

Análise comparativa do perfil histopatológico e epidemiológico dos carcinomas ductal e lobular da mama diagnosticados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre 2008 e 2013

Comparative analysis of the histopathological and epidemiological profile of ductal and lobular breast carcinomas diagnosed at the Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná during the period 2008-2013

Heloisa Z. Rocha; Graciele C. M. Manica; Lucia de Noronha; Edneia A. S. Ramos; Giseli Klassen

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Paraná, Brasil.

RESUMO

Introdução: O câncer da mama é a segunda causa de morte por câncer entre as mulheres em todo o mundo, e estudos epidemiológicos podem auxiliar no entendimento dos seus mecanismos. **Objetivos:** Realizar um levantamento do número de casos dos carcinomas da mama diagnosticados em um período de seis anos. **Método:** Foi comparado com a literatura o perfil dos carcinomas da mama diagnosticados em um hospital terciário de Curitiba, por meio da análise retrospectiva dos laudos de carcinomas da mama ductal/tipos especiais e lobular de pacientes atendidos entre os anos de 2008 e 2013. **Resultados:** Foram diagnosticados 327 (91,6%) casos de carcinoma ductal/tipos especiais e 30 (8,4%) de carcinoma lobular, totalizando 357 amostras. Desses casos, 27 (7,5%) eram de carcinoma in situ (20 ductal e sete lobular) e 330 (92,4%), invasores (307 ductal invasor + tipos especiais e 23 lobular). A prevalência de tumores da mama nas mulheres foi de 99,1%, tendo os pacientes, na sua maioria, mais de 50 anos (67,2%). Em relação ao estadiamento da União Internacional de Controle do Câncer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC), 49,2% dos tumores ductal + tipos especiais foram diagnosticados em estadio I ou II, enquanto 56,6% dos tumores lobular concentraram-se nos estádios II ou III/IV. Quanto à escala de Nottingham, grande parte dos casos era de grau intermediário (43,9%). Um total de 61% dos tumores eram receptor de estrogênio positivo (RE+) e 54%, receptor de progesterona positivo (RP+). Por outro lado, 36,1% apresentaram receptor 2 de fator de crescimento epidermal humano positivo (HER2+), taxa superior à indicada pela literatura. **Conclusão:** Os carcinomas da mama avaliados neste estudo apresentaram perfil semelhante ao exposto na literatura, com algumas peculiaridades inerentes ao serviço local. Entretanto, a baixa frequência de casos in situ indica falha no diagnóstico precoce.

Unitermos: carcinoma ductal de mama; carcinoma lobular; patologia; epidemiologia; oncologia.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the second leading cause of cancer death among women worldwide, and epidemiological studies may help understanding its mechanisms. **Objective:** To carry out a survey of the number of breast cancer cases diagnosed in a period of six years. **Methods:** The profile of breast cancers diagnosed in a tertiary hospital in Curitiba was compared with the literature, using a retrospective analysis of ductal/special types and lobular breast carcinoma reports issued between 2008 and 2013. **Results:** Three hundred twenty-seven (91.6%) cases of ductal/special types carcinoma and 30 (8.4%) cases of lobular carcinoma were diagnosed, totaling 357 samples. From

these cases, 27 (7.5%) were carcinoma *in situ* (20 ductal and seven lobular) and 330 (92.4%) were invasive carcinoma (307 invasive ductal/special types and 23 lobular). The prevalence of breast cancer among women was 99.1% and the majority of patients were older than 50 years of age (67.2%). Regarding the União Internacional de Controle do Câncer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) staging, 49.2% of the ductal/special types tumors were diagnosed in Stages I or II, while 56.6% of lobular carcinomas were diagnosed in Stages II or III/IV. Regarding the Nottingham score, most cases were intermediate grade (43.9%). A total of 61% of the tumors were estrogen receptor positive (ER+) and 54% were progesterone receptor positive (PR+). Moreover, 36.1% presented positive human epidermal growth factor receptor 2 (HER2+), a rate higher than that indicated by the literature. **Conclusion:** The breast carcinomas evaluated in this study presented a profile similar to that reported in the literature, with some peculiarities inherent to the local pathology service. Nevertheless, the low frequency of *in situ* cases indicates failure in early diagnosis.

Key words: ductal carcinoma of the breast; lobular carcinoma; pathology; epidemiology; oncology.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer entre mujeres alrededor del mundo, y estudios epidemiológicos pueden contribuir al entendimiento de sus mecanismos. **Objetivos:** Determinar el número de casos de carcinoma de mama diagnosticados en un período de seis años. **Método:** El perfil de los carcinomas de mama diagnosticados en un hospital terciario de Curitiba ha sido comparado con aquel de la literatura, a través de análisis retrospectivo de historias de carcinoma de mama ductal/tipos especiales y lobulillar de pacientes atendidos entre los años de 2008 y 2013. **Resultados:** Se han diagnosticado 327 (91,6%) casos de carcinoma ductal/tipos especiales y 30 (8,4%) de carcinoma lobulillar, totalizando 357 muestras. De estos casos, 27 (7,5%) eran de carcinoma *in situ* (20 ductal y siete lobulillar) y 330 (92,4%), invasores (307 ductal invasor + tipos especiales y 23 lobulillar). La incidencia de tumores de mama en mujeres fue de 99,1%, siendo los pacientes, en su generalidad, mayores de 50 años (67,2%). Con respecto a la estadificación de Unión Internacional Contra el Cáncer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC), 49,2% de los tumores ductales + tipos especiales fueron diagnosticados en los estadios I o II, mientras 56,6% de los tumores lobulillares se concentraron en los estadios II o III/IV. En cuanto al sistema de Nottingham, gran parte de los casos era de grado intermediario (43,9%). Un total de 61% de los tumores era receptor de estrógeno positivo (RE+) y 54%, receptor de progesterona positivo (RP+). Por otro lado, 36,1% presentaron el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano positivo (HER2+), tasa superior a la indicada en la literatura. **Conclusión:** Los carcinomas de mama evaluados en este estudio presentaron perfil semejante al expuesto en la literatura, con algunas peculiaridades inherentes al servicio local. Sin embargo, la baja frecuencia de casos *in situ* indica fracaso en el diagnóstico precoz.

Palabras clave: carcinoma ductal de mama; carcinoma lobulillar; patología; epidemiología; oncología.

INTRODUÇÃO

O câncer da mama é o mais comum e a segunda causa de morte por câncer entre as mulheres de todo o mundo^(1,2). Apesar das estatísticas contabilizarem-no como uma enfermidade única, sabe-se que ele possui diversas classificações anatomopatológicas e modelos de carcinogênese distintos, além de tendências epidemiológicas específicas⁽³⁻⁶⁾.

Nesse contexto, estudos apontam que aproximadamente 95% das malignidades mamárias têm origem epitelial (denominados carcinomas), formando lesões *in situ* ou invasivas. Sabe-se, também,

que os carcinomas mamários invasivos são os mais frequentes, com 75% deles subclassificados em carcinoma ductal invasivo/sem outras especificações (CDI/SOE), 15% como lobular e 10% denominados subtipos especiais⁽³⁻⁷⁾. Paralelamente, os carcinomas invasores da mama também são categorizados de acordo com o perfil imunofenotípico, por meio do estudo imuno-histoquímico para receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), importantes marcadores prognósticos e preditivos, que definirão o tratamento e o manejo clínico^(3-5,7). A avaliação anatomopatológica é essencial para a definição das condutas terapêuticas e do prognóstico de cada paciente. E o mesmo se aplica

ao estudo epidemiológico, o qual define as populações de risco e o protocolo de rastreamento da doença^(5,7).

Logo, o objetivo deste trabalho foi fazer um levantamento dos casos de carcinomas ductal, tipos especiais e lobular da mama diagnosticados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) no período 2008-2013 e compará-los com a literatura.

MÉTODOS

Amostra

Foi realizada uma avaliação retrospectiva e analítica de 357 laudos anatomopatológicos com diagnóstico de carcinoma ductal, tipos especiais ou lobular da mama confirmados no HC-UFPR. Os laudos foram emitidos pelo Departamento de Anatomia Patológica após análise de material oriundo de biópsia de agulha grossa e/ou de peça cirúrgica. Este projeto obteve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR sob o código CAAE: 17126913.1.0000.0096.

Crítérios de seleção

A partir dos dados disponíveis no Departamento de Anatomia Patológica do HC-UFPR, o método de procura e seleção consistiu dos casos com diagnóstico de carcinoma ductal, lobular ou tipos especiais da mama realizados entre os anos de 2008 e 2013. Os critérios de exclusão foram biópsias com resultados de outras patologias mamárias e laudos indeterminados ou sem a classificação do tipo histológico do carcinoma. Após a seleção prévia dos laudos, os carcinomas foram qualificados e categorizados conforme a nomenclatura usual de carcinoma ductal *in situ* (CDIS), carcinoma lobular *in situ* (CLIS) e carcinoma mamário invasivo [carcinoma ductal invasivo (CDI), tipos especiais e carcinoma lobular invasivo (CLI)].

Revisão histopatológica e imuno-histoquímica (IHQ)

As variáveis clinicopatológicas observadas na coleta dos dados foram: sexo, idade, estadiamento tumoral segundo padrão internacional [União Internacional de Controle do Câncer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)], grau histológico ou SBR (Nottingham Histologic Score System), presença dos marcadores moleculares receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) e HER2. Os

resultados quanto à expressão dos receptores hormonais foram obtidos. Para a identificação desses receptores, foi utilizado o método de IHQ, considerando-se HER2 positivos os casos com escore maior ou igual a 2+ e utilizando-se o escore Allred para a classificação de RE e RP. Entre 2008 e 2011, essa avaliação foi realizada pelo método Advance TM + sistema cromógeno-DAB com controles internos positivos e negativos. Entre 2011 e 2013, foi introduzido o método Envision + Dual link system HRP + DAB na análise IHQ.

Análise estatística

As variáveis clinicopatológicas coletadas foram sexo, idade, estadiamento tumoral (UICC/AJCC), grau histológico ou Nottingham Histologic Score System (SBR), presença dos marcadores hormonais RE, RP e HER2. Também foram considerados os casos com laudos incompletos e/ou variáveis não disponíveis, não contabilizadas na análise estatística. A relação estatística entre os dados e a classificação histológica foi avaliada por meio do teste qui-quadrado (χ^2) e/ou teste exato de Fischer, utilizando o *software* GraphPadPrism 5.1.

RESULTADOS

No período definido entre os anos de 2008 e 2013, foram diagnosticados no HC-UFPR 357 casos de carcinoma da mama dos tipos ductal, especial ou lobular. Em média, foram aproximadamente 60 diagnósticos por ano, o que corresponde a cinco novos casos por mês (**Figura 1**).

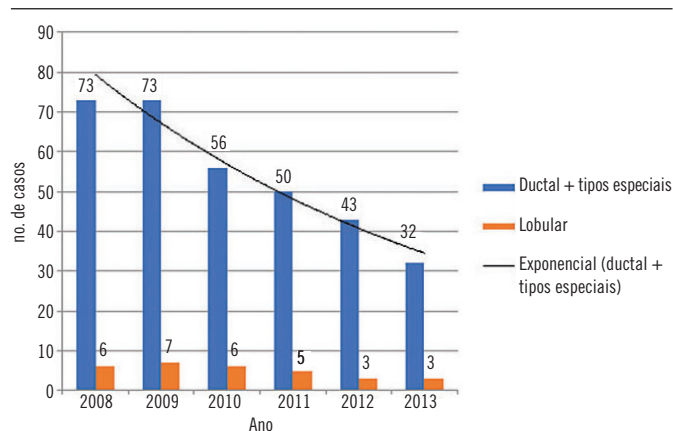


FIGURA 1 – Distribuição do número de diagnósticos de carcinoma ductal/tipos especiais e lobular, por ano (2008-2013)

Gráfico de distribuição dos casos diagnosticados de carcinomas por ano. A linha demonstra o decaimento da tendência ao longo dos anos para os carcinomas do grupo ductal.

Em toda a amostra, foram encontrados 27 (7,5%) casos de carcinoma *in situ*, sendo 20 tumores do tipo ductal (74%) e sete do tipo lobular (26%). Já os carcinomas invasores somaram 330 casos (92,4%), sendo 221 (66,9%) carcinomas CDI/SOE, 29 (8,7%) pertencentes aos tipos especiais, 23 (6,9%) do grupo lobular e 57 (17,2%) sem classificação possível através do laudo (**Tabela 1**).

Entre os carcinomas ductal *in situ*, o subtipo comedocarcinoma representou 45% dos casos, enquanto o subtipo misto (comedo + não comedocarcinoma) foi o segundo mais prevalente, totalizando 35% e elevando a presença da comedonecrose para 80% das amostras. Quanto à análise dos carcinomas mamários invasores do grupo CDI + tipos especiais, 71,9% deles pertenciam ao grupo ductal invasor (CDI/SOE), seguido pelo subtipo misto (associação CDI/SOE + tipo especial) com 4,2% das amostras. Dos 13 casos mistos, 12 são de CDI +

mucinoso e um de CDI + medular, o que eleva a frequência isolada de mucinoso para 17 casos (5,5%) e de medular para três (0,9%). Ressalta-se, ainda, que cerca de 19% das amostras desse grupo não puderam ter a classificação histológica avaliada com precisão, majoritariamente em razão da ausência de peça cirúrgica para a avaliação completa da lesão.

Por outro lado, para os carcinomas do grupo lobular *in situ*, 100% do número amostral possuíam histologia clássica, enquanto para os invasores 61% possuíam o padrão clássico, seguido pelo subtipo ductolobular com aproximadamente 22% do total. O dado mais impressionante, contudo, é que houve uma diferença expressiva entre o número de casos precoces/*in situ* e mais avançados/invasores, uma vez que estes representaram 92,4% do número amostral coletado. Na Tabela 1 estão expostos esses dados conforme o tipo e subtipo histológico de cada carcinoma.

Dados anatomopatológicos e epidemiológicos dos tumores diagnosticados foram avaliados (**Tabela 2**). Observou-se que os diagnósticos de carcinoma ductal + tipos especiais concentraram-se no número de casos invasores precoces no período avaliado, visto que 49,2% destes (161 amostras) eram dos estádios I ou II ($p = 0,001$). Em seguida, os diagnósticos avançados representados pelos estádios III ou IV totalizaram 22% dos casos (72 amostras) ($p = 0,001$). Já o estágio 0/*in situ*, preconizado pelo *screening* mamográfico, ficou na retaguarda com 6,1% (20 amostras). A ausência do estadiamento nos laudos também se mostrou prevalente, com o mesmo número dos estádios III/IV, totalizando 22% dos casos. Em contrapartida, o carcinoma lobular concentrou 30% dos diagnósticos no estágio II (nove amostras), seguido por 26,6% de casos avançados em estádios III ou IV (oito amostras). Na sequência, vieram os do grupo lobular *in situ* com 23,3% (sete amostras); por fim, o estágio I apresentou frequência diagnóstica de 3,3% (uma amostra) ($p = 0,001$). Entre os grupos, os valores estatísticos mostraram-se relevantes ($p = 0,0013$), com destaque para os dados referentes ao estadiamento UICC/AJCC em cada tipo tumoral (**Figura 2**).

Em sua quase totalidade (354 casos), os carcinomas foram observados em indivíduos do sexo feminino (99,1%) com idade superior a 50 anos (67,2%). Cerca de 45% dos casos eram de grau II de Nottingham, não havendo diferenças entre os graus I e III ($p = 0,0986$). A ausência de valores significativos, entretanto, pode ter sido decorrente da elevada ausência de identificação nos laudos, o que corresponde a aproximadamente 15% dos casos. Quanto ao perfil imuno-histoquímico, observou-se que 59,9% do grupo dos carcinomas ductal + tipos especiais (196 amostras) e 73,3%

TABELA 1 – Diagnósticos de carcinoma de mama no período 2008-2013

Variável	Amostragem (%)	Ductal + especial (%)	Lobular (%)
Histologia CDIS	20 (100)		
Comedocarcinoma		9 (45)	—
Não comedocarcinoma		4 (20)	—
Misto		7 (35)	—
Histologia CLIS	7 (100)		
Clássico		—	7 (100)
Pleomórfico		—	0 (0)
Histologia CDI + tipos especiais	307 (100)		
CDI/SOE		221 (72)	—
Misto		13 (4,2)	—
Mucinoso		5 (1,6)	—
Tubular		2 (0,6)	—
Medular		2 (0,6)	—
Papilar		1 (0,3)	—
Micropapilar		0 (0)	—
Metaplásico		6 (1,9)	—
Não disponível em laudo		57 (18,5)	—
Histologia CLI	23 (100)		
Clássico		—	14 (60,8)
Ductolobular		—	5 (21,7)
Pleomórfico		—	1 (4,3)
Não disponível em laudo		—	3 (13)

CDIS: carcinoma ductal *in situ*; CLIS: carcinoma lobular *in situ*; CDI: carcinoma ductal invasor; CLI: carcinoma lobular invasivo; SOE: sem outras especificações.

TABELA 2 – Correlação entre as histologias ductal + tipos especiais e lobular, com variáveis anatomopatológicas e epidemiológicas

Variável	Amostra total (%) ¹	Ductal + especiais (%) ²	Lobular (%) ³	p ^a
Sexo				
Feminino	354 (99,1)	324 (91,5)	30 (8,5)	p = 1
Masculino	3 (100)	3 (100)	0 (0)	
Idade				
< 50 anos	117 (32,7)	113 (96,6)	4 (3,4)	p = 0,0236*
≥ 50 anos	240 (67,2)	214 (89,2)	26 (10,8)	
Estadiamento (UICC/AJCC)				
0	27 (7,5)	20 (74)	7 (26)	p = 0,0013*
I	82 (22,9)	81 (98,8)	1 (1,2)	
II	89 (24,9)	80 (89,9)	9 (10,1)	
III/IV	80 (22,4)	72 (90)	8 (10)	
Não disponível em laudo ^b	79 (22,1)	74 (93,7)	5 (6,3)	
Grau histológico (Nottingham)				
I	74 (20,7)	68 (91,9)	6 (8,1)	p = 0,0986
II	157 (43,9)	143 (91,1)	14 (8,9)	
III	73 (20,4)	72 (98,6)	1 (1,4)	
Não disponível em laudo	53 (14,8)	44 (83)	9 (17)	
RE				
Negativo	91 (25,4)	91 (100)	0 (0)	p < 0,001*
Positivo	218 (61)	196 (89,9)	22 (10,1)	
Não disponível em laudo	48 (13,4)	40 (83,3)	8 (16,7)	
RP				
Negativo	114 (31,9)	111 (97,4)	3 (2,6)	p = 0,0207*
Positivo	193 (54)	174 (90,1)	19 (9,9)	
Não disponível em laudo	50 (14)	42 (84)	8 (16)	
Receptor HER2				
Negativo	170 (47,6)	155 (91,2)	15 (8,8)	p = 0,1787
Positivo	129 (36,1)	123 (95,3)	6 (4,7)	
Não disponível em laudo	58 (16,2)	49 (84,5)	9 (15,5)	

UICC/AJCC: União Internacional de Controle do Câncer/American Joint Committee on Cancer; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; HER2: receptor 2 de fator de crescimento epidermal humano; 1: n = 357; 2: n = 327; 3: n = 30; *p calculado a partir das colunas ductal + especiais e lobular relacionadas com as respectivas variáveis horizontais, utilizando-se números absolutos e excluindo-se os casos não disponíveis em laudo; ^bestadiamento não disponível em laudo, porém T ≥ 1 (invasores); ^cestatisticamente significativo (< 0,05).

(22 do grupo lobular) do total de casos apresentaram RE+ (p < 0,001). Em contrapartida, 53,2% (174 amostras) dos carcinomas ductal + tipos especiais e 63,3% (19 amostras) do grupo lobular eram RP+, uma proporção de positividade menor que a vista em RE (p = 0,0207). Por outro lado, 37,6% (123 amostras) dos carcinomas ductal + tipos especiais e 20% (6 amostras) do grupo lobular eram HER2+, enquanto 47,4% (155 amostras) dos ductal + tipos especiais e 50% (15 amostras) do grupo lobular eram HER2 negativos (p = 0,17), indicando tendência de ambos os grupos em não expressar HER2.

Ao se observar a prevalência dos subtipos histológicos encontrados em seus valores prognósticos e sua condição de

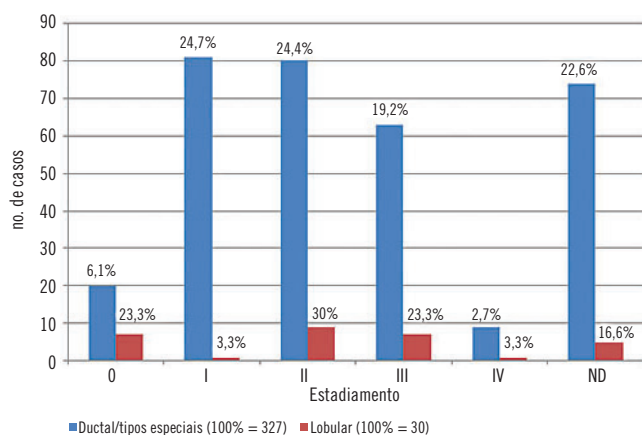


FIGURA 2 – Estadiamento dos carcinomas ductal/tipos especiais e lobular da mama diagnosticados no período 2008-2013

Porcentagem de casos diagnosticados por tipo histológico separados em estádios. ND: não disponível em laudo.

invasão (lesões invasivas e pré-invasivas), podemos notar que existe relação estatisticamente significativa entre as lesões invasivas e os pacientes com idade igual ou maior a 50 anos, predominantemente CLI (p = 0,0356) (Tabela 3). Além disso, é possível observar que o grau histológico para carcinoma ductal CDIS ou CDI mantém um padrão distributivo equilibrado (p = 0,0059). CLI mostrou relação estreita com os tumores de estadiamento II e III/IV (p = 0,037), além de relação de positividade com RE (p = 0,0008) e RP (p = 0,033). Nenhuma histologia foi relacionada com significância com o HER2, apesar do que foi visto na frequência (Tabela 2).

Ressalta-se que a grande quantidade de laudos de carcinomas sem informações anatomopatológicas relevantes (IHQ, tamanho do tumor, descrição linfonodal, grau SBR ou subclassificação histológica) pode ser considerada um fator limitante dos resultados, mas, sobretudo da conduta terapêutica. Todavia, para essas análises, tais amostras foram retiradas da avaliação estatística conforme a variável ausente.

DISCUSSÃO

Frequência dos carcinomas no HC-UFPR de acordo com tipo histológico e invasão tecidual

Os carcinomas dos grupos ductal (CDIS/CDI) + tipos especiais e lobular (CLIS/CLI) corresponderam, respectivamente, a 91,6% e 8,4% do total de casos. Na avaliação isolada do grupo CDI + tipos especiais (307 casos), 71,9% eram CDI/SOE e 9,2%, tipos especiais (inclusos os mistos) (Tabela 1). Ressalta-se que, a partir de 2012, a

TABELA 3 – Relação entre os carcinomas de mama *in situ* e invasores com idade e variáveis anatomopatológicas^{a,b}

Característica do tumor	CDI (n = 221)		CLI (n = 23)		CDIS (n = 20)		CLIS (n = 7)		Tipos especiais (n = 29)	
	n (%)	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p	
Idade										
< 50 anos	78 (35.2)	3 (13)	0.0356*	4 (20)	0.2203	1 (14.2)	0.4264	11 (37.9)	0.8375	
≥ 50 anos	143 (64.7)	20 (86.9)		16 (80)		6 (85.7)		18 (62)		
Estadiamento (UICC/AJCC)										
0	NA	NA		20 (100)		7 (100)		NA		
I	67 (30.3)	1 (4.3)	0.037*	NA	NA	NA	NA	10 (34.4)	0.5862	
II	69 (31.2)	9 (39.1)		NA		NA				
III/IV	55 (24.8)	8 (34.7)		NA		NA				
Não disponível em laudo ^c	30 (13.5)	5 (21.7)		0 (0)		0 (0)		3 (10.3)		
Grau histológico (Nottingham)										
I	52 (23.5)	6 (26)	0.2187	1 (5)	0.0059*	0 (0)	-	8 (27.5)	0.1215	
II	116 (52.4)	14 (60.8)		7 (35)		0 (0)		8 (27.5)		
III	43 (19.4)	1 (4.3)		9 (45)		0 (0)		8 (27.5)		
Não disponível em laudo	10 (4.5)	2 (8.6)		3 (15)		7 (100)		5 (17.2)		
RE										
Negativo	64 (28.9)	0 (0)	0.0008*	3 (15)	> 0.9999	0 (0)	-	11 (37.9)	0.3894	
Positivo	145 (65.6)	22 (95.6)		9 (45)		0 (0)		17 (58.6)		
Não disponível em laudo	12 (5.4)	1 (4.3)		8 (40)		7 (100)		1 (3.4)		
RP										
Negativo	78 (35.2)	3 (13)	0.033*	4 (20)	> 0.9999	0 (0)	-	13 (44.8)	0.4104	
Positivo	130 (58.8)	19 (82.6)		8 (40)		0 (0)		15 (51.7)		
Não disponível em laudo	13 (5.8)	1 (4.3)		8 (40)		7 (100)		1 (3.4)		
Receptor HER2										
Negativo	113 (51.1)	15 (65.2)	0.1737	5 (25)	0.3857	0 (0)	-	19 (65.5)	0.1533	
Positivo	91 (41.1)	6 (26)		7 (35)		0 (0)		8 (27.5)		
Não disponível em laudo	17 (7.6)	2 (8.6)		8 (40)		7 (100)		2 (6.8)		

UICC/AJCC: União Internacional de Controle do Câncer/American Joint Committee on Cancer; RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; HER2: receptor 2 de fator de crescimento epidermal humano; CDI: carcinoma ductal invasivo; CLI: carcinoma lobular invasivo; CDIS: carcinoma ductal *in situ*; CLIS: carcinoma lobular *in situ*; NA: não se aplica; ^aexcluídas as 57 amostras sem subclassificação histológica no laudo, conforme a Tabela 1; ^bp calculado a partir das colunas relacionadas com as respectivas variáveis horizontais, utilizando-se números absolutos e excluindo-se os casos "não disponível em laudo". Calculado utilizando CDI como grupo histológico de referência; ^cestadiamento não disponível em laudo, porém T ≥ 1 (invasores); ^dp estatisticamente significativo (< 0,05).

Organização Mundial da Saúde (OMS) introduziu a classificação "no special type" (NST) como sinônimo para CDI/SOE, de modo que muitos laudos avaliados a partir dessa data já traziam tal atualização sem afetar o objeto desta avaliação⁽⁸⁾. Em todos os anos avaliados, a soma dos carcinomas ductal e tipos especiais representou mais de 90% dos casos (Figura 1). Segundo a literatura, a incidência média dos carcinomas da mama entre as mulheres é de 75%-80% de ductal invasor, 10% de tipos especiais e 10%-15% de lobular^(4, 5, 9). Logo, os casos do HC-UFPR aproximaram-se da estatística usual para os carcinomas CDI e tipos especiais, contudo, mostraram-se diminuídos em relação à média esperada para os carcinomas do grupo lobular. Os diagnósticos de CLI (6,9%), por exemplo, estão muito abaixo do que é descrito na literatura⁽⁴⁾ vão na contramão do aumento da incidência desse tipo de tumor verificada nos últimos 20 anos^(10, 11). A razão desse desvio pode estar vinculada às características biológicas do carcinoma lobular; que, na sua forma *in situ*, é geralmente

um achado incidental durante a biópsia, e na forma invasora, produz poucas alterações mamográficas e clínicas^(5, 7). Portanto, o diagnóstico desse tipo de tumor é mais difícil, o que contribui para a baixa frequência nas estatísticas do HC-UFPR.

Por outro lado, 7,5% dos casos eram pré-invasores (Tabela 1). A literatura destaca que os casos de CDIS, isoladamente, representam cerca de 20%-30% de todos os casos novos de câncer da mama diagnosticados em populações com fácil acesso à mamografia^(6, 9). Entretanto, observou-se no HC-UFPR que os diagnósticos de tumores pré-invasores não chegaram nem perto de representar o valor preconizado internacionalmente para novos casos de malignidade mamária. Reforçando esse achado, verificou-se que as lesões invasoras mostraram relação significativa com pacientes de idade maior ou igual a 50 anos, que deveriam ter a garantia de achados precoces na mamografia (Tabela 3).

Os dados apontam para a ineficiência do sistema de rastreamento de câncer da mama em Curitiba, seja para o diagnóstico seja para o encaminhamento dos casos precoces, principalmente CDIS. Ou ainda sugerem que as minorias dos casos suspeitos para malignidade sejam encaminhadas ao HC-UFPR. Quanto à primeira hipótese, talvez não seja deficiente o rastreamento de câncer da mama da cidade, pelo contrário, sua configuração de *screening* organizado é modelo para o país, por meio do Programa Mulher Curitiba, aplicado na atenção primária⁽¹²⁾. Uma das possibilidades é a não adesão das pacientes ao Programa ou mesmo a existência de dificuldades para implantá-lo corretamente. Já a segunda hipótese levantada também seria plausível, pois o Hospital Erasto Gaertner é referência municipal para tratamento de câncer, sendo natural que receba mais casos que o HC-UFPR. Porém, apenas a questão da quantidade de encaminhamentos parece insuficiente para justificar um índice tão baixo de carcinomas pré-invasores.

Frequência dos carcinomas no HC-UFPR de acordo com o grau histológico

Sabe-se que o grau histológico do tumor está diretamente relacionado com a quantidade de alterações moleculares aberrantes da célula, a frequência de metástases em linfonodos, a recorrência da doença e o óbito, sendo um importante fator prognóstico. Sugere-se, inclusive, uma divisão dos tumores da mama em classes de baixo (neoplasia lobular e CDIS não comedocarcinoma/CDI grau 1) e alto grau (comedocarcinoma e CDI grau 3), pois, geneticamente, esses grupos são muito distintos. Dessa maneira, o grau histológico é muito relevante para o câncer da mama^(3,4,6).

No HC-UFPR, observou-se que os carcinomas ductal ou de tipos especiais apresentaram casos em todos os graus de Nottingham, com frequências equivalentes nos extremos da escala e concentrando a maioria dos diagnósticos no intervalo intermediário/grau 2 (43,7% dos casos) (Tabela 2). Pode-se inferir que os CDI são os responsáveis pelo predomínio dos casos em grau 2, uma vez que os tipos especiais tendem a ser mais homogêneos, com exceção do medular, que se apresenta frequentemente em alto grau. Tal achado reforça os dados da literatura, os quais demonstram que os carcinomas do grupo ductal apresentam grande heterogeneidade^(3, 4, 6). Por outro lado, os casos de neoplasia lobular da mama demonstraram que os CLIS/CLI são essencialmente de baixo grau e pouco agressivos, visto que a percentagem de casos grau 3 (3,3% das amostras lobular) foi pouco significativa quando comparada com a quantidade de casos grau 1 e 2, sendo 20% e 46,6% das amostras do grupo lobular, respectivamente^(3,4).

Apesar dessas observações e tendências, a relação histologia-grau SBR/Nottingham não obteve relevância estatística ($p = 0,0986$), e apenas a correlação do grau entre CDIS e CDI teve p significativo ($p = 0,0059$) (Tabelas 2 e 3).

Estadiamento dos carcinomas da mama diagnosticados no HC-UFPR

Para os casos avaliados, os estadiamentos encontrados (Tabela 2) apresentaram controvérsias com a literatura recente. O número de diagnósticos de carcinomas em estadio 0/*in situ* está abaixo do esperado^(6, 9), estando em último lugar na frequência de diagnósticos do grupo ductal e em penúltimo lugar para os carcinomas do grupo lobular. No caso do CLIS, isso é esperado⁽⁵⁾, mas para os CDIS, está longe de ser o ideal^(6, 9). Ainda que o sistema de rastreamento tenha falhado ao diagnosticar CDIS, ele certamente teve o mérito ao aumentar o número de diagnósticos de CDI precoces ou dos carcinomas de tipo especial, os quais podem ter prognóstico relativamente bom⁽⁷⁾. Isso fica evidente quando observamos que os casos ductal + tipos especiais nos estadios I ou II foram os mais frequentes no HC-UFPR (49,2% da amostra CDIS/CDI + especiais). Contudo, ainda estamos aquém do que é visto em países desenvolvidos, nos quais os diagnósticos de CDIS são mais comuns e a incidência de CDI tende a queda e estabilização^(5, 10, 11).

Entretanto, mesmo com o exame mamográfico, é fácil compreender por que o carcinoma lobular aparece no HC-UFPR como casos mais avançados, sendo 30% estadio II e 26,6% estadio III ou IV (Figura 2). Apesar da menor agressividade histológica desse tumor, suas características biológicas singulares dificultam o diagnóstico⁽⁵⁾. O estadio I foi menos frequente entre os do tipo lobular (3,3%) do que os incidentais casos de CLIS (23,3%). Os CLI também mostraram relação significativa com tumores de estadiamento II e III/IV ($p = 0,037$) (Tabela 3). A literatura reafirma esse perfil, indicando que carcinomas lobular e ductolobular tendem a ser diagnosticados em estadios mais avançados (III e IV), com tamanho tumoral maior que 5 centímetros e linfonodo positivo⁽⁵⁾. No caso de metástases, esse tumor também contrasta com o CDI, pois possui maior frequência no trato gastrointestinal, no peritônio, no retroperitônio, nos ovários e nas meninges^(3, 4, 7).

Logo, na análise histologia-estadiamento, houve relevância estatística ($p = 0,001$), o que demonstra as diferenças inerentes ao momento do diagnóstico de ambos os tipos de tumor (Tabela 2), reforçando esse achado para as neoplasias do grupo lobular (Tabela 3).

Perfil imuno-histoquímico dos carcinomas da mama diagnosticados no HC-UFPR

Os carcinomas do grupo lobular tendem a ter baixo grau de agressividade e proporções elevadas de positividade para receptores hormonais (~ 70%-80%), independentemente do estadiamento^(3-5, 7). Em contrapartida, os carcinomas do grupo ductal são mais heterogêneos, tanto em perfil imuno-histoquímico quanto em agressividade, sendo a positividade geral para RE e RP um pouco menor nesse grupo, com maior variação nos intervalos de expressão (~ 60%-70% são RE+ e 33%-70%, RP+)^(5, 13, 14). Além disso, entre todos os carcinomas da mama, cerca de 15% a 30% apresentaram superexpressão de HER2, fator que indica alto grau histológico e pior prognóstico^(3, 4, 7, 15), sendo raros os casos de neoplasia lobular com HER2+⁽¹³⁾. A crescente disponibilidade das terapias hormonais e do valor prognóstico dos receptores ressalta a importância de se conhecer a IHQ dos tumores da mama⁽¹⁶⁾.

Para os casos dos carcinomas ductal + tipos especiais, a percentagem de expressão de receptores hormonais está próxima à esperada (59,9% RE+ e 53,2% RP+), se notado que os CDI são majoritários e os tipos especiais pouco interferem na frequência encontrada (Tabela 2). Já a expressão de HER2 aparece elevada (37,6% HER2+), apesar de a maioria dos CDI ser de grau intermediário (Tabelas 2 e 3). Esse fato pode ser explicado: 1. pela elevada quantidade de casos sem laudo disponível para HER2 (49 amostras), o que pode ter encoberto diversos casos de tumores HER2 negativos; 2. pela inclusão de IHQ 2+ como positivo em HER2; 3. pela prevalência de maior número de casos de carcinoma ductal com biologia agressiva no HC-UFPR.

Para os carcinomas do grupo lobular, a expressão dos receptores hormonais correspondeu à prevista pela literatura (73,3% RE+, 63,3% RP+), reforçando o baixo grau histológico desse tipo de tumor e sua alta relação com receptores hormonais. Contudo, 20% dos casos (seis amostras) eram HER2+, valor que chama a atenção pelo fato de esse marcador ser raro nessa

histologia⁽¹³⁾. Novamente isso pode ser justificado pelo critério da IHQ ou pode representar tendência de agressividade para os casos descritos. Apesar desse achado, não se observou relação significativa de HER2 com nenhuma histologia (Tabela 3).

Por fim, RE e RP apresentaram relevância estatística quando relacionados com as histologias ($p < 0,001$ e $p = 0,0207$, respectivamente) (Tabela 3), demonstrando que os carcinomas do grupo lobular tendem a mantê-los com maior frequência ao longo da progressão tumoral. Já a expressão de HER2, quando relacionada com as histologias, não obteve relevância estatística, ainda que a literatura espere a tendência do grupo lobular não o expressar (Tabelas 2 e 3).

CONCLUSÃO

Este levantamento epidemiológico constatou que os carcinomas ductal e lobular da mama diagnosticados no HC-UFPR entre os anos de 2008 e 2013, em geral, apresentaram um perfil semelhante ao exposto pela literatura, com algumas peculiaridades inerentes ao serviço local.

Entre os dados que contrastaram com a literatura, citam-se a baixa percentagem de diagnósticos em estadios 0 e de carcinoma lobular invasor, bem como a elevada percentagem de carcinomas ductal + tipos especiais e lobular HER2 positivos.

Achados condizentes com outros estudos incluíram maior número de casos grau 2 de Nottingham nas histologias avaliadas e raros casos grau 3 na neoplasia lobular. Apontam-se, ainda, a predominância do diagnóstico no estadios II (UICC/AJCC) em ambos os grupos e a significativa tendência da neoplasia lobular em manter os receptores RE e RP ao longo do processo de carcinogênese.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan; 66(1): 7-30. PubMed PMID: 26742998.
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>. [acesso em: 26 abril 2016].

3. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010 Aug; 57(2): 171-92. PubMed PMID: 20500230.
4. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *Breast J*. 2007 Mar-Apr; 13(2): 172-9. PubMed PMID: 17319859.

5. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005 Oct 31; 93(9): 1046-52. PubMed PMID: 16175185.
6. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*. 2004 Apr 1; 350(14): 1430-41. PubMed PMID: 15070793.
7. Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, et al. *Rotinas em mastologia*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
8. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. *WHO classification of tumours of the breast*. Lyon: IARC; 2012.
9. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010; 2010(41): 134-8. PubMed PMID: 20956817.
10. Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Apr; 14(4): 1008-11. PubMed PMID: 15824180.
11. Li CI, Anderson BO, Porter P, Holt SK, Daling JR, Moe RE. Changing incidence of invasive lobular breast carcinoma among older women. *Cancer*. 2000 Jun 1; 88(11): 2561-9. PubMed PMID: 10861434.
12. Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Rastreamento organizado do câncer de mama: a experiência de Curitiba e a parceria com o Instituto Nacional de Câncer*. Rio de Janeiro: INCA; 2011. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Rastreamento_organizado_do_cancer_de_mama.PDF [acesso em: 2 mai 2016].
13. Zhao H, Langerød A, Ji Y, Nowels KW, et al. Different gene expression patterns in invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Mol Biol Cell*. 2004 Jun; 15(6): 2523-36. PubMed PMID: 15034139.
14. Allemani C, Sant M, Berrino F, et al. Prognostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer – a population-based study. *Br J Cancer*. 2004 Oct 4; 91(7): 1263-8. PubMed PMID: 15365566.
15. Weigelt B, Peterse JL, Van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*. 2005 Aug; 5(8): 591-602.
16. Manica GC, Ribeiro CF, Oliveira MA, et al. Down regulation of ADAM33 as a predictive biomarker of aggressive breast cancer. *Sci Rep*. 2017 Mar 15; 7: 44414. PMID: 28294120.

AUTOR CORRESPONDENTE

Giseli Klassen  0000-0001-5336-6178
e-mail: giseli@ufpr.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.