

Sobrevida das pacientes com câncer de mama na região oeste de Santa Catarina

Survival of patients with breast cancer in western Santa Catarina

Elton Andreolla¹, Ana Paula Pereira Dal Magro¹, Ricardo Ludwig de Souza Schmitt², Marcelo Moreno³

Descritores

Neoplasias de mama
Prognóstico
Análise de sobrevida

RESUMO

O câncer de mama (CM) tem sido a causa mais comum de morte por câncer nas mulheres em quase todos os países do mundo. Estima-se que a sobrevida média geral cumulativa, após cinco anos, seja de 65% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento como o Brasil. **Objetivo:** Determinar a sobrevida geral das pacientes com diagnóstico de câncer de mama na região oeste de Santa Catarina, considerando variáveis clínicas e anatomopatológicas. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional transversal histórico, coletando dados dos anos de 2002 e 2003. Foram identificados todos os casos com diagnóstico de câncer de mama atendidos no centro de referência para tratamento oncológico no oeste de Santa Catarina. Após, foi realizada a análise da evolução clínica dos pacientes no período de oito anos, com informações obtidas dos prontuários e por meio de pesquisa direta com os pacientes ou familiares. As curvas de sobrevida foram geradas pelo método proposto por Kaplan-Meier, e o teste de *log-rank* (teste χ^2 de Mantel-Cox) foi empregado para a comparação da sobrevida, quando mais de uma variável foi analisada, considerando nível de significância de 95%. **Resultados:** Foram analisados os dados de 174 pacientes com CM. A média de idade foi de 53,6 anos (desvio padrão (DP)=13,2 anos). A sobrevida geral foi de 58%, em 8 anos; sendo que pacientes em estágio I e II apresentaram 85,7 e 59,3%, respectivamente. Foi possível verificar diferença de sobrevida quando considerados fatores prognósticos como: idade, tamanho da neoplasia primária mamária, comprometimento linfonodal e perfil imuno-histoquímico subtipo basal. **Conclusões:** A sobrevida das pacientes com CM na região oeste de SC situa-se na média relatada para países em desenvolvimento. Foi possível verificar a influência de fatores prognósticos clínicos, anatomopatológicos e imuno-histoquímicos no resultado da sobrevida.

Keywords

Breast neoplasms
Prognosis
Survival analysis

ABSTRACT

*Breast cancer has been the most common cause of death by cancer in women in almost every country in the world. It is estimated that the cumulative median overall survival after five years is 65% in developed countries and 56% in countries like Brazil. **Objective:** To determine the overall survival of patients diagnosed with breast cancer in western Santa Catarina, considering clinical and pathological data. **Methods:** We conducted a cross sectional observational historic study, collecting data from the years 2002 and 2003. We identified all patients diagnosed with breast cancer treated at the referral center for cancer treatment in western Santa Catarina. After the analysis was performed of the clinical evolution of patients within eight years, with information obtained from medical records*

Trabalho realizado na Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ) – Chapecó (SC), Brasil.

¹ Graduando do curso de Medicina da UNOCHAPECÓ – Chapecó (SC), Brasil.

² Professor de epidemiologia do curso de Medicina da UNOCHAPECÓ – Chapecó (SC), Brasil.

³ Médico-cirurgião oncológico e mastologista; coordenador do grupo de pesquisa epidemiologia em oncologia do curso de Medicina da UNOCHAPECÓ.

Endereço para correspondência: Elton Andreolla – Universidade Comunitária da Região de Chapecó – Avenida Senador Atilio Fontana, 591-E – Efapi – CEP 89809-000 – Caixa Postal: 1.141 – Chapecó (SC), Brasil – E-mail: elton.a@unochapeco.edu.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

Recebido em: 04/06/2011. **Aceito em:** 14/09/2011

and through direct research with patients or family members. Survival curves were generated by the method proposed by Kaplan-Meier, and log-rank test (Mantel-Cox test X^2) was used for comparison of survival when more than one variable was analyzed, considering a significance level of 95%. **Results:** We analyzed data from 174 patients with CM. The average of age was 53.6 years old (DP=13.2 years). Overall survival was 58% in 8 years; and patients with stage I and II showed 85.7 and 59.3% respectively. We could verify a difference in survival when considered prognostic factors such as age, size of primary breast cancer, lymph node and immunohistochemistry profile basal subtype. **Conclusions:** The survival of patients with CM in western SC is on the reported average for developing countries. It was possible to verify the influence of prognostic clinical factors, pathological and immunohistochemistry result in survival.

Introdução

O câncer de mama (CM) é um tipo de neoplasia maligna muito prevalente e com incidência crescente no Brasil, sendo apontado como o tipo de câncer mais incidente no mundo entre as mulheres. Apesar dessa realidade epidemiológica, a mortalidade encontra-se estável nas últimas décadas^{1,2}.

É uma doença relativamente rara antes dos 35 anos de idade, mas, acima dessa faixa etária, sua incidência aumenta progressivamente, predominando em mulheres com mais de 50 anos^{3,4}.

No Brasil, as taxas de mortalidade por CM continuam elevadas, e, devido à extensão continental do país, observam-se diferenças inter-regionais desses índices. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a mortalidade por CM é maior nas regiões Sul e Sudeste, sendo que, em 2007, o estado do Rio de Janeiro apresentou uma taxa de mortalidade de 16,3/100.000 habitantes, seguido do estado do Rio Grande do Sul, com 14,1/100.000 habitantes. No mesmo ano, o estado de Santa Catarina apresentou 10,7 mortes por CM em cada 100.000 habitantes¹.

A sobrevida é o parâmetro mais utilizado para avaliar a relação de variáveis clínicas e patológicas com tratamento em oncologia. Taxas de mortalidade em séries históricas possuem relevância analítica para abordar técnicas estatísticas de análise da sobrevida com observações obtidas em registros de serviços de saúde².

Os dados epidemiológicos, incluindo a sobrevida de pacientes com CM de uma determinada região, são importantes para o planejamento de ações de promoção e prevenção em saúde. O objetivo deste trabalho é identificar a sobrevida de pacientes com CM tratadas em uma região do Sul do Brasil.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional, analítico do tipo transversal retrospectivo. Os dados foram obtidos por meio dos registros de pacientes do sexo feminino submetidas ao diagnóstico e tratamento de CM nos anos de 2002 e 2003, no centro de referência em tratamento oncológico da região oeste do estado

de Santa Catarina. As informações foram coletadas com a utilização de um protocolo padronizado pelo grupo de pesquisa de Epidemiologia em Oncologia da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ).

Foram incluídos pacientes que residiam nos municípios que compõem as seguintes microrregiões, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): Chapecó, Concórdia, São Miguel do Oeste, Xanxerê (microrregiões que formam a macrorregião oeste e extremo oeste de Santa Catarina, totalizando 78 municípios e uma população de 822.285 habitantes).

Os dados de seguimento foram coletados a partir das evoluções em prontuários médicos, seguido de informações por contato telefônico diretamente com as pacientes e/ou familiares. Casos de carcinoma ductal e lobular *in situ* não foram incluídos.

Foram avaliadas variáveis clínicas, anátomo-patológicas e imuno-histoquímicas durante o período de seguimento de oito anos. A probabilidade de sobrevida foi calculada utilizando o método proposto por Kaplan-Meier, com estimativas de curvas de sobrevida. O teste de *long-rank* foi empregado para a verificação de significância estatística quando houve comparação de dados. Os achados estatísticos foram considerados significantes quando o p assumiu valores menores ou igual a 0,05. Para isso, foi utilizado o *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 18.0. As pacientes que se apresentaram com estágio IV no momento do diagnóstico foram excluídas nos cálculos de comparação entre variáveis.

A realização do presente estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNOCHAPECÓ, com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido enviado pelo correio.

Resultados

Inicialmente, foram identificadas 182 mulheres de CM com diagnóstico histopatológico. Dessas, 8 foram excluídas por falta de informações para contato.

Considerando as 174 pacientes incluídas no estudo, 100% eram de raça caucasiana. Dessas pacientes, 73 foram a óbito

durante o seguimento, sendo que a média de sobrevida foi de 4,2 anos. A sobrevida geral das pacientes durante 8 anos de seguimento foi de 58% (Figura 1).

Foi possível agrupar 112 pacientes nos estágios definidos pela *American Joint Committee on Cancer*⁵. Houve diferença de sobrevida entre as pacientes que se apresentaram no estágio I, II, III e IV, com taxas de sobrevida de 85,7, 59,3, 46,2 e 16,7%, respectivamente (Figura 2).

A idade variou entre 24 e 87 anos, resultando em uma média de 53,6 anos e DP de 13,2 anos. Pacientes com a idade maior ou igual a 50 anos representaram 58,9% da amostra. Não houve diferença de sobrevida quando as pacientes foram

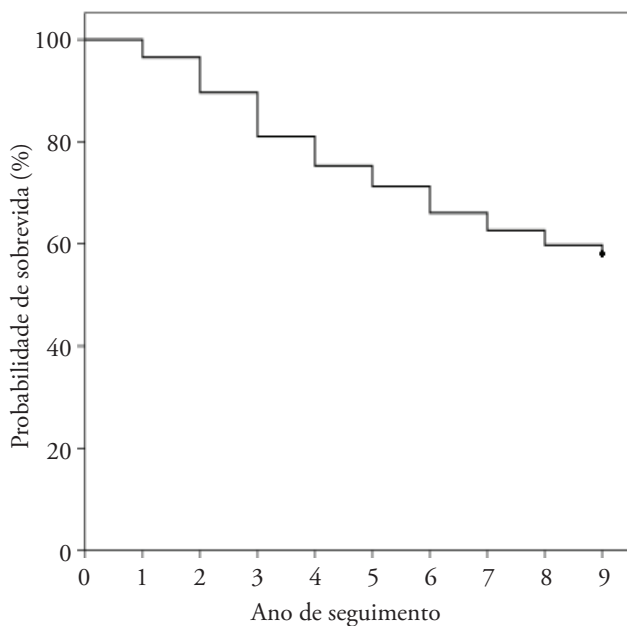


Figura 1. Curva de sobrevida geral pelo câncer de mama (CM) (n=174)

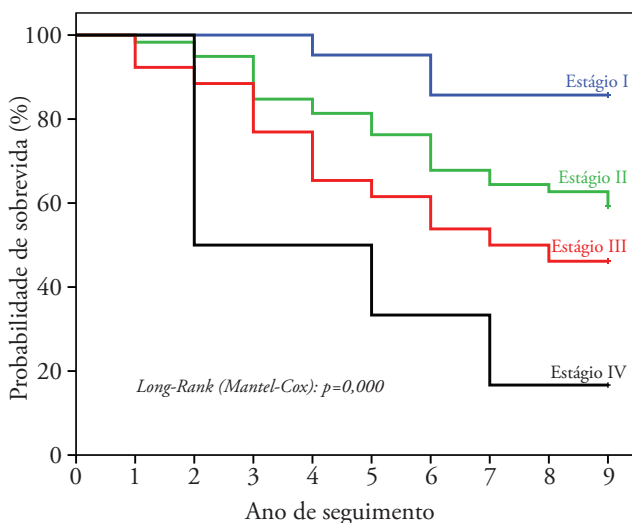


Figura 2. Curva de sobrevida comparando os diferentes estágios da doença no momento do diagnóstico (n=112)

agrupadas em idade maior e menor que 35 anos ($p=0,171$). No entanto, ao utilizarmos a curva ROC, considerando a sensibilidade e especificidade, foi possível determinar o ponto de corte de 63 anos. Ao compararmos o grupo de pacientes com menos que 63 anos com o grupo com maior idade, foi possível verificar que as mais idosas tiveram menor sobrevida (68,4% versus 38,5%) ($p=0,007$).

O tipo histológico mais prevalente foi o carcinoma ductal invasor (CDI), representando 84,5% da amostra, seguido do carcinoma lobular invasor (CLI), com 7%. Os outros tipos histológicos e o carcinoma inflamatório completaram a amostra com 5,1 e 3,4%, respectivamente. Foi possível avaliar o tamanho do tumor em 140 pacientes; em que o maior eixo da lesão primária variou de 0,3 a 13 cm, com uma média de 2,8 cm (DP=1,7 cm). Primeiramente, essa variável foi agrupada conforme a classificação TNM⁵, e a comparação não evidenciou diferença estatisticamente significativa na sobrevida ($p=0,076$). No entanto, quando utilizado o ponto de corte de 2,4 cm de diâmetro, verificado pela sensibilidade e especificidade a partir da curva ROC, houve diferença de sobrevida entre as pacientes que tinham tumores menores em relação às que possuíam tumores maiores no momento do diagnóstico (Tabela 1).

Em 129 exames anatomopatológicos das pacientes, havia informação a respeito do componente intraductal; que esteve associado em 79 casos (61,2%). A mesma frequência foi encontrada quando avaliada a invasão angiolinfática (61,2% das 132 pacientes que possuíam essa informação no laudo anatomopatológico).

Infiltrado linfocitário peritumoral esteve presente em 93 pacientes. Destas, 52 tinham o grau de comprometimento do infiltrado especificado no laudo anatomopatológico; sendo extenso em 13,9%, moderado em 45,1% e discreto em 40,8%.

De 134 pacientes que foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela; 73 (54,4%) apresentaram comprometimento metastático. Considerando estas pacientes que necessitaram ser submetidas à linfadenectomia axilar complementar e as que já apresentavam linfonodos clinicamente positivos, a média de linfonodos acometidos por metástases tumorais foi de 3,9 linfonodos (DP=6,6 linfonodos). A invasão extracapsular esteve presente em 49 (52,6%) dos casos.

Além do diâmetro da neoplasia primária, foi possível verificar diferença de sobrevida: na presença de invasão angiolinfática, no comprometimento do linfonodo sentinela por metástase, no número de linfonodos comprometidos (Figura 3); e na presença de invasão extracapsular linfonodal (Tabela 1).

A caracterização imuno-histoquímica foi realizada em parte das pacientes, uma vez que, nos anos de 2002 e 2003, o exame estava sendo implantado no serviço pesquisado. A avaliação dos receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), pode ser realizada em 94 (54%) pacientes. Destas, 63 (67%) possuíam positividade para o RE, e 60 pacientes (63,8%) possuíam positividade para o RP, e 53 (56,3%) apresentaram positividade

Tabela 1. Variáveis anatomopatológicas e sobrevida em 8 anos

Variável	Sobrevida em 8 anos	p*
Tipo histológico		
(n=168)**		0,570
CDI	59,4%	
CLI	75,0%	
Outros	80,0%	
Diâmetro da neoplasia		
(n=140)		0,003
<2,4 cm	75,4%	
>2,4 cm	49,3%	
Presença de componente intraductal associado ao invasor		
(n=129)		0,215
Presente	59,5%	
Ausente	70%	
Presença de invasão angiolinfática		
(n=132)		0,007
Presente	56,1%	
Ausente	80%	
Presença de infiltrado linfocitário peritumoral		
(n=134)		0,060
Extenso	53,8%	
Moderado	61,9%	
Discreto	81,6%	
Inexistente	53,7%	
Comprometimento do linfonodo sentinela por metástases		
(n=134)		0,026
Sim	54,8%	
Não	72,1%	
Número de linfonodos acometidos por metástases		
(n=140)		<0,001
Nenhum	72,6%	
1 a 3 linfonodos	75,8%	
4 a 9 linfonodos	44%	
>10 linfonodos	30%	
Invasão extracapsular linfonodal pela metástase		
(n=93)		0,004
Com invasão	46,9%	
Sem invasão	75%	

*Log-rank test.

**foram excluídos os casos de carcinoma inflamatório e os casos em que a microscopia mostrava mais de um tipo histológico.

CDI=carcinoma ductual invasor; CLI=carcinoma lobular invasor; Outros (carcinoma mucinoso, carcinoma medular, carcinoma papilar).

de para ambos receptores. Ao compararmos as pacientes que apresentavam RE+/RP+, com as com RE-/RP-, o primeiro grupo apresentou uma sobrevida maior (67,9%) em relação ao segundo (50%), mas o achado não foi significativo ($p=0,067$).

Das 45 pacientes (25,8%) com descrição do anticorpo KI-67, 75,5% tinham expressão desse marcador de proliferação celular. Já o gene de supressão tumoral p53 pode ser avaliado em 31% dos exames de imuno-histoquímica, entre os quais a superexpressão esteve presente em 31,4% dos exames. Com-

parando as pacientes que tinham a presença do KI-67 com as que não possuíam KI-67, houve diferença de sobrevida: no primeiro grupo, somente 38,2% encontravam-se vivas no final do seguimento, *versus* 90% do segundo grupo ($p=0,005$). Ao compararmos as pacientes que apresentaram tumores com expressão do p53 com as sem expressão desse gene, a diferença de sobrevida não foi significativa (41,2 *versus* 56,8%).

Das 80 pacientes que possuíam a informação do estado do oncogene Her-2/*neu*, 33,7% apresentaram superexpressão

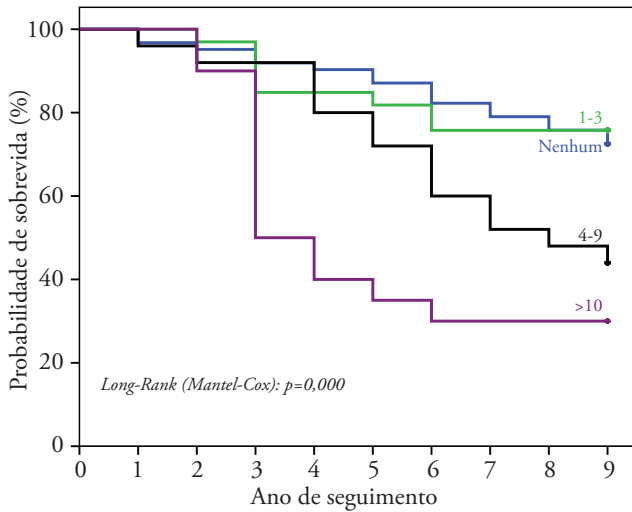


Figura 3. Curva de sobrevida comparando o número de linfonodos comprometidos das pacientes submetidas à linfadenectomia axilar (n=140)

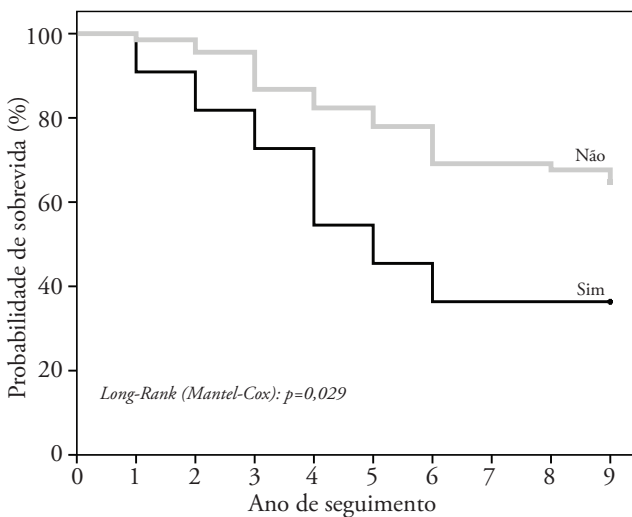


Figura 4. Curva de sobrevida comparando pacientes com perfil imuno-histoquímico triplo-negativo (subtipo basal) com os demais (n=72)

(escore 3+). Onze pacientes com negatividade para RE, RP e Her-2/*neu* foram encontrados dentre 79 pacientes em que essas três variáveis puderam ser avaliadas.

Dessas pacientes que possuíam o subtipo basal, apenas 4 (36,4%) sobreviveram, enquanto as que não eram triplo negativo (subtipo basal) (n=68) 64,7% estavam vivas no final do período pesquisado ($p < 0,05$) (Figura 4).

Discussão

De modo geral, a sobrevida de mulheres com CM varia entre 55 a 80%. Esses índices variam, pois estão relacionados ao fator prognóstico que é avaliado; ao tipo de terapêutica empregada;

ao estágio da doença no momento em que foi instituído o tratamento e ao tempo de seguimento⁶⁻⁹. No presente estudo, a mortalidade geral ficou entre esses índices ao serem consideradas todas as pacientes; independentemente das variáveis analisadas. Se analisarmos os grupos de pacientes de acordo com cada um dos estágios da doença, foi possível verificar diferença de sobrevida em cada um dos grupos; onde mais de 80% das pacientes – em estágio I no momento do diagnóstico – permaneceram vivas durante o período de seguimento.

Considerando as características clínicas de pacientes com CM, a idade representa um importante fator prognóstico. A maioria dos trabalhos compara mulheres com menos de 35 ou 40 anos com as que possuem idade superior e verificam diferença de sobrevida¹⁰⁻¹⁴. Em nosso estudo, não houve diferença de sobrevida quando avaliada esta variável, tanto considerando o ponto de corte de 50 ou de 35 anos. No entanto, ao utilizarmos o ponto de corte de 63 anos, encontrado pela curva ROC, foi possível verificar que as mulheres idosas tiveram pior sobrevida.

Variáveis anatomopatológicas são melhor relacionadas à possibilidade de cura de uma paciente com CM. Sabe-se que o risco de desenvolvimento de metástases a distância aumenta com o número de linfonodos comprometidos pela lesão primária, com o tamanho maior do tumor mamário e com o grau maior de perda da diferenciação celular. Esses são fatores prognósticos estabelecidos e independentes. Achados como invasão angiolímfática são importantes quando considerados em associação com outros fatores, como o comprometimento metastático dos linfonodos^{4,8}. No presente estudo, também foi possível verificar a influência dos achados desses fatores prognósticos no resultado da sobrevida, ao considerarmos o grupo total de pacientes, principalmente o diâmetro da lesão primária mamária, o comprometimento linfonodal e o comprometimento extracapsular linfonodal pela lesão metastática.

Os subtipos histológicos de CM também influenciam no prognóstico, onde CDI e CLI possuem pior prognóstico quando comparados com subtipos como mucinoso ou tubular. Também sabe-se que pacientes com CLI possuem melhor sobrevida quando comparado com CDI^{3,4,15}. Ambos achados foram verificados em nosso estudo.

Considerando as características imuno-histoquímicas do CM, é possível incluir alguns padrões como fatores prognósticos que influenciam no resultado da sobrevida, como já bem documentados na literatura. Sabe-se que pacientes com perfil molecular luminal (RE e/ou RP+) possuem melhor sobrevida quando comparados com outros perfis⁸.

Em nosso estudo, a positividade dos RE e RP não se relacionou significativamente com a sobrevida. Esse achado poderia ser explicado pelo número de pacientes incluídas na comparação dos dois grupos. No entanto, ao compararmos a sobrevida de pacientes que tinham as informações do perfil imuno-histoquímico com as que não dispunham dessa informação, também não houve diferença de sobrevida, o que pode

sugerir que a falta de informação pode não ter influenciado na significância do achado.

Pacientes que apresentaram fenótipo triplo-negativo (perfil basal) estiveram associadas a uma maior taxa de recorrência de metástases a distância, resultando em um pior prognóstico, e uma maior ocorrência de metástases em cérebro, pulmão e meninges, se comparados a tumores de mama não triplo-negativos^{8,16}. A influência desse perfil na sobrevida das pacientes com CM incluídas nesse estudo apresentou achado significativo, assim como a positividade do anticorpo KI-67.

Conclusões

Por meio desse estudo, foi possível verificar que os índices de sobrevida de pacientes com CM tratadas no oeste do Estado de Santa Catarina são semelhantes aos encontrados em países em desenvolvimento, o que reflete a necessidade do diagnóstico precoce. Os fatores prognósticos que influenciam no resultado da sobrevida são os mesmos documentados na literatura.

Referências

1. INCA (Instituto Nacional de Câncer). Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2010. Available from: <http://www.inca.gov.br>
2. Mettlin, C. Global breast cancer mortality statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999;49:138-44.
3. Darius DHH, Loannis M. Survival analysis between patients with invasive ductal and invasive lobular breast cancer. *Arch of Gineco and Obst.* 2009;279(1):23-8.
4. Veronesi, U, et al. *Mastologia oncológica*. São Paulo: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda. 2002:580.
5. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th Printing. 2010;X:646.
6. Clarke MR, Collins, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-106.
7. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The Lancet Oncology.* 2008;9:730-56.
8. Conzen SD, et al. Malignant tumors of the breast. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: principles & practice of oncology*, 8^a ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008;43:1595.
9. Vance SY, et al. Primary tumor location impacts breast cancer survival. *American J Surgery.* 2008;195(5):616-20.
10. Adami HO, Malker B, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer.* 1985;56(4):898-902.
11. Bollet MA, Sigal-Zafrani B, et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol.* 2007;82(3):272-80.
12. Clagnan WS, Andrade JM, et al. Age as an independent prognostic factor in breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(2):67-74.
13. Dubsky PC, Gnant MF, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2002;3(1):65-72.
14. Garicochea B, Morelle A, Andrighetti AE. Age as a prognostic factor in early breast cancer. *Rev Saude Publica.* 2009;43(2):311-7. Epub 2009.
15. Weigelt, B, et al. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:591-602.
16. Rakha, EA, et al: Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer.* 2007;109:25-32.