenótipo triplo-negativo, em 105 casos.

Na amostra como um todo, a idade ao diagnóstico do tumor primário variou entre 20 e

90 anos. Das pacientes com derrame pleural maligno, 21 (24%) tinham sido diagnosticadas com o tumor primário antes dos 50 anos de idade (Tabela 1).

Como demonstrado na Tabela 1, a média de idade das pacientes a cada evento estudado foi a seguinte: $55,8 \pm 15,0$ anos ao diagnóstico de tumor primário; $57,3 \pm 12,0$ anos à identificação de derrame pleural maligno; e $59,9 \pm 14,0$ anos ao óbito. Entre as pacientes com derrame pleural maligno, a média de idade ao óbito foi de $57,8 \pm 12,0$ anos. Portanto, a média de tempo entre o diagnóstico do tumor primário e a identificação do derrame pleural maligno foi de 20 meses, e a média de sobrevida após a identificação do derrame pleural maligno foi de 6 meses.

Com base na análise histológica, o tumor primário foi classificado como ductal em 119 pacientes (91%), lobular em 8 (6%) e outros em 4 (3%). Das 119 pacientes com tumor ductal, 75 (63%) apresentaram resultados positivos para derrame pleural maligno (Tabela 1).

Na análise univariada de Cox, não houve associações significativas da mortalidade com a identificação de células malignas no líquido pleural, com o tipo histológico do tumor primário, com a idade ao diagnóstico do tumor primário ou com a expressão de Ki-67. Entretanto, a análise univariada de Cox e as curvas de Kaplan-

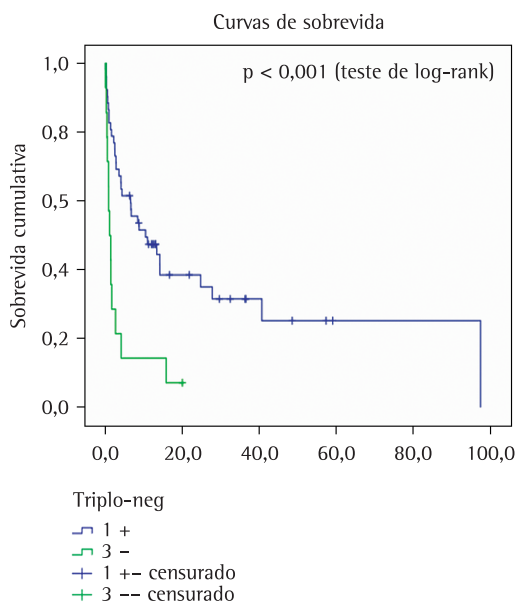


Figura 1 – Curvas de sobrevida a partir da metástase pleural até o óbito, com a identificação do fenótipo triplo-negativo.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas das pacientes com câncer de mama estudadas.

Características	n = 145 ^a
Média de idade, em anos, na definição dos eventos, média \pm dp	
Todas as pacientes	
Diagnóstico do tumor primário	55,8 \pm 15,0
Diagnóstico de derrame pleural maligno	57,3 \pm 12,0
Óbito	59,9 \pm 14,0
Pacientes com derrame pleural maligno	
Óbito	57,8 \pm 12
Idade ao diagnóstico do tumor primário entre pacientes com derrame pleural maligno, n (%)	
\leq 50 anos	21 (24%)
$>$ 50 anos	66 (76%)
Total	87 (100%)
Tipo histológico do tumor primário, n (%)	
Ductal	119 (91%)
Lobular	8 (6%)
Outros	4 (3%)
Total	131 (100%)
Expressão de marcadores tumorais no tumor primário, n (%)	
Receptor de estrogênio	
Sim	71 (60%)
Não	47 (40%)
Total	118 (100%)
Receptor de progesterona	
Sim	69 (59%)
Não	49 (41%)
Total	118 (100%)
C-erb-B2	
Sim	41 (37%)
Não	71 (63%)
Total	112 (100%)
Ki-67	
Sim	96 (87%)
Não	14 (13%)
Total	110(100%)
Triplo-negativo, n (%)	
Sim	25 (24%)
Não	80 (76%)
Total	105 (100%)
Citologia positiva para células malignas no líquido pleural, n (%)	
Sim	87 (60%)
Não	51 (35%)
Inconclusivo	7 (5%)
Total	145 (100%)
Desfecho primário (mortalidade), n (%)	
Faleceu	91 (65%)
Sobreviveu	49 (35%)
Total	140 (100%)

^aComo houve falta de alguns dados, nem todas as variáveis em estudo foram medidas ou avaliadas em todas as pacientes.

Tabela 2 – Análise univariada de Cox dos possíveis fatores de risco para a mortalidade nas pacientes com câncer de mama estudadas.

Variáveis relacionadas ao tumor primário	p	IC95%	Hazard Ratio
Tipo histológico	0,528	0,53-3,37	1,345
Idade ao diagnóstico	0,123	0,356-1,132	0,635
Expressão de Ki-67	0,165	0,561-29,73	4,084
Fenótipo triplo-negativo	<0,001	1,60-6,08	3,129

Meier revelaram uma associação estatisticamente significativa entre câncer de mama triplo-negativo e mortalidade (Tabela 2 e Figura 1, respectivamente), sendo que as curvas apresentaram uma associação forte no teste de log-rank ($p < 0,001$), com um *hazard ratio* de 3,12.

Das 140 pacientes com desfecho conhecido, 91 (65%) foram a óbito. Das 25 pacientes com câncer de mama triplo-negativo, 20 (80%) faleceram durante o período de seguimento.

Dados referentes à expressão de Ki-67, um marcador imuno-histoquímico de proliferação celular, estavam presentes em 103 pacientes, sendo que 64 (63%) apresentaram resultados positivos para a expressão de Ki-67. A associação entre a expressão de Ki-67 e a identificação de células malignas no líquido pleural foi estatisticamente significativa ($p = 0,0041$).

O painel imuno-histoquímico do tumor primário mostrou que havia a expressão de Ki-67, RE, RP, p53 e c-erbB-2 em 87%, 60%, 59%, 38% e 37% das pacientes, respectivamente, em comparação a 93%, 64%, 56%, 44% e 35%, respectivamente, quando consideradas somente aquelas pacientes diagnosticadas com derrame pleural maligno. O fenótipo triplo-negativo (caracterizado pela falta de expressão de RE, RP e c-erbB-2) foi identificado em 14 (21%) das 66 pacientes cujos dados relativos a esses três marcadores estavam disponíveis.

Discussão

No presente estudo, o prognóstico foi pior para as pacientes com câncer de mama triplo-negativo do que para aquelas com outros fenótipos de câncer de mama. Isso corrobora dados da literatura, que mostram que, em tais pacientes, o tumor é mais agressivo, que a incidência de metástases distantes, especificamente em órgãos viscerais, tais como os pulmões, é maior e que a sobrevida é menor.^(5,11,15-18)

Observamos uma tendência de pior prognóstico nas pacientes que foram diagnosticadas com

tumor primário antes dos 50 anos de idade, o que sugere que o diagnóstico após os 50 pode ser um fator de proteção.

O prognóstico para câncer de mama é relativamente bom se for diagnosticado nos estágios iniciais.⁽¹⁹⁾ A mediana cumulativa da sobrevida geral em cinco anos é de aproximadamente 65% em países desenvolvidos, 56% naqueles em desenvolvimento e 61% no mundo.⁽²⁰⁾ Estudos epidemiológicos conduzidos no Brasil geraram dados inconsistentes quanto à sobrevida em cinco anos de pacientes com câncer de mama, variando entre 61% e 87,7%.^(21,22) Tal variação pode ser atribuída ao ano da realização do estudo, à região do país na qual os pacientes foram tratados, à metodologia do estudo e à população estudada.

Fentiman et al.⁽⁸⁾ relataram que o intervalo médio entre o diagnóstico do tumor primário e a apresentação de derrame pleural era de 41,5 meses e que a média de sobrevida após a apresentação de derrame pleural era de 15,7 meses. Entretanto, van Galen et al.⁽¹¹⁾ relataram um maior intervalo de tempo entre o diagnóstico de câncer de mama e a detecção de derrame pleural (63,6 meses) e uma menor média de sobrevida (9,3 meses). Esses achados amplamente diferem daqueles encontrados em nosso estudo (20 meses e 6 meses, respectivamente).

Estudos sobre a disseminação do câncer de mama mostraram que um intervalo maior sem o surgimento de metástases pleurais indica um pior prognóstico,^(8,10,11) e esse pior prognóstico está associado a fatores, tais como o sítio da metástase e a identificação de células malignas no líquido pleural⁽²³⁾; a expressão de c-erbB-2⁽²¹⁾; o fenótipo triplo-negativo^(11,15-17); e a expressão da proteína Ki-67, relatada como presente em 63% dos pacientes com derrame pleural maligno.^(18,24,25)

As piores taxas de sobrevida no câncer de mama estão nos países em desenvolvimento.^(26,27) A sobrevida no derrame pleural maligno também tem sido amplamente estudada.^(8,10,11) No

presente estudo, a média de sobrevida foi menor do que a relatada em estudos conduzidos em países desenvolvidos, o que pode ser atribuído a formas mais agressivas da doença, acesso limitado a tratamento apropriado⁽²¹⁾ ou mesmo ao diagnóstico tardio do tumor primário (isto é, diagnóstico em estágio avançado), que podem resultar em um intervalo menor sem metástases pleurais e menor sobrevida.

De acordo com a literatura, o sítio de metástase é um fator prognóstico importante no câncer de mama. Metástases viscerais, como aquelas que afetam os pulmões, são preditoras de pior prognóstico e menor sobrevida.^(23,28) Além disso, a evolução clínica dos pacientes com doença metastática pulmonar isolada é ainda preocupante.⁽¹²⁾

A expressão de Ki-67, um marcador tumoral diretamente relacionado ao processo de proliferação celular, pode representar um fator prognóstico negativo.^(24,25) Os subtipos de câncer de mama nos quais há alta expressão de Ki-67 mostraram responder melhor à quimioterapia inicial mas também têm sido associados a um pior prognóstico em longo prazo.⁽¹⁸⁾

Em conclusão, verificamos que o fenótipo triplo-negativo no câncer de mama é uma característica desfavorável em pacientes com derrame pleural maligno, com piora de prognóstico e redução da expectativa de vida. Além disso, a expressão da proteína Ki-67 demonstrou estar associada ao desenvolvimento de derrame pleural maligno.

A carga imposta pelo câncer de mama demanda a expansão de nosso conhecimento sobre os fatores prognósticos a fim de auxiliar nas decisões quanto ao tratamento e ampliar a compreensão da evolução da doença. Certos fatores prognósticos estão bem estabelecidos e podem ser avaliados com segurança na prática clínica. Entretanto, outros fatores ainda são objeto de estudos na tentativa de se ampliar o conhecimento sobre a evolução do câncer e identificar novos preditores do prognóstico da doença.

Referências

1. Paulinelli RR, Freitas Jr R, Curado MP, Souza AA. A situação do câncer de mama em Goiás, no Brasil e no mundo: tendências atuais para a incidência e a mortalidade. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2003;3(1):17-24. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292003000100004>
2. Dewis R, Gribbin J. *Breast Cancer: Diagnosis and treatment. An assessment of need*. Cardiff: National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2009.
3. Instituto Nacional de Câncer - INCA [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2011 Dec 1]. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012>
4. Instituto Nacional de Câncer - INCA [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2011 Dec 1]. Tipos de câncer: Mama. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>
5. Koo JS, Jung W, Jeong J. Metastatic breast cancer shows different immunohistochemical phenotype according to metastatic site. *Tumori*. 2010;96(3):424-32. PMID:20845803.
6. Jung SY, Rosenzweig M, Sereika SM, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL. Factors associated with mortality after breast cancer metastasis. *Cancer Causes Control*. 2012;23(1):103-12. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-011-9859-8>
7. Bodanese L, Gutierrez AL, Capone D, Marchiori E. Metástases pulmonares atípicas: apresentações tomográficas. *Radiol Bras*. 2002;35(2):99-103. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842002000200010>
8. Fentiman IS, Millis R, Sexton S, Hayward JL. Pleural effusion in breast cancer: a review of 105 cases. *Cancer*. 1981;47(8):2087-92. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19810415\)47:8<2087::AID-CNCR2820470830>3.0.CO;2-9](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19810415)47:8<2087::AID-CNCR2820470830>3.0.CO;2-9)
9. Pokieser W, Cassik P, Fischer G, Vesely M, Ulrich W, Peters-Engl C. Malignant pleural and pericardial effusion in invasive breast cancer: impact of the site of the primary tumor. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;83(2):139-42. PMID:14997044. <http://dx.doi.org/10.1023/B:BREA.0000010706.24181.b6>
10. Singer TS, Sulkes A, Biran S. Pleural effusion in breast cancer: influence upon clinical course and survival. *Chemioterapia*. 1986;5(1):66-9. PMID:3955787.
11. van Galen KP, Visser HP, van der Ploeg T, Smorenburg CH. Prognostic factors in patients with breast cancer and malignant pleural effusion. *Breast J*. 2010;16(6):675-7. PMID:21070453. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4741.2010.00986.x>
12. Yhim HY, Han SW, Oh DY, Han W, Im SA, Kim TY, et al. Prognostic factors for recurrent breast cancer patients with an isolated, limited number of lung metastases and implications for pulmonary metastasectomy. *Cancer*. 2010;116(12):2890-901. PMID:20564396. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25054>
13. Teixeira LR, Pinto JA, Marchi E. Derrame pleural neoplásico. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Suppl 4):182-9.
14. Fidler IJ. Review: biologic heterogeneity of cancer metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 1987;9(1):17-26. PMID:3297212. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01806690>
15. Rakha EA, Chan S. Metastatic triple-negative breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23(9):587-600. PMID:21524569. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2011.03.013>
16. Tischkowitz M, Brunet JS, Bégin LR, Huntsman DG, Cheang MC, Akslen LA, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2007;7:134. PMID:17650314 PMCid:1948892. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-7-134>

17. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):423-8. PMID:18543098. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-008-0086-2>
18. Keam B, Im SA, Lee KH, Han SW, Oh DY, Kim JH, et al. Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. *Breast Cancer Res.* 2011;13(2):R22. PMID:21366896 PMID:3219180. <http://dx.doi.org/10.1186/bcr2834>
19. Brewster AM, Do KA, Thompson PA, Hahn KM, Sahin AA, Cao Y, et al. Relationship between epidemiologic risk factors and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4438-44. PMID:17785707. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6815>
20. Cadaval Gonçalves AT, Costa Jobim PF, Vanacor R, Nunes LN, Martins de Albuquerque I, Bozzetti MC. Increase in breast cancer mortality in Southern Brazil from 1980 to 2002 [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2007;23(8):1785-90. PMID:17653396.
21. de Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, de Medeiros LR. Survival study of breast cancer patients treated at the hospital of the Federal University in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2006;22(10):2219-28. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2006001000028>
22. Guerra MR, Mendonça GA, Teixeira MT, Cintra JR, Carvalho LM, Magalhães LM. Five-year survival and prognostic factors in a cohort of breast cancer patients treated in Juiz de Fora, Minas Gerais State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2009;25(11):2455-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009001100015>
23. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(12):2012-9. PMID:18641006 PMID:2733115. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn424>
24. Mohsenifar J, Almassi-Aghdam M, Mohammad-Taheri Z, Zare K, Jafari B, Atri M, et al. Prognostic values of proliferative markers ki-67 and repp86 in breast cancer. *Arch Iran Med.* 2007;10(1):27-31. PMID:17198450.
25. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007;96(10):1504-13. PMID:17453008 PMID:2359936. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603756>
26. Schneider IJ, d'Orsi E. Five-year survival and prognostic factors in women with breast cancer in Santa Catarina State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2009;25(6):1285-96. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000600011>
27. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108. <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>
28. Cutler SJ, Ardyce JA, Taylor SG 3rd. Classification of patients with disseminated cancer of the breast. *Cancer.* 1969;24(5):861-9. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(196911\)24:5<861::AID-CNCR2820240502>3.0.CO;2-3](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(196911)24:5<861::AID-CNCR2820240502>3.0.CO;2-3)

Sobre os autores

Giovana Tavares dos Santos

Bióloga. Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

João Carlos Prolla

Citopatologista. Laboratório de Patologia, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Natália Dressler Camillo

Acadêmica de Medicina. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Lisiane Silveira Zavalhia

Biomédica. Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Alana Durayski Ranzi

Biomédica. Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Claudia Giuliano Bica

Pesquisadora. Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.