

Fatores preditivos de recidiva do carcinoma mamário axila-negativo

Predictive factors for recurrence in axillary node-negative breast carcinoma

Artur Orlando A Ramos Filho,¹ Thomas WN Castro,¹ Marco Antônio V Rêgo,² Francis O Alves,³ Livia C Almeida,³
Mabel V Sousa,³ Maria das Graças Souza Vieira⁴ e Helenemarie Schaer-Barbosa⁵

Resumo

Metástase em gânglios linfáticos axilares é um fator prognóstico importante para o carcinoma mamário invasivo. Contudo, cerca de 10% a 20% das pacientes com carcinoma axila-negativo apresentam recidiva da neoplasia. Para avaliar os possíveis fatores preditivos de recidiva, foram revisados os prontuários de 738 casos de pacientes com câncer de mama tratados cirurgicamente no Hospital Aristides Maltez entre 1995-97, encontrando-se 271 pacientes livres de metástases axilares, das quais 32 (11,8%) recidivaram. A média de idade da paciente ao diagnóstico foi de 60 anos. Compararam-se os Grupos 1 (com recidiva) e 2 (sem recidiva) considerando-se idade do paciente ao diagnóstico, tamanho tumoral e grau histológico do tumor (Scarff-Bloom-Richardson). Calcularam-se os riscos relativos (RR) e intervalos de confiança de 95%. Observou-se um RR=3,45 (1,65; 7,22) para recidiva e idade inferior a 40 anos. Com relação ao grau histológico encontrou-se RR=3,08 (1,52; 6,24) de recidiva em pacientes com grau histológico III, comparando-se àquelas com graus I e II. Foram observados um RR=1,13 (IC 95%=0,55; 2,33) para tumores maiores que 2cm e um RR=1,75 (IC 95%=0,74; 4,14) para tumores maiores que 5cm. Concluiu-se que a idade da paciente ao diagnóstico abaixo de 40 anos e grau histológico III são importantes fatores preditivos de recidiva do carcinoma mamário axila-negativo. Estes achados têm fundamento na literatura e podem justificar a adoção de terapêutica complementar para este grupo de pacientes.

Palavras-chave: neoplasias mamárias; carcinoma; estadiamento de neoplasias; axila; gânglios linfáticos; recidiva local de neoplasia; valor preditivo.

¹Bolsista de iniciação científica - PIBIC, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia.

²Acadêmica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia.

³Médico. Doutor em Epidemiologia. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Preventiva da Universidade Federal da Bahia.

⁴Bioquímica. Mestre em Imunologia, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia e Hospital Aristides Maltez.

⁵Médica. Professora Adjunta do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal. Doutora em Patologia Humana, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos e Hospital Aristides Maltez. *Enviar correspondência para H.S.B. Rua Carijós 1, Rio Vermelho; 41940-020 Salvador, BA - Brasil.*

Recebido em novembro de 2001.

Abstract

Lymph node metastasis is an important prognostic factor in breast carcinoma. However 10% to 20% of axillary node-negative patients present recurrence on follow-up. To evaluate the predictive factors for recurrence, 738 cases of breast carcinoma surgically treated between 1995-1997 in a cancer hospital in Salvador, Brasil (Hosp. Aristides Maltez) were reviewed. There were 271 axillary node-negative patients, 32 of them (11,8%) with recurrent disease. The mean age was 60 years. Age, tumor size and histologic grading (Scarff-Bloom-Richardson) were compared between Group 1 (with recurrence) and Group 2 (free of recurrence). Relative risks (RR) and confidence intervals of 95% were calculated. Results showed RR=3.45 (1.65; 7.22) for recurrence and age below 40 years. As to histologic grading, patients with grade III had RR=3.08 (1.52; 6.24) for recurrence, compared to patients grade I and II. Tumors larger than 2cm and 5cm had RR=1.13 (0.55; 2.33) and RR=1.75 (0.74; 4.14) respectively. These results suggest that age below 40 years and histologic grade III are important predictive factors of recurrence in axillary node-negative breast carcinoma. These findings are in accordance with the literature and may justify complementary therapeutic measures for this group of patients.

Key words: breast neoplasms; carcinoma; neoplasms staging; axilla; lymph nodes; local neoplasms recurrence; predictive value.

INTRODUÇÃO

A presença ou ausência de metástase em linfonodos axilares em pacientes com carcinoma mamário invasivo tem sido utilizada como o fator mais importante na decisão sobre a necessidade de ser feita terapêutica complementar no tratamento do câncer de mama. No entanto, cerca de 10% a 20% das pacientes cujos linfonodos são negativos ao exame histopatológico rotineiro e não são submetidas à quimioterapia complementar apresentam posteriormente recidiva loco-regional ou metastática.¹⁻⁴ Até o momento não é possível prever quais as pacientes que irão apresentar recidiva. Entretanto alguns fatores prognósticos relevantes podem ser utilizados para determinar as pacientes com maior risco de recorrência e que precisam de terapêutica complementar.

Neste estudo pretendemos avaliar o valor do tamanho do tumor mamário, a idade e o grau histológico como fatores preditivos de recidiva em pacientes com carcinoma mamário axila-negativo. Buscou-se comparar dois grupos de pacientes, ambos portadores de câncer de mama axila-negativo - um com recidiva e outro sem recidiva tumoral - para avaliar a importância destes fatores como preditores de recorrência da doença em nossa população, uma vez que poucos são os estudos

já realizados no Brasil e, especialmente, na população nordestina.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Vários estudos demonstraram que o tamanho do tumor é um importante fator prognóstico.²⁻⁷ Pacientes com carcinomas de até 1 cm têm melhor prognóstico, apresentando 86% de sobrevida sem evidência de neoplasia após 20 anos de seguimento² e 96% de sobrevida, sem recidiva da doença, aos cinco anos de seguimento.³ Já pacientes com tumores maiores que 2 cm apresentam risco maior de recidiva.⁴

Outros fatores como idade da paciente ao diagnóstico,^{5,8} grau histológico do tumor (Scarff-Bloom-Richardson-SBR),^{3,4,7-12} condição dos receptores de estrogênio e progesterona,¹³ positividade para p-53¹⁴ e *c-erbB2*¹⁵ são também considerados como tendo valor prognóstico. Considerando-se o fator idade, de acordo com Mustafa et al,⁹ pacientes com 40 anos ou menos apresentam pior prognóstico, com sobrevida inferior àquelas mais idosas (78% versus 93% em 5 anos). O grau histológico do tumor também influencia a evolução dessas pacientes, observando-se que as pacientes com grau III têm prognóstico pior que aquelas cujos tumores são grau I e II.^{2,4,9}

Determinar, portanto, as pacientes de maior risco para recorrência neoplásica neste grupo de pacientes com carcinoma mamário sem metástases nodais, continua a ser de relevância crucial para a escolha do tratamento. As diferenças observadas na evolução do câncer de mama em regiões geográficas diversas, possivelmente relacionadas com características genéticas e raciais, demonstram a relevância da presente investigação.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram levantados todos os casos entre 1995 e 1997 de carcinoma mamário em mulheres tratadas cirurgicamente e acompanhadas no Hospital Aristides Maltez, hospital de referência para o tratamento de câncer no Estado da Bahia. Realizou-se a revisão dos prontuários, selecionando-se os casos com carcinoma de mama sem metástase axilar. As pacientes foram divididas em Grupo 1, com recidiva loco-regional ou a distância e Grupo 2, sem recidiva loco-regional ou a distância. Definiram-se como as principais variáveis de interesse para comparação entre os dois grupos: o tamanho tumoral, o grau histológico e a idade.

O tamanho do tumor foi medido em centímetros, ao exame anatomopatológico. O grau histológico foi avaliado em três categorias, de acordo com a classificação de Scarff-Bloom-Richardson (SBR). Todos os tipos histológicos foram classificados em graus, de I a III, avaliando-se o padrão arquitetural, grau nuclear e número de mitoses por 10 campos de 40x. A variável idade foi dicotomizada em abaixo de 40 anos *versus* 40 anos e mais.

A coleta dos dados nos prontuários médicos foi realizada por estudantes do curso de Medicina previamente treinados. Os dados foram transcritos para uma ficha específica, revisados e a seguir digitados em planilha eletrônica *Microsoft Excel*. A análise foi realizada com a utilização do programa *Epi-Info* versão 6.03. Inicialmente foi procedida a análise descritiva de todas as variáveis. Foram calculados os riscos relativos (RR) e respectivos intervalos de confiança de 95%.

RESULTADOS

Foram revisados 738 casos de câncer de mama operados no HAM entre 1995-1997, encontrando-se 271 carcinomas mamários livres de metástases axilares, dos quais, 32 (11,8%) recidivaram.

Compararam-se os Grupos 1 (com recidiva) e 2 (sem recidiva) considerando-se idade, tamanho tumoral e grau histológico.

A média de idade das pacientes ao diagnóstico foi de 60 anos nos dois grupos. A mediana foi de 51 anos para o Grupo 1 e de 61 anos para o Grupo 2. Observou-se um RR= 3,45 (IC95%=1,65; 7,22) para recidiva no grupo de pacientes com idade inferior a 40 anos quando comparado com o grupo de pacientes com 40 anos ou mais.

Com relação ao grau histológico encontrou-se RR= 3,08 (IC95%=1,52; 6,24) para pacientes com tumores grau III, comparando-se àquelas com tumores graus I e II.

Foram verificados um RR=1,13 (IC95%=0,55; 2,33) para tumores maiores que 2cm e um RR=1,75 (IC95%=0,74; 4,14) considerando o tamanho do tumor maior que 5cm. Estes aumentos de risco relacionados ao tamanho tumoral não têm significância estatística.

DISCUSSÃO

Nas regiões sul e sudeste do Brasil o carcinoma mais freqüente em mulheres é o mamário. No estado da Bahia, este carcinoma ocupa o segundo lugar em freqüência e sabe-se que, em mulheres, é o câncer com maior taxa de mortalidade no Brasil.¹⁶ No carcinoma de mama, admite-se que as células malignas disseminam-se inicialmente por via linfática para os linfonodos axilares e depois de tempo variável alcançam a circulação sistêmica. Uma hipótese mais recente sugere que o carcinoma mamário é uma doença sistêmica desde o início; entretanto, o estadiamento axilar continua tendo importantes implicações prognósticas.¹⁷

Com o advento e a evolução da mamografia e da ultrassonografia mamárias, observou-se um aumento significativo na

detecção de carcinomas mamários não palpáveis ao exame clínico, sendo estes, em sua maioria, pequenos e livres de metástases em linfonodos axilares. Tornou-se, conseqüentemente, ainda mais importante definir aquelas pacientes que se beneficiariam do uso de terapia sistêmica, complementar ao tratamento cirúrgico. De acordo com os grandes estudos, em 10% - 20% das pacientes com linfonodos axilares negativos há recorrência da doença dentro de cinco anos de acompanhamento clínico, valores próximos ao encontrado no estudo presente (11,8%).

A busca por fatores que possam indicar quais as mulheres com maior risco levou à utilização de técnicas como a imuno-histoquímica e a reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção de micrometástases axilares e para identificação de positividade/negatividade das neoplasias para receptores hormonais (estrógeno e progesterona), *c-erbB-2* e p53. Entretanto, a eficácia destes métodos para identificar o grupo de risco de recidiva é controversa. Características anatômicas e histológicas clássicas como tamanho do tumor⁵ e grau histológico⁴ são ainda considerados como mais relevantes. No Brasil e especialmente no nordeste, onde temos uma população com características genéticas diferentes, com importante miscigenação racial, não encontramos estudos sobre quais seriam as características mais indicativas de recidiva do câncer de mama axila-negativo.

Neste estudo procurou-se determinar se fatores considerados relevantes, na literatura, teriam valor preditivo entre nós. A idade revelou-se um importante fator prognóstico na presente investigação, pois as pacientes abaixo de 40 anos mostraram uma maior frequência de recidiva. Em outros trabalhos publicados, Goldstein et al,¹⁸ estudando pacientes com carcinoma intraductal, e Mustafa et al⁹ em estudo de 2153 mulheres com câncer de mama invasivo, de tamanho ≤ 1 cm, também relataram que a idade abaixo de 40 anos indicaria maior probabilidade de recidiva tumoral.

O grau histológico III associou-se também a um maior risco de recidiva, em concordância com trabalhos publicados, em

que o grau histológico III foi considerado o fator prognóstico mais importante em pacientes com carcinoma axila-negativo.⁴ Em alguns estudos, em que o valor preditivo de recidiva de vários fatores, além do grau histológico, foram analisados e comparados, incluindo avaliação de receptores hormonais, índice de proliferação celular e expressão de *c-erbB2*, observou-se que o grau histológico é o melhor preditor de recidiva tumoral neste grupo de pacientes com carcinoma axila-negativo.¹⁹

No presente estudo, uma associação positiva entre tumores de maior diâmetro e recidiva foi também observada, principalmente em tumores maiores que 5 cm, ainda que sem significado estatístico, parecendo ter menor importância que o grau histológico.

Uma revisão das análises publicadas sugere que a utilização de outros métodos como a imuno-histoquímica para receptores hormonais e para *c-erbB2* provavelmente ganham importância maior naquele grupo de carcinomas de baixo grau histológico, com até 1 cm de diâmetro em que não foi possível ainda precisar um fator determinante de recidiva, mas, no qual, a avaliação de um conjunto de fatores de risco pode, possivelmente, permitir uma melhor avaliação prognóstica e indicar a terapêutica mais adequada. O prosseguimento das investigações nestes pacientes é fundamental para que se possa definir mais precisamente o grupo de risco de recidiva nos carcinomas mamários axila-negativos.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou uma frequência de recidiva neoplásica de 11,8% em pacientes com carcinoma mamário axila-negativo e acompanhamento clínico de quatro a cinco anos. Os fatores preditivos mais importantes de recidiva no câncer de mama axila-negativo foram grau histológico (III) e idade da paciente menor que 40 anos. Estes resultados apontam para a necessidade de terapêutica adjuvante em pacientes com carcinoma mamário axila-negativo que tenham menos de 40 anos de idade ou grau histológico III. É importante ressaltar que o presente trabalho continua em andamento, com o levantamento

de novos casos, tendo como objetivo a avaliação da importância de micro-metástases - pelo estudo de cortes seriados e imuno-histoquímica dos linfonodos - e a análise de outros fatores prognósticos como distância da margem cirúrgica e positividade/negatividade para receptores hormonais (estrógeno/progesterona), p53 e *c-erbB-2*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dowlathqhi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer* 1997;80:1188-96.
2. Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long-term follow-up study of survival and stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7(3):355-66.
3. O'Reilly SM, Camplejohn RS, Barnes DM, Millis RR, Rubens RD, Richards RA. Node-negative breast cancer prognostic subgroups defined by tumor size and flow cytometry. *J Clin Oncol* 1990;8(12):2040-6.
4. Saimura M, Fukutoni T, Tsuda H, Sato H, Miyamoto K, Akashi-Tanak S. Prognosis of a series of 763 consecutive node-negative invasive breast cancer patients without adjuvant therapy: analysis of clinicopathological prognostic factor. *J Surg Oncol* 1999;71(2):101-5.
5. Ciatto S, Cecchini S, Grazzini G, Iossa A, Bartoli D, Rasponi A. Tumor size and prognosis of breast cancer with negative axillary nodes. *Neoplasms* 1990;37(2):179-84.
6. Tabar L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer* 1999;86(3):449-62.
7. Chen SC, Chao TC, Hwang TL, Jeng LB, Jan YY, Wang CS. Prognostic factors in node-negative breast cancer patients: the experience in Taiwan. *Chang-Keng-I-Hsueh-Tsa-Chih* 1998;49(1):35-9.
8. Pratap R, Shousha S. Breast carcinoma in women under the age of 50: relationship between p53 immunostaining, tumor grade and axillary lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49(1):35-9.
9. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, Bland KI, Chang HR. Prognostic analysis of survival in small breast cancers. *J Am Coll Surg* 1998;186(50):562-9.
10. Schumacher M, Schmoor C, Sauerbrei W, Shauer A, Ummenhofer L, Gatzemeier W. The prognostic effect of histological tumor grade in node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25(3):235-45.
11. Le-Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989;64(9):1914-21.
12. Contesso G, Mouriessie H, Friedman S. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 1987;5(9):1378-86.
13. Kinne DW, Ashikari R, Butler A. Estrogen receptor protein in breast cancer as a predictor of recurrence. *Cancer* 1981;47:2364-7.
14. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1993;329:1318-27.
15. Gullick WJ, Love SB, Wright C. *c-erbB-2* protein over expression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. *Br J Cancer* 1991;63:434-8.
16. Ministério da Saúde (Brasil). Sistema de informações sobre mortalidade: 1980 a 1992. Brasília: MS; 1996.
17. Tavassoli FA. Pathology of the breast. 2nd ed. Stamford: Appleton and Lange; 1999. p. 27-74.
18. Goldstein NS, Kestin L, Vicini F. Intraductal carcinoma of the breast. *Am J Sur Pathol* 2000; 24:1058-67.
19. Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990;65(9 Suppl):2121-8.