



JULIANA PINHO ESPINOLA

**CONCORDÂNCIA ENTRE ESTADIAMENTO CLÍNICO
E ESTADIAMENTO PATOLÓGICO EM FUNÇÃO DOS
DIFERENTES SUBTIPOS MOLECULARES DE
CÂNCER DE MAMA**

***CONCORDANCE BETWEEN CLINICAL AND
PATHOLOGICAL STAGING ACCORDING TO
INTRINSIC CLINICO-PATHOLOGIC SURROGATE
SUBTYPES OF BREAST CANCER***

**CAMPINAS
2015**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

JULIANA PINHO ESPINOLA

**CONCORDÂNCIA ENTRE ESTADIAMENTO CLÍNICO
E ESTADIAMENTO PATOLÓGICO EM FUNÇÃO DOS
DIFERENTES SUBTIPOS MOLECULARES DE
CÂNCER DE MAMA**

**CONCORDANCE BETWEEN CLINICAL AND
PATHOLOGICAL STAGING ACCORDING TO
INTRINSIC CLINICO-PATHOLOGIC SURROGATE
SUBTYPES OF BREAST CANCER**

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração em Oncologia Ginecológica e Mamária.

Dissertation submitted to the Programme of Obstetrics and Gynecology of the Unicamp's Faculdade de Ciências Médicas for obtaining the title of MD in Health Sciences in the concentration area of Gynecologic Oncology and Mammary.

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIS OTÁVIO ZANATTA SARIAN

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELA ALUNA JULIANA PINHO ESPINOLA
E ORIENTADA PELO PROF. DR. LUIS OTÁVIO ZANATTA SARIAN**

Assinatura do Orientador

**CAMPINAS
2015**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Es65c Espinola, Juliana Pinho, 1982-
Concordância entre estancamento clínico e estancamento patológico em
função dos diferentes subtipos moleculares de câncer de mama / Juliana Pinho
Espinola. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Luis Otavio Zanatta Sarian.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Neoplasias da mama. 2. Estadiamento de neoplasias. 3. Mamografia. I.
Sarian, Luis Otavio Zanatta, 1974-. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Concordance between clinical and pathological staging according to
intrinsic clinics-pathologic surrogate subtype of breast cancer

Palavras-chave em inglês:

Breast neoplasms

Neoplasm staging

Mammography

Área de concentração: Oncologia Ginecológica e Mamária

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Luis Otavio Zanatta Sarian [Orientador]

Renato Zocchio Torresan

Gilberto Uemura

Data de defesa: 03-08-2015

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Diagramação e Revisão: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA
JULIANA PINHO ESPINOLA

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIS OTÁVIO ZANATTA SARIAN

MEMBROS:

1.

2.

3.

**Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 03 / 08 / 2015

RESUMO

Introdução: O estadiamento do câncer de mama envolve a avaliação adequada da extensão local e distante da doença, e deve ser feito de maneira precisa, a fim de levar a um correto diagnóstico e indicação de terapia adequada. Os tumores são classificados de acordo com o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, tanto clínica quanto patologicamente, não sendo levadas em consideração as características moleculares. Ainda não se sabe como a avaliação das características dos pacientes e seus tumores pode limitar a avaliação correta do estadiamento clínico do câncer de mama. Neste estudo, foram examinados fatores que podem, em teoria, ser associadas a uma discrepância entre o estadiamento clínico e patológico dos tumores de mama em mulheres virgens de tratamento.

Objetivo: Avaliar a concordância entre os estadiamentos clínico e patológico do câncer de mama em função das características clínicas e moleculares das pacientes. **Sujeitos e métodos:** Estudo de corte transversal, sendo coletados dados clínicos, epidemiológicos e anatomopatológico de 226 pacientes operadas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti Hospital – CAISM-UNICAMP, de janeiro de 2008 a setembro de 2010. Foram incluídas mulheres submetidas a tratamento cirúrgico primário de câncer de mama, com carcinoma ductal invasivo ou carcinoma lobular invasivo. Foram excluídas da análise pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante, metastáticas ou já tratadas para câncer de mama anteriormente. **Resultados:** As pacientes que foram

subestadiadas eram mais jovens (idade ao diagnóstico = 52,2 anos; $p < 0,01$) e sintomáticas ao diagnóstico ($p = 0,04$) em relação às pacientes corretamente estadiadas ou superestadiadas. O subtipo clinico-patológico, *status* menopausal, paridade, história prévia de câncer de mama, a terapia hormonal e o tipo histológico (se ductal ou não-ductal) não foram associados com a diferença no estadiamento clinico e patológico. Este estudo detectou que as mulheres com menos de 57 anos de idade foram clinicamente subestadiadas principalmente devido à subestimação do T ($p < 0,001$), assim como as mulheres na pré-menopausa ($p < 0,01$). Por outro lado, as pacientes cujo diagnóstico foi realizado por queixa clínica, e não rastreamento, foram clinicamente subestadiadas devido à subestimação do N ($p < 0,001$). **Conclusão:** O estudo mostra que o subtipo clinico-patológico não está associado a diferenças de estadiamento, enquanto mulheres mais jovens - e que tiveram seu diagnóstico por queixa clínica e não por rastreamento -, tendem a ter seus tumores mais frequentemente subestadiados.

Palavras-chave: Câncer de mama. Estadiamento do câncer. Mamografia.

ABSTRACT

Background: The staging of breast cancer involves the proper assessment of local and distant extent of disease, and should be done accurately in order to lead to a correct diagnosis and indication of appropriate therapy. Tumors are classified according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC), both clinically and pathologically, not taking into account molecular characteristics. It is unclear how the evaluation of patient characteristics and their tumors may limit the correct evaluation of the clinical stage of breast cancer. In this study, we examined factors that can, in theory, be associated with a discrepancy between clinical and pathological staging of breast tumors in women undergoing surgery. **Objective:** To evaluate the concordance between clinical and pathological staging of breast cancer on the basis of clinical and molecular features. **Subjects and Methods:** This was a cross-sectional study developed at Women`s Hospital Prof. Dr. Jose Aristodemo Pinotti – UNICAMP, from January 2008 to September 2010. We included 226 women undergoing primary surgical treatment for breast cancer, whose histological samples could provide material for the accurate diagnosis of cancer and its staging. Patients undergoing neoadjuvant chemotherapy, with metastasis or treated previously for breast cancer were excluded from the analysis. **Results:** The understaged patients were younger (age at diagnosis = 52.2 years; $p < 0.01$) and symptomatic at diagnosis ($p = 0.04$) compared with correctly staged or overstaged patients. The clinical-pathological surrogates subtype, menopausal

status, parity, previous history of breast cancer, hormone therapy and histology (if ductal or non-ductal) were not associated with a difference in clinical and pathological staging. We found that women under 57 years of age were clinically understaged mainly due to underestimation of T ($p < 0.001$) as well as women in pre-menopause ($p < 0.01$). On the other hand, patients whose diagnosis was made by clinical complaints, and not by screening, were clinically understaged due to underestimation of N ($p < 0.001$). **Conclusion:** The study shows that clinical-pathological surrogates subtypes were not associated with understaging, whereas younger women, and who had their diagnosis by clinical complaints and not by screening, tend to have their tumors more often understaged.

Keywords: Breast cancer. Cancer staging. Mammography

SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT	ix
SUMÁRIO.....	xi
DEDICATÓRIA.....	xiii
AGRADECIMENTOS	xv
SIGLAS E ABREVIATURAS	xix
INTRODUÇÃO GERAL	1
OBJETIVOS	9
Objetivo Geral.....	9
Objetivos Específicos	9
SUJEITO E MÉTODOS.....	11
Desenho do estudo.....	11
Coleta de dados.....	12
Análise de dados	13
CAPÍTULO	15
CONCLUSÃO GERAL	35
REFERÊNCIAS.....	37
ANEXOS	43
Anexo 1 - Ficha de coleta de dados	43
Anexo 2 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (UNICAMP).....	45

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho...

Ao meu esposo Leandro, pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida, por estimular que eu busque sempre o melhor de mim em tudo que faço. Por estar sempre presente, por ser meu amigo, confidente e por ser a família que escolhi constituir. Sem você, nenhuma conquista valeria a pena.

Aos meus pais, Denise e Heitor, que insistentemente me ensinaram a importância da família e me mostraram o caminho da perseverança.

Em especial ao meu pai Heitor - cujo corpo físico está presente na minha vida, mas sua mente há muito me deixou -, pelos seus ensinamentos e sua confiança em mim. Sei que teria muito orgulho em compartilhar a vitória de mais esta etapa comigo! Você pode não saber que sou sua filha, ou o que essa conquista significa para mim, mas eu jamais esquecerei que devo a você por ser quem sou, e que este triunfo é tanto seu quanto meu.

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

É com muita alegria que expresso aqui o mais profundo agradecimento a todos que tornaram possível a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Luis Otávio Zanatta Sarian, orientador desta dissertação, pelo apoio, incentivo e disponibilidade demonstrados em todas as fases que levaram à realização deste trabalho.

Gostaria ainda de agradecer:

À Profa. Dra. Katia Piton Serra, pela cooperação na aquisição dos dados para a formulação deste trabalho;

À Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain, ao Prof. Dr. Paulo César Giraldo, ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, e ao Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes, pelos ensinamentos durante o curso de pós-graduação;

Aos membros da minha banca de qualificação do mestrado - Prof. Dr. Cássio Cardoso Filho e Prof. Dr. Renato Zocchio Torresan -, que me prestigiaram com a sua presença e seu olhar crítico sobre esta dissertação, oferecendo-me a possibilidade de aprimoramento;

Ao Departamento de Tocoginecologia, em especial à divisão de Oncologia Ginecológica e Mastologia, pela possibilidade de elaboração desta dissertação e condução deste estudo.

À Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, responsável pela minha formação como Médica, e ao Caism, hospital responsável pela minha especialização como Tocoginecologista e Mastologista.

**“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém
ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.” (Arthur Schopenhauer)**

SIGLAS E ABREVIATURAS

- ACOSOG** – *American College of Surgeons Oncology Group*
- AJCC** – *Staging System of the American Joint Committee on Cancer*
- CAISM** – Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti -
Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
- CBE** – *clinical breast examination*
- CI95%** – *95% confidence interval*
- CC** – incidência crânio-caudal da mamografia
- DNA** – Ácido dextrorribonucléico
- EORTC** – *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
- ER** – *estrogen receptor*
- EUA** – Estados Unidos da América
- HC** – Hospital das Clínicas
- Her 2** – *Human epidermal growth factor receptor 2*
- ICC** – *Intraclass correlation coefficient*
- INCA** – Instituto Nacional do Câncer
- Ki67** – Proteína associada ao índice de proliferação celular
- MLO** – Incidência Médio-Lateral Oblíqua na Mamografia
- MS** – Ministério da Saúde
- NSABP** – *National Surgical Adjuvant Breast Project*
- PR** – *progesterone receptor*

RE – Receptor de estrogênio

RP – Receptor de progesterona

TN – Triplo-negativo

TNM – Estadiamento tumoral segundo AJCC

INTRODUÇÃO GERAL

O câncer de mama é a neoplasia com maior incidência entre as mulheres, com taxas de 21% a 30% dos casos novos, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, com uma estimativa de incidência de 57 mil casos para o ano de 2014 no Brasil, segundo o INCA (1), e com estimativas de 19,3 a 89,7 casos a cada 100.000 mulheres ao redor do mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (2).

A origem do câncer de mama é incerta, e existem relatos desde as antigas civilizações a respeito da doença, sendo os tratamentos descritos sempre locais e agressivos, envolvendo a extirpação radical da mama (3). Após a descrição da mastectomia radical, por Halsted em 1894 (4), e especialmente após a Segunda Guerra Mundial, houve uma busca pelo conhecimento de tratamentos menos mutiladores e igualmente eficazes no controle da doença (5,6). Estas novas modalidades cirúrgicas, aliadas ao desenvolvimento de terapias adjuvantes, como radioterapia e quimioterapia, e mais recentemente com as terapias moleculares alvo, permitiram uma evolução no tratamento do câncer de mama especialmente na segunda metade do século XX (3).

Há pouco mais de uma década, pesquisadores avaliaram a heterogeneidade do câncer de mama, comparando e agrupando os tumores através de marcadores moleculares específicos. Como o estadiamento tumoral clássico - baseado na morfologia e no TNM *do American Joint Comitee on Cancer*

(AJCC) (Quadro 1) (7) tanto clínica quanto patologicamente -, não leva em consideração as características moleculares que poderiam ser relevantes para a melhor caracterização dos tumores e definição do prognóstico, foi proposta a classificação em subtipo molecular(8).

O padrão de expressão gênica avaliado por Charles Perou evidenciou que apesar dos fenótipos moleculares observados em seu estudo demonstrarem uma diversidade imensa, seria possível agrupar tumores que possivelmente estariam relacionados a diferentes características moleculares da biologia do epitélio mamário em: tumores luminais, que expressavam receptor de estrógeno (RE), basais; tumores com superexpressão do oncogene Erb- B2 e mama normal (8,9). Outros estudos realizaram uma classificação dos carcinomas de mama baseado nas variações de padrão de expressão de genes derivados de *microarrays* de DNA, e correlacionaram esta variação de padrão à evolução clínica dos tumores (10-13).

Entretanto, como a realização dos *microarrays* apresenta alto custo, inviabilizando sua utilização em larga escala, Cheang et al. (14) publicaram um estudo que comparou a realização da expressão gênica dos tumores com a de marcadores imuno-histoquímicos, a fim de identificar uma correlação que pudesse distinguir os tumores de pior e melhor prognóstico, para, desta forma, tornar esta avaliação uma rotina na prática clínica, utilizando o uso de receptor de progesterona (RP) e do Ki67 para distinguir os tumores luminais A de luminais B (14-16).

Os subtipos classificados através de critérios clínicos e patológicos são equivalentes à classificação molecular, representando uma aproximação

conveniente (14,17). Esses subtipos diferenciam-se com relação às características clínicas, à resposta aos diversos tratamentos, risco de recidiva, presença de metástase a distância, sítios preferenciais de metástases, sobrevida global, entre outros fatores (8,10,18). Foi durante a *13th St Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel*, em 2013, que foi realizada a classificação em Luminal A, Luminal B, Her2 superexpresso, *basal-like* ou normal, conforme imuno-histoquímica para a determinação dos subtipos clínico-patológicos, com o intuito de padronizar estratégias terapêuticas em função desta classificação (19)(Quadro 2). Nessa conferência foram discutidos o uso do receptor de estrogênio (RE), presença de receptor de progesterona (RP), aumento na expressão de uma proteína de membrana celular - chamada Cerb B2 -, e a expressão de uma proteína chamada Ki67 - associada à proliferação celular -, além de ser discutido o valor de corte desses marcadores a ser utilizados (17,20-23).

O novo consenso de *St. Gallen 2013* estabeleceu o valor de corte do Ki 67 maior ou igual a 14% como alto, e menor do que 14% como baixo. Foi estabelecido também que, na ausência da informação sobre o Ki67, o valor do RP poderá ser usado para distinguir os subtipos Luminal A e Luminal B, sendo definido o valor de corte maior ou igual a 20% como Luminal A, e menor do que 20% como Luminal B (19). Desta forma, tem-se que a classificação entre os subtipos moleculares é feita da seguinte maneira: o subtipo Luminal A é caracterizado como tumor de mama com presença de expressão de receptor de estrógeno (RE) e receptor de progesterona (RP), baixa expressão do Ki 67 (<14%), sem Cerb-B2 superexpresso.

O subtipo Luminal B pode ser definido de duas maneiras diversas, uma delas apresentando expressão de RE e/ ou RP (<20%) com alta expressão do Ki67 e Cerb B2 negativo (Luminal B- Her2 negativo) e outra com baixa expressão Ki67, com Cerb B2 superexpresso (Luminal B-Her2 positivo).

O subtipo HER2 apresenta Cerb B2 superexpresso, com alta expressão Ki67, com RE e RP negativos.

O subtipo *Basal-like* não expressa RE e RP, não apresenta Cerb B2 superexpresso, e apresenta alto índice de proliferação celular (Ki67), sendo usualmente chamado de triplo negativo. Porém, para ser considerado *Basal-like*, além de ser triplo negativo (TN), deve expressar citoqueratinas de alto peso molecular, como a CK5/6, CK8/18, vimentina e EGFR(24).

O estadiamento clínico do câncer de mama envolve a avaliação adequada da extensão local e distante da doença, e deve ser feito de maneira precisa, a fim de levar a um correto diagnóstico, pois isso determinará a indicação de terapia, seja com quimioterapia neoadjuvante nos casos de tumores localmente avançados, seja com cirurgia primária, conservadora ou radical. Sabe-se também que pode existir uma diferença entre o estadiamento clínico, realizado na consulta inicial, e o estadiamento patológico, observado após a ressecção cirúrgica primária, quando comparados os achados do anatomopatológico com a suspeita clínica inicial. Tem-se, por exemplo, a realização da biópsia do linfonodo-sentinela, que é realizada quando não há suspeita de comprometimento tumoral na avaliação clínica da axila, porém o achado intraoperatório de linfonodos com macrometástases pode alterar o tratamento proposto inicialmente (25).

Apesar de ser um tema constantemente debatido, após o resultado de estudos consistentes que avaliam se há ou não necessidade de abordagem cirúrgica complementar em pacientes com acometimento neoplásico na axila, a informação sobre o *status* axilar é fundamental para o direcionamento terapêutico, podendo ser proposta radioterapia axilar, seguimento ou esvaziamento axilar (26-28).

Alguns dados da literatura também evidenciam uma ligação correlação entre a cirurgia realizada e os subtipos tumorais, por exemplo correlacionando subtipos mais favoráveis - como o luminal A - à realização de cirurgias conservadoras, e à relação de tumores de pior prognóstico, como os TN com uma maior taxa de tumor residual após a realização de cirurgias conservadoras, ou uma recidiva mais precoce, podendo-se depreender que estes tumores podem estar sendo subestimados na avaliação clínica inicial (29-32). O estadiamento clínico preconizado pela AJCC (Quadro 1) não considera as características biológicas e moleculares, sendo observado que pacientes com tumores localmente avançados nesta classificação podem apresentar uma boa evolução e, em contrapartida, tumores de estágio inicial que evoluem precocemente com recidivas e metástases (20).

Na era da medicina de precisão, o estadiamento clínico deve ser rigoroso, a fim de evitar o tratamento inadequado. Por exemplo, os dados dos mais recentes ensaios clínicos das famílias ACOSOG e NSABP, bem como o EORTC AMAROS, vêm permitindo definir abordagens mais conservadoras para as mulheres com câncer de mama inicial (26-28). Entretanto, para a paciente estar apta a participar de protocolos de pesquisa desses novos tratamentos, ela deve possuir um

estadiamento clínico confirmado pelo patológico que garanta algumas prerrogativas como, por exemplo, no ACOSOG Z0011, em que deve possuir apenas 1 a 2 linfonodos axilares comprometidos, ou como o EORTC-AMAROS, que na sua publicação original do desenho do estudo permitia incluir apenas tumores de até 3 cm (33), e na sua publicação de resultados permitiu a inclusão de pacientes com tumores de até 5 cm (T2) (28). É correto afirmar, porém, que os tratamentos conservadores recentemente propostos podem não ser seguros e efetivos em mulheres cujos tumores foram subestadiados na avaliação clínica pré-tratamento, visto que foram excluídas mulheres com tumores mais avançados do que o proposto em cada estudo (26-28,33).

O estadiamento clínico do câncer de mama depende do exame físico realizado e da avaliação radiológica da mama (34), e deve ser realizado após a descoberta do câncer de mama com amostra histológica. Espera-se um melhor prognóstico nos tumores diagnosticados a partir do rastreamento, ainda na fase pré-clínica, se comparados com tumores detectados por exame clínico das mamas, por tratar-se de tumores iniciais, tendo sido observada uma redução na mortalidade em diversos estudos, sendo apenas questionável a idade de início do rastreamento (35).

Outro fator que poderia ser relevante para o correto estadiamento das mulheres com câncer de mama é a idade, pois mulheres mais jovens podem não se beneficiar tanto do rastreamento com mamografia, visto que possuem tumores de crescimento rápido, e que, portanto, podem ter tumores muito pequenos para serem vistos na mamografia de rastreamento. Porém, o tumor pode se tornar clinicamente palpável ou pode apresentar-se em estágio muito mais avançado em

rastreamento posterior (36,37). As mulheres mais jovens estão sujeitas a protocolos específicos de rastreamento, de acordo com seu risco em desenvolver câncer de mama, assim como possuem protocolos de tratamento direcionados às características dos tumores que apresentam (38).

Ainda não se sabe como a avaliação das características clínicas (por exemplo, idade, estado menopausal, índice de massa corpórea) das pacientes e seus tumores (em especial, tipo histológico, subtipo molecular, grau tumoral), podem limitar a avaliação pré-cirúrgica correta do estadiamento clínico do câncer de mama. Neste estudo, foram examinados fatores que podem, em teoria, ser associados a uma discrepância entre os estadiamentos clínico e patológico dos tumores de mama em mulheres ainda não tratadas.

Devido à grande heterogeneidade dos diferentes subtipos moleculares de câncer de mama, e às características próprias de cada grupo, entende-se que pode haver uma diversidade, tanto na apresentação clínica quanto radiológica e anatomopatológica entre estes grupos. Esta é uma informação importante para compreender se a forma de avaliação clínica inicial, o diagnóstico através dos exames complementares e tratamento cirúrgico realizados estão sendo adequados, ou se está havendo uma subestimação ou ainda superestimação do tumor, dependendo das suas características moleculares. Não está claro se existe associação entre o subtipo molecular do tumor e a probabilidade de ser incorretamente estadiado. Erros de estadiamento podem ser responsáveis pela indicação de cirurgias inadequadas. Em casos de subestadiamento, pode haver necessidade de reabordagem cirúrgica em pacientes com tumores clinicamente menores do que se mostraram ao exame anatomopatológico pós-operatório. A

superestimação por sua vez, ocorre quando um tumor é avaliado como mais avançado ao exame clínico, quando comparado ao resultado anatomopatológico, ocasionando a realização de cirurgias de maior porte, geralmente mais extensas do que seria necessário. A avaliação inicial e o estadiamento clínico são os responsáveis pela indicação do tipo de cirurgia a ser realizada. A informação sobre a biologia molecular dos tumores poderia influenciar no tipo de cirurgia a ser indicado, caso a classificação molecular interfira na correlação entre os estadiamentos clínico e patológico no câncer de mama.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a concordância entre os estadiamentos clínico e patológico do câncer de mama em função das características clínicas das pacientes e moleculares dos tumores.

Objetivos Específicos

- 1) Estadiar os tumores clínica e patologicamente, de acordo com o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), e definir seus subtipos clínico-patológicos de acordo com o consenso de *St. Gallen 2013*;
- 2) Comparar as diferenças entre os estadiamentos clínico e patológico, em função das características clínicas das mulheres, forma de apresentação do tumor (clínica ou subclínica) e do subtipo clínico-patológico.

SUJEITO E MÉTODOS

Desenho do estudo

Este é um estudo de corte transversal, no qual foi realizada uma análise secundária dos dados coletados entre janeiro de 2008 e setembro de 2010, de pacientes operadas no Hospital da Mulher Professor Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM - Unicamp.

Foram revisados os prontuários de 365 pacientes, e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas 226 pacientes para esta análise. Os critérios de inclusão foram: 1) Mulheres submetidas a tratamento cirúrgico primário para câncer de mama; 2) carcinoma ductal invasivo ou carcinoma lobular invasivo; 3) informações precisas dos prontuários; 4) amostras histológicas com imuno-histoquímica, que poderiam fornecer material para o diagnóstico preciso e seguro de câncer e seu estágio. Os critérios de exclusão foram: 1) Pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante; 2) pacientes com câncer de mama metastático; 3) outros tipos histológicos de neoplasia de mama; 4) pacientes já tratadas para câncer de mama antes da entrada no estudo.

Coleta de dados

Neste estudo, as informações sobre a epidemiologia, estadiamentos clínico e patológico, assim como tratamento cirúrgico realizado nestas pacientes foram revisados e anotados em um formulário específico para esta análise. A revisão dos prontuários médicos foi realizada apenas pela pesquisadora principal, reduzindo o potencial de viés de interpretação das informações contidas nos prontuários. A ficha de coleta dos dados foi utilizada inicialmente na avaliação de 20 prontuários, e as informações foram inseridas no banco de dados pré-existente, o que permitiu o ajuste, tanto da ficha de coleta - de acordo com as informações que poderiam ser abstraídas dos registros - quanto do banco de dados, que foi formatado a fim de conter todas as informações pertinentes a este estudo.

Os dados obtidos dos prontuários foram inseridos em um banco de dados previamente existente, com o objetivo de padronizar o estadiamento de acordo com a sétima edição do *American Joint Comitee on Cancer (AJCC)*.

As informações sobre o estadiamento clínico foram obtidas a partir da consulta inicial que a paciente realizou, após o diagnóstico histológico ter sido confirmado. As consultas na instituição do estudo são invariavelmente realizadas por um médico especialista (mastologista), responsável pela anotação dos dados no prontuário médico, bem como pela indicação cirúrgica, e o estadiamento da doença segue protocolos bem estabelecidos (AJCC). O exame complementar utilizado para avaliação da extensão local da mama, assim como da mama contralateral, é a mamografia digital em duas incidências: crânio-caudal (CC) e médio-lateral oblíqua (MLO). A realização da ultrassonografia mamária é um

método adicional O acometimento linfonodal é avaliado pelo exame clínico das axilas, não sendo realizado exame de imagem complementar específico para este fim. A pesquisadora revisou todos os laudos de anatomopatológico, a fim de confirmar se o estadiamento patológico registrado no prontuário estava correto. Os casos incluídos neste estudo foram submetidos à avaliação da expressão de receptores de estrógeno e progesterona, bem como HER2 e Ki67, em microarranjos de tecido elaborados para propósitos exclusivamente de pesquisas. Os microarranjos, bem como a realização das reações de imuno-histoquímica e leitura das colorações, foram realizadas no Laboratório de Patologia Experimental do CAISM em estudos anteriores, e essas informações foram incorporadas ao banco de dados, e as pacientes foram reclassificadas de acordo com o consenso de *Saint Gallen 2013*.

Análise de dados

Os dados foram analisados utilizando-se o pacote estatístico R para microcomputadores (R Development Core Team, 2014). O nível de significância foi de 5% ($p \leq 0,05$ e intervalo de confiança de 95%). A análise bivariada preliminar consistiu no cálculo do valor Kappa, de acordo com os estadiamentos clínico e patológico. Os casos foram classificados pela pesquisadora como: *subestadiados*, quando o estadiamento clínico foi menor do que o patológico; *corretamente estadiados*, quando o estadiamento clínico foi equivalente ao patológico; e *superestadiados*, quando o estadiamento clínico foi maior do que o estadiamento patológico. Um modelo de regressão logística foi ajustado para

determinar possíveis associações entre a concordância do estadiamento clínico com o estadiamento patológico e características clínicas e patológicas dos tumores.

CAPÍTULO

  Springer

Main Menu / Author Dashboard / **Submission Confirmation**

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Annals of Surgical Oncology*.

Manuscript ID:	ASO-2015-06-1063
Title:	The molecular subtype of breast cancer is not associated with clinical under- or overstaging of breast cancer
Authors:	Espinola, Juliana Serra, Katia Rodrigues-Peres, Raquel Derchain, Sophie Sarian, Luis Otávio
Date Submitted:	03-Jun-2015

 Print  Return to Dashboard

SCHOLARONE™

 THOMSON REUTERS™

Title: The molecular subtype of breast cancer is not associated with clinical under- or overstaging of breast cancer

Authors:

Juliana Pinho Espinola

Raquel Mary Rodrigues Peres

Kátia Piton Serra

Sophie F M Derchain

Luis Otávio Sarian

Running head: Factors associated with breast cancer understaging

Correspondence to: Prof. Luis Otávio Sarian, Campinas State University, Department of Obstetrics and Gynecology, Campinas, Sao Paulo, Brazil. e-mail: sarian@unicamp.br

Telephone: 0 55 19 35219305

Fax: 0 55 19 35219516

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Synopsis

This study aims at identifying clinical and biological factors associated with breast cancer under or overstaging. We concluded that tumor biology may not be associated, but lower age and symptoms at diagnosis are associated with clinical underestimation of pathological stage.

Abstract:

Background: Staging of breast cancer involves the proper assessment of the extent of disease, and should be done accurately in order to lead to a correct diagnosis and indication of adequate therapy. It is unclear how the evaluation of patient characteristics and their tumors may limit the correct evaluation of the clinical stage of breast cancer. We examined factors that may be associated with a discrepancy between clinical and pathological staging of breast tumors. **Objective:** To evaluate the inconsistencies between clinical and pathological staging of breast cancer on the basis of clinical and molecular features. **Subjects and Methods:** This was a study on 226 women undergoing primary surgical treatment for breast cancer. Patients were staged clinically and pathologically and were classified as *understaged* when clinical staging was lower than pathological; *correctly staged*, when clinical staging was the same as pathological; and *overstaged*, when clinical staging was greater than pathological. **Results:** The understaged patients were younger ($p<0.01$) and more symptomatic at diagnosis ($p=0.04$) compared with correctly staged or overstaged patients. The clinico-pathological surrogate subtype, menopausal status, parity, previous history of breast cancer, hormone therapy and histology were not associated with differences in clinical and pathological staging. Women under 57 years of age and those premenopausal were clinically understaged mainly due to underestimation of T ($p<0.001$). Patients whose diagnosis was made due to clinical complaints, and not by screening, were clinically understaged due to underestimation of N ($p<0.001$). **Conclusion:** Younger, symptomatic patients, tend to have their breast tumors understaged during clinical evaluation.

Keywords: Breast cancer. Cancer staging. Mammography

Introduction

Staging of breast cancer involves adequate assessment of the local and distant extension of the disease. In the age of precision medicine, clinical tumor staging must be very accurate in order to avoid inadequate treatment. For instance, data from the ACOSOG and NSABP most recent trials, as well as the EORTC AMAROS and a few other trials defined very conservative approaches to women with early stage breast cancer (1-3); it seems sensible, however, that these advantages may not be enjoyed by women whose tumors have been understaged during pretreatment clinical evaluation.

The methods currently available for breast cancer clinical staging rely on physical examination and radiologic assessment of the breast (4). It is well known that several factors may interfere with the clinical breast examination (CBE), such as breast density and volume and women's menstrual status (5). The same applies to mammography, since e.g. breast density may compromise exam accuracy (6). Moreover, recent studies have suggested that low-grade Luminal A tumors are generally detected with screening, whereas rapidly growing tumors may be detected only when they become symptomatic (7), which implies that the molecular subtype of breast cancer may be associated with clinical presentation and thence with the sensitivity of the clinical and radiological assessments. Current staging guidelines, however, do not suggest staging procedures tailored according to the molecular subtype.

It remains unknown as to which measure characteristics of patients and their tumors may hamper a correct presurgical evaluation of breast cancer stage. In this study, we examined whether factors such as clinico-pathological surrogate subtypes, age, menopause status, diagnosis by screening or symptoms are associated with discrepancy between the clinical and pathological staging of breast tumors in women naïve to treatment.

Subjects and methods

Study design

We performed a secondary analysis of data collected by other studies linked to our study group (8-12). The principal investigator (JPE), conducted further review of 226 patient`s medical records, specifically for the present report, to obtain data regarding the clinical staging, the exams, and the pathological staging. Clinical and epidemiological data are from January 2008 to September 2010. Data were collected at the Women's Hospital Professor Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM - UNICAMP. In this study, data pertaining to molecular and pathological characteristics of the tumors had already been obtained for the studies cited above.

Inclusion criteria consisted of: 1) women undergoing primary surgical treatment for breast cancer; 2) invasive ductal carcinoma or invasive lobular carcinoma; 3) histological samples that could provide material for safe and accurate diagnosis of cancer and the information about its stage for this study. Exclusion criteria consisted of: 1) lack of information about the staging or molecular features of the tumor (technical inability to perform any of the laboratory procedures); 2) patients undergoing neoadjuvant chemotherapy; 3) patients with metastatic breast cancer; 4) patients already treated for breast cancer before entry into the study.

Data collection

Information about the epidemiology, clinical and pathological staging, and surgical treatment performed were reviewed, and annotated in a specific form. The review of medical records was performed only by the main investigator, reducing the potential for bias in interpretation of the information contained in the medical reports. The data

collection form was initially used to evaluate 20 medical records, and the information was entered into the pre-existing database, allowing the adjustment of both the collection record and the database, which was formatted to contain all relevant information to this study.

Information pertaining to the clinical staging was obtained from the patient's initial appointment after the histological diagnosis had been confirmed. All patients were evaluated by a breast surgeon and the staging of the disease was done according to well-established protocols (AJCC) (13). Women underwent two-incidence digital mammography, craniocaudal (CC) and mediolateral oblique (MLO). Breast ultrasound was used when needed. Clinical N status was determined with palpation of the axilla. All pathological reports were reviewed by JPE. Evaluation of the expression of estrogen/progesterone receptors, HER2 and Ki67 were performed using immunohistochemistry and Fluorescent *in situ* hybridization (FISH) according to standard protocols. All pathological assessments were performed at the Experimental Pathology Laboratory of CAISM. The surrogate molecular subtypes of breast cancer were determined according to the 13th St. Gallen consensus (14).

Classification of staging status

Patients were classified as: *understaged* when clinical staging was lower than pathological; *correctly staged*, when clinical staging was the same as pathological staging; and *overstaged*, when clinical staging was greater than pathological.

Data analysis

Data were analyzed using the R statistical package for microcomputers (R Development Core Team, 2015). The significance level was 5% ($p \leq 0.05$ and confidence

interval of 95%). Bivariate analysis consisted of calculating the *kappa* value for agreement between the clinical and pathological staging. Cases were classified as understaged if clinical staging is less than pathological; correctly staged, if both match; and overstaged, if the clinical staging was higher than pathological (we call these conditions as “staging statuses”). A logistic regression model was fit to determine possible associations between the congruence of staging and clinical and pathological features of the tumors. Finally, we analyzed separately whether the molecular subtype of breast cancer was associated with staging status using *chi*-squares.

Results

Eighty-six (38%) patients were understaged, 130 (57.5%) patients were correctly staged and 10 (4.5%) patients were overstaged. In table 1 we compare clinical and pathological characteristics according to staging status (understaged, correctly staged/overstaged). For statistical analysis, patients who were correctly staged and those overstaged were grouped. Patients understaged were younger (mean age at diagnosis = 52.2 years; $p < 0.0001$) and more symptomatic at diagnosis ($p = 0.04$) than their counterparts correctly staged and overstaged (mean age at diagnosis = 60.7 years). Menopausal status, parity, family history of breast cancer, post-menopausal hormonal replacement, histology (whether ductal or non-ductal) and body-mass index were not associated with staging status. The affected breast quadrant was not related to the discordance of staging status ($p = 0.18$, data not shown). The mean time between the first appointment at the institution when clinical staging was performed and the surgery was 65 days to correctly and overstaged patients, and 62 days for understaged patients ($p = 0.25$; data not shown in table).

Table 2 cross-tabulates clinical and pathological staging of the women, according to the 2010 AJCC consensus (13), and further dissects T and N staging. Of women clinically stage I, 32 were later considered stage II (24 women) or stage III (8 women). Of women clinically stage II, 54 were later considered stage III, whereas 8 were downstaged. Of women clinically stage III, 2 were downstaged to stage II pathological. Because all metastatic patients were excluded from analysis, there is no stage IV patient in this study. The intraclass correlation coefficient for AJCC staging agreement was 0.54. While analyzing only T staging, ICC was slightly superior (ICC= 0.62). It is worth noting that agreement was negatively affected by 27 women who were clinically T1, T2 or T3 and were later found to be pT4, due to dermis involvement not seen in the clinical evaluation. The mean pathological size of the tumor was also relevant in understaged patients (mean 32 mm, range 12 to 80mm) in comparison to correctly staged and overstaged patients (mean 25mm, range 1 to 75 mm) ($p<0.001$).

Restricting analysis to N staging (ICC= 0.33), agreement was low mainly because of understaging of axillary lymph nodes: of the 137 N0 patients, 48 were later found to harbor lymph node compromise. Also, patients with a clinically positive axilla were often understaged: 41/85 N1 patients were actually pN2 or pN3. It was found that the understaged patients had a mean of 6.9 lymphnode involvement (range 0 to 41), and the correctly staged and overstaged patients had a mean of 2.3 (range 0 to 29) ($p<0.001$) compromised nodes.

In Table 3 we analyze further the significant associations described in Table 1, between staging status and age, menopausal status, and whether diagnosis was made during breast cancer screening or triggered by symptoms. We arbitrarily established the cutoff point for this analysis as the median age (57 years) of the patients. We detected that women

<57 years of age were clinically understaged mainly due to underestimation of tumor volume or dermis involvement (T) ($p<0.001$). The same was true for premenopausal women ($p<0.01$), although these associations were not significant after multivariate adjustment. On the other hand, patients whose diagnoses were triggered by symptoms were clinically understaged due to underestimation of their N status ($p<0.001$).

We also analyzed whether the type of surgery performed (conservative or radical) was associated with staging status ($p=0.33$) and rate of re-operation due to compromised surgical margins ($p=0.45$) (data not shown in tables), but no relation was found.

In table 4, we examine staging status according to the molecular subtype of the tumors ($p=0.48$). Thirty three (38.4%) of the patients whose tumors were understaged had luminal A tumors, 30 (34.9%) had Luminal B, 13 (15.1%) had Her2 positive and 10 (11.6%) triple-negative tumors. Of the patients whose tumors were overstaged, 4 (40%) had luminal A, 3 (30%) Luminal B, 1 (10%) Her2 positive and 2 (20%) had triple negative tumors. The correctly staged women, 47 (36%) had luminal A, 54 (41.5%) Luminal B, 9 (7%) Her2 positive and 20 (15.5%) had triple-negative tumors.

Discussion

Our study suggests that the surrogate clinico-pathological subtype of the breast tumor is not associated with discrepancies between clinical and pathological staging, whereas younger women and/or those with palpable tumors are at a significantly higher risk of having their disease clinically understaged. This may result in significant detrimental effects for treatment planning in younger women, since suboptimal treatments may be prescribed. Interestingly, younger, premenopausal women had their tumors understaged mainly due to T underestimation, whereas those women with symptomatic tumors had their disease understaged mainly due to N underestimation.

It is important to notice that CBE workup may vary according to practitioner experience, whereas mammography is performed according to strict technical parameters dictated by BI-RADS® (15). One possible explanation for our findings is that younger women have faster growing tumors (16) compared with older women, and in theory these rapidly growing tumors may be smaller during pretreatment evaluation than they are at the moment surgery is performed.

Our data also revealed that clinical T underestimation was also more common in women with larger tumors, which in turn suggests that the semitechnical strategy for T estimation has sensitivity flaws. It is important to notice that we excluded, as per study protocol, patients with clinical advanced tumors, since these were prescribed neoadjuvant treatments, although 18 patients with cT4 were included, probably because they had small tumors with skin involvement, and they were not sent to neoadjuvant chemotherapy. We found that, of 93 patients with clinical T1 tumors, 25 were further diagnosed with pT2 tumors and another 4 with pT4 tumors. However, of the 106 women with clinical T2 tumors, 21 were later diagnosed with pT4 disease. These figures suggest that the clinical

evaluation of the breast, especially in women with larger tumors, may be flawed by the underestimation of skin and chest wall involvement, which may pose serious implications for the success of the primary surgical treatment.

The failure to clinically detect lymph node involvement was the main responsible for the clinical underestimation of the local extension of the disease. The implication of this must be analyzed with caution, since women with clinical N0 tumors who were later diagnosed with pN1 or pN2 do not represent a technical problem, since it is expected that a percentage of patients, depending on tumor characteristics, will be in this situation, and sentinel lymph node biopsy can be used to overcome this situation. The clinical challenge resides in women who are clinically deemed N1 and are later found to be N2 or N3. For these patients, suboptimal dissection of the axillary nodes may occur due to unexpected technical difficulties during surgery. In many cases, prognosis may be affected, since neoadjuvant treatment might have been a better treatment option, although studies have shown that treatment order does not seem to be associated with mortality due to breast cancer (17,18). Recent evidence from the ACOSOG Z011 (1) and EORTC AMAROS (3) studies have shown that women with early stage disease may benefit from less aggressive treatment protocols; however, the benefits of these less aggressive treatment protocols have not been demonstrated in women who were clinically understaged (1,3). For instance, in the ACOSOG Z011 trial, women who were found to have tumors ≥ 5 cm on histology were excluded from analysis.

Overstaging is characterized by the overestimation of tumor size and spread, and may result in overtreatment. In our study, 8 women (3.5%) were thought to be clinically stage II but were pathologically stage I, and 2 women (0.9%) were clinically stage III and

were pathologically stage II. We were unable to determine whether patients who were overstaged were also overtreated.

Eighty-six (38%) out of 226 women had their breast cancer understaged. However, the number of women who had to undergo re-operation did not differ between women correctly staged or overstaged and those understaged. This finding reveals that clinical understaging of breast tumors was not associated with suboptimal first-line surgical treatment, and there was no association of clinical understaging with the rate of re-operations or compromised surgical margins. It is worth mentioning that there was no significant difference in the time elapsed from diagnosis to treatment between patients clinically understaged and those correctly staged or overstaged. This is an important finding because significantly higher intervals between diagnosis and treatment in women understaged could have been interpreted as delayed treatment.

It was our hypothesis that triple-negative, luminal B and Her-2 tumors would be more frequently understaged than Luminal A tumors due to rapid growth of the former. However, this hypothesis was not confirmed and we were surprised by the fact that younger women, and those who had their diagnosis triggered by clinical complaints and not by screening tended to have their tumors more often understaged. Unfortunately, we do not have annotated follow-up data for this cohort of patients, and thus it was impossible for us to evaluate the survival implications of clinical understaging since there were very significant imbalances in tumor volume and lymph node compromise between groups.

References

1. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6):569-75.
2. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):927-33.
3. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicenter, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12):1303-10.
4. Meissner HI, Klabunde CN, Han PK, Benard VB, Breen N. Breast cancer screening beliefs, recommendations and practices: primary care physicians in the United States. *Cancer* 2011;117(14):3101-11.
5. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137(5 Part 1):347-60.
6. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008; 246:376-83.
7. Crispo A, Barba M, D'Aiuto G, et al. Molecular profiles of screen detected vs. symptomatic breast cancer and their impact on survival: results from a clinical series. *BMC Cancer* 2013;13:15.

8. Serra KP, Ramalho S, Torresan R, Vassallo J, Sarian LO, Silva GR, Derchain S. The new classification of breast cancers: finding the luminal A. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2014; 36(12):575-80.
9. Rodrigues-Peres RM, Cadore S, Febraio S, et al. Tissue aluminum concentration does not affect the genomic stability of ERBB2, C-MYC, and CCND1 genes in breast cancer. *Biol Trace Elem Res* 2013; 154(3):345-51.
10. Rodrigues-Peres RM, Cadore S, Febraio S, et al. Aluminum concentrations in central and peripheral areas of malignant breast lesions do not differ from those in normal breast tissues. *BMC Cancer* 2013;13:104.
11. Serra KP, Sarian LO, Rodrigues-Peres RM, et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and p53 in neighboring invasive and in situ components of breast tumors. *Acta Histochem* 2012;114(3):226-31.
12. Ramalho S, Serra KP, Vassallo J, et al. HER2 expression in Brazilian patients with estrogen and progesterone receptor-negative breast carcinoma. *Acta Histochem* 2013;115(2):120-7.
13. AJCC. American Joint Comitee on Cancer (2015) – Cancer staging posters. Available: <http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Pages/default.aspx> [accessed May 25, 2015]
14. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206-23.
15. Mercado CL. BI-RADS update. *Radiol Clin North Am* 2014; 52(3):481-7
16. Buist DS, Porter PL, Lehman C, Taplin SH, White E. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 2004;

96(19):1432-40.

17. Galow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):814-9.
18. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(12):1927-34.

Table 1: Clinical and pathological features as related to staging status

	Understaged	Correctly staged/ Overstaged	p-value	p-value adjusted
Number of Patients (n/%)	86 (38)	140 (62)		
Age (mean/sd)	52.2 (11.5)	60.7 (13.9)	<0.01	<0.0001
Menopause (n/%)				
No	34 (39.6)	35 (25)		
Yes	52 (60.5)	105 (75)	0.02	0.06
Parity (n/%)				
Nuliparous	8 (9.3)	23 (16.4)		
1 or more offspring	78 (90.7)	117 (83.6)	0.16	-
Family history of breast cancer (n/%)				
Yes	14 (16.3)	27 (19.3)		
No	72 (83.7)	113 (80.7)	0.59	-
Diagnosis (n/%)				
Screening	21 (24.4)	57 (40.7)		
Symptomatic	65 (75.6)	83 (59.3)	<0.01	0.04
Hormonal therapy (n/%)				
No	65 (76.5)	120 (85.7)		
Yes	20 (23.5)	20 (14.3)	0.10	-
BMI (n/%)				
<25	30 (34.9)	46 (32.9)		
25-29.9	28 (32.6)	42 (30.0)		
≥ 30	28 (32.6)	52 (37.1)	0.79	-
Histology (n/%)				
Ductal	83 (96.5)	132 (94.3)		
Lobular	3 (3.5)	8 (5.7)	0.54	-

*** *multicentric tumors not included (n=22)***

Table 2: Clinical and pathological staging

		Pathological stage		
		I	II	III
<i>Clinical stage</i>	<i>I</i>	46	24	8
	<i>II</i>	8	60	54
	<i>III</i>	0	2	24
<i>ICC=0.54</i>				

		Comparison of T staging			
		<i>T Pathological</i>			
<i>T clinical</i>	<i>1</i>	64	25	0	4
	<i>2</i>	13	68	4	21
<i>ICC=0.62</i>	<i>3</i>	0	5	1	2
	<i>4</i>	0	0	0	18
		<i>Mean (range)</i>		<i>p</i>	
<i>Tumor diameter (pathological, milimeters)</i>	<i>Correctly staged</i>	25(1 to 75)			
	<i>Overstaged</i>				
	<i>Understaged</i>	32(12 to 80)		<0.001	

		Comparison of N staging			
		<i>N Pathological</i>			
<i>N Clinical</i>	<i>0</i>	89	31	11	6
	<i>1</i>	17	26	22	19
<i>ICC=0.33</i>	<i>2</i>	1	0	2	2
	<i>3</i>	0	0	0	0
		<i>Mean (range)</i>		<i>P</i>	
<i>Number of compromised lymph nodes (pathological)</i>	<i>Correctly staged</i>	2.3 (0 to 29)			
	<i>Overstaged</i>				
	<i>Understaged</i>	6.9 (0 to 41)		<0.001	

Dark shading = overstaged; Light shading = understaged

Table 3 – Staging features as related to age at diagnosis, menopausal status and clinical symptoms

<i>T staging status</i>					<i>N staging status</i>			
	<i>Understaged</i>	<i>Correctly staged</i>	<i>Overstaged</i>	<i>p</i>	<i>Understaged</i>	<i>Correctly staged</i>	<i>Overstaged</i>	<i>p</i>
<i>Age ≥57 years</i>	18 (33.3)	89(59.2)	11(61.1)		41(46.2)	67(57.8)	10(52.6)	
<i>Age <57 years</i>	38(66.7)	61(40.8)	7(38.9)	<0.001	50(53.8)	49(42.2)	8(47.4)	0.18
<i>Menopausal</i>	30(54.4)	112(73.9)	15(83.3)		61(67.7)	82(70.1)	14(73.7)	
<i>Not menopausal</i>	26(45.6)	39(26.1)	3(16.7)	<0.01	30(32.3)	35(29.9)	4(26.3)	0.65
<i>Diagnosis by screening</i>	16(29.8)	58(38.6)	3(16.7)		19(22.6)	52(44.4)	7(36.8)	
<i>Diagnosis triggered by symptoms</i>	40(70.2)	93(61.4)	15(83.1)	0.11	72(77.4)	65(55.6)	11(63.2)	<0.001

Table 4: Clinical and pathological staging according to molecular surrogates.

	Luminal A	Luminal B	Her2	Triple negative
Understaged (n/%)	33 (38.4)	30 (34.9)	13 (15.1)	10(11.6)
Correctly staged (n/%)	47 (36.0)	54 (41.5)	9 (7.0)	20 (15.5)
Overstaged (n/%)	4 (40.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	2 (20.0)

Chi-square p=0.48

CONCLUSÃO GERAL

Este estudo concluiu que:

- 1) a) Estadiamento clínico (Ec), segundo AJCC: 78 (34,5%) pacientes eram Estádio I, 122 (54%) eram Estádio II e 26 (11,5%) estágio III.
b) Estadiamento patológico (Ep), segundo AJCC: 54 (24%) pacientes eram Estádio I, 86 (38%) eram Estádio II e 86 (38%) estágio III.
c) Classificação em subtipo clínico-patológico, de acordo com 13^o. Consenso de *Saint Gallen*: 84 (37,1%) pacientes apresentavam tumor Luminal A, 87 (38,5%) Luminal B, 23 (10,2%) Her2 superexpresso e 32 (14,1%) triplo negativo.

- 2) Aproximadamente 38% das mulheres foram clinicamente subestadiadas. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,48$) em relação aos subtipos clínico-patológicos e à taxa de subestadiamento. Idade menor que 57 anos e ter o tumor diagnosticado por queixa clínica foram fatores associados ao subestadiamento clínico.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa de incidência do câncer no Brasil.
[Acesso em 07/05/2015]. Disponível em:
URL:<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>
2. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2012
v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase n^o.10
[Acesso em 05/05/2015]. Disponível em:
URL:<http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx> .Lyon, France: International Agency
for Research on Cancer; 2012
3. Bland KI. History of the therapy of breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM. The
breast: comprehensive management of benign and malignant diseases. 4th ed.
United States: Saunders Elsevier. 2009. p.3-18.
4. Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast
performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann
Surg. 1894 Nov; 20(5): 497–555.
5. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the
type of operation performed. Br J Cancer. 1948 Mar;2(1):7-13.
6. Veronesi U, Zucali R, Luini A. Local control and survival in early breast cancer:
the Milan trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1986 May;12(5):717-20.

7. American Joint Committee on Cancer. Quick references: cancer staging posters. [Acesso em 11/05/2015]. Disponível em : URL:
<https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Pages/default.aspx> .
8. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
9. Dairkee SH, Puett L, Hackett AJ. Expression of basal and luminal epithelium-specific keratins in normal, benign, and malignant breast tissue. *J. Natl Cancer Inst*. 1988; 80: 691–95.
10. Sørli 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 U S A*. 2001 Sep;98(19):10869-74.
11. Kao KJ, Chang KM, Hsu HC, Huang AT. Correlation of microarray-based breast cancer molecular subtypes and clinical outcomes: implications for treatment optimization. *BMC Cancer*. 2011;11:143.
12. Guiu S, Michiels S, André F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol*. 2012 Dec;23(12):2997-3006.
13. Lim B, Cream LV, Harvey HA. Update on clinical trials: genetic targets in breast cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2013;779:35-54.
14. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20;101(10):736-50.

15. Schonk DM, Kuijpers HJ, van Drunen E, van Dalen CH, Geurts van Kessel AH, Verheijen R et al. Assignment of the gene(s) involved in the expression of the proliferation-related Ki-67 antigen to human chromosome 10. *Hum Genet.* 1989 Oct;83(3):297-9.
16. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov;103(22):1656-64.
17. Milde-Langosch K, Karn T, Müller V, Witzel I, Rody A, Schmidt M et al. Validity of the proliferation markers Ki67, TOP2A, and RacGAP1 in molecular subgroups of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jan;137(1):57-67.
18. Cheng HT, Huang T, Wang W, Yue JQ, Shen N, Guo H et al. Clinicopathological features of breast cancer with different molecular subtypes in chinese women. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2013 Feb;33(1):117-21.
19. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B et al. Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206-23.
20. Miyamoto DT, Harris JR. Molecular predictors of local tumor control in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2011 Jan;21(1):35-42.
21. 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 U S A.* 2003 Jul;100(14):8418-23.

22. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Dec;6(12):718-30.
23. Sørlie T, Wang Y, Xiao C, Johnsen H, Naume B, Samaha RR et al. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:127.
24. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT et al. Perou CM. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006 Feb;19(2):264-71.
25. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenter JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994, 220:391-8.
26. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):569-75.
27. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927-33.
28. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303-10.

29. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006 Jun;295(21):2492-502.
30. Mazouni C, Rimareix F, Mathieu MC, Uzan C, Bourgier C, André F et al. Outcome in breast molecular subtypes according to nodal status and surgical procedures. *Am J Surg*. 2013 Jun;205(6):662-7.
31. Sioshansi S, Ehdaivand S, Cramer C, Lomme MM, Price LL, Wazer DE. Triple negative breast cancer is associated with an increased risk of residual invasive carcinoma after lumpectomy. *Cancer*. 2012 Aug;118(16):3893-8.
32. Martinez-Ramos D, Escrig-Sos J, Torrella-Ramos A, Alcalde-Sanchez M, Salvador-Sanchis JL. Is conservative surgery a good option for patients with "triple negative" breast cancer?. *Breast*. 2012 Jun;21(3):401-5.
33. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J et al. Sentinel Node Identification Rate and Nodal Involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jul; 17(7):1854-61.
34. Meissner HI, Klabunde CN, Han PK, Benard VB, Breen N. Breast cancer screening beliefs, recommendations and practices: primary care physicians in the United States. *Cancer*. 2011 Jul 15;117(14):3101-11.
35. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012 Nov 17;380(9855):1778-86.
36. Tang J, Wu CC, Xie ZM, Luo RZ, Yang MT. Comparison of Clinical Features and Treatment Outcome of Breast Cancers in Young and Elderly Chinese Patients. *Breast Care (Basel)*. 2011 Dec;6(6):435-40.

37. Buist DS, Porter PL, Lehman C, Taplin SH, White E. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Oct 6;96(19):1432-40.
38. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L. European Society of Breast Cancer Specialists. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer.* 2012 Dec;48(18):3355-77.

ANEXOS

Anexo 1 - Ficha de coleta de dados

Nome: _____
 HC: _____ - _____ Número: _____

Número do caso: _____ data hoje: ____/____/____
 Data de nascimento : ____/____/____ Idade diagnóstico: ____ anos
 Idade da menarca: _____ Paridade: | 1 | nulípara | 2 | múltipara
 Menopausada: | 1 | Sim (aos ____ anos) | 2 | Não
 Terapia hormonal | 1 | Sim | 2 | Não se sim: | 1 | prévia | 2 | atual
 História familiar: | 1 | Sim (quem: _____) | 2 | Não
 Data do diagnóstico: ____/____/____
 Método diagnóstico : | 1 | *screening* | 2 | queixa clínica
 Peso: _____ altura: _____

EXAMES:

MMG (BIRADS): | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | ____ | 5 | | 6 |
 - achados: | 1 | microcalcificações | 2 | nódulo | 3 | assimetria | 4 | distorções | 5 | normal
 - Se microcalcificações: | 1 | pleomórficas | 2 | agrupadas | 3 | segmentares
 - Descrição do nódulo _____
 - Tamanho na MMG: _____(mm)

USG (BIRADS): | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | ____ | 5 | | 6 |
 - achados: | 1 | microcalcificações | 2 | nódulo | 3 | assimetria | 4 | distorções | 5 | normal
 - Descrição do nódulo _____
 - Tamanho no USG _____(mm)

RX tórax: | 1 | normal | 2 | metástase | 3 | duvidoso
 - achado: _____

Usg abdômen: | 1 | normal | 2 | metástase | 3 | duvidoso
 - achado: _____

Cintilografia óssea: | 1 | normal | 2 | metástase | 3 | duvidoso
 - achado: _____

ESTADIAMENTO CLÍNICO:

T : | 1 | até 2 cm | 2 | de 2-5 cm | 3 | >5 cm | 4a | | 4b | | 4c | | 4d |

Anexo 2 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (UNICAMP)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

<http://www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa/comite-de-etica-em-pesquisa>

CEP, 25/02/14.
(PARECER CEP: Nº 1246/2009)

PARECER

I – IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “**EXPRESSÃO DA COX-2 E DA P53 NOS SUBTIPOS MOLECULARES DE CARCINOMA DUCTAL INVASIVO DE MAMA E AVALIAÇÃO DE SEU VALOR COMO FATOR PREDITIVO E PROGNÓSTICO**”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Kátia Pítton Serra

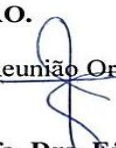
II – PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou o adendo que inclui o subprojeto “**CONCORDÂNCIA ENTRE AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E ANATOMO-PATOLÓGICA NOS DIFERENTES SUBTIPOS MOLECULARES DE CÂNCER DE MAMA**”, com finalidade de mestrado da aluna Juliana Pinho Espinola, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

III – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na I Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de fevereiro de 2014.


Prof. Dra. Fátima Aparecida Böttcher Luiz
COORDENADORA do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

Quadro 1 - Estadiamento do carcinoma de mama de acordo com a 7ª. edição do AJCC, 2010

Ia	T1, N0, M0
Ib	T1, N1mic, M0
Ila	T1, N1, M0 T2, N0, M0
Ilb	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Illa	T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1-2, M0
IIlb	T4, N0-2, M0
IIlc	Qualquer T, N3, M0
IV	Qualquer T, Qualquer N, M1

Quadro 2. Classificação dos carcinomas de mama em função do subtipo clínico-patológico do 13^o. Saint Gallen

LUMINAL A	RE+/ RP+/ Ki67<14%*/ HER2 -
LUMINAL B	RE+/ RP+/ Ki67≥14%*/ HER2 – RE+/RP<20%/Ki67 indisponível /HER2 - RE+/ RP+/ Ki67≥ ou<14%*/ HER2 +
HER2	RE- / RP- / Ki67≥ ou<14%*/ HER2 +
TRIPLO NEGATIVO	RE- / RP- / Ki67≥ ou<14%*/ HER2 -

* Segundo consenso de Saint Gallen 2013, quando Ki67 estava indisponível, realizada avaliação de subtipo molecular utilizando percentual de positividade do Receptor de Progesterona (RP), tendo como ponte de corte 20%.