

# Sobrevida e Fatores Prognósticos em Pacientes com Câncer de Mama: Estudo de Coorte

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n4.4839>

## *Survival and Prognostic Factors in Patients with Breast Cancer: Cohort Study*

## Sobrevida y Factores Pronósticos en Pacientes con Cáncer de Mama: Estudio de Cohorte

Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa<sup>1</sup>; Samya Viana da Silva Rodrigues<sup>2</sup>; Ana Carolina Vieira Mendes<sup>3</sup>; Rackell Ramos Everton Costa<sup>4</sup>; Marcela Coêlho de Sá<sup>5</sup>; Sabas Carlos Vieira<sup>6</sup>; Carlos Eduardo Coelho de Sá<sup>7</sup>; Rodrigo José de Vasconcelos Valença<sup>8</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O câncer de mama é o mais frequente no mundo e uma importante causa de óbito entre mulheres. **Objetivo:** Analisar a sobrevida e os fatores prognósticos em uma coorte de pacientes com câncer de mama. **Método:** Coorte retrospectiva de 201 pacientes com câncer de mama atendidos entre janeiro/2018 e dezembro/2022 em um hospital terciário de Caxias (MA), Brasil. A coleta de dados ocorreu entre janeiro e junho/2023. Os dados foram analisados no R, versão 4.0.2. Construíram-se as curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) pelo modelo de Kaplan-Meier. Realizaram-se a análise descritiva por cálculo das frequências absolutas (n) e relativas (%) e a avaliação dos fatores prognósticos por regressão de Cox. Avaliou-se a significância estatística pelo teste de Wald, sendo o nível adotado de 5%. **Resultados:** As SG e SLD em cinco anos foram de 91,3% e 72,4%, respectivamente. Predominaram mulheres (98,5%) acima de 40 anos de idade (86,1%) e com carcinoma invasivo de tipo não especial (94%), G1 ou G2 (79,1%), menores do que 5 cm (64,6%), sem invasão angiolinfática (52,7%) e neural (77,6%) e de subtipo molecular luminal (65,2%). O sexo masculino teve maior risco de óbito. Pacientes com invasão angiolinfática e neural e não expressão de receptores de estrogênio (RE) mostraram maior risco de recidiva. **Conclusão:** As SG e SLD em cinco anos foram de 91,3% e 72,4%, respectivamente. Sexo masculino, invasão angiolinfática e neural e não expressão de RE foram fatores prognósticos associados a maior risco de óbito ou recidiva.

**Palavras-chave:** Prognóstico; Condições Patológicas Anatômicas; Avaliação dos Resultados dos Cuidados de Saúde/estatística & dados numéricos; Neoplasias da Mama/diagnóstico.

### ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer is the most common cancer in the world and an important cause of death among women. **Objective:** To analyze survival and prognostic factors in a cohort of patients with breast cancer. **Method:** Retrospective cohort of 201 patients with breast cancer treated between January 2018 and December 2022 at a tertiary hospital in Caxias, Maranhão, Brazil. Data were collected between January and June 2023 and analyzed with software R, version 4.0.2. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) curves were constructed using the Kaplan-Meier model. A descriptive analysis was performed by calculating absolute (n) and relative frequencies (%) and evaluating prognostic factors with Cox regression. Statistical significance was evaluated through the Wald Test, with a level of 5%. **Results:** The 5-year OS and DFS were 91.3% and 72.4%, respectively. Women predominated (98.5%) over 40 years of age (86.1%) and with invasive carcinoma of no-special type (94%), G1 or G2 (79.1%), smaller than 5 cm (64.6%), without angiolymphatic (52.7%) and neural (77.6%) invasion and luminal molecular subtype (65.2%). Males had higher risk of death. Patients with angiolymphatic and neural invasion and non-expression of estrogen receptors (ER) had higher risk of recurrence. **Conclusion:** The 5-year OS and DFS were 91.3% and 72.4%, respectively. Male gender, angiolymphatic and neural invasion and non-expression of ER were prognostic factors associated with higher risk of death or recurrence. **Key words:** Prognosis; Anatomical Pathological Conditions; Health Care Outcome Assessment/statistics & numerical data; Breast Neoplasms/diagnosis.

### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama es el más común en el mundo y una importante causa de muerte entre mujeres. **Objetivo:** Analizar la sobrevida y factores pronósticos en una cohorte de pacientes con cáncer de mama. **Método:** Cohorte retrospectiva de 201 pacientes con cáncer de mama tratados entre enero de 2018 y diciembre de 2022 en un hospital de tercer nivel de Caxias (MA), Brasil. La recolección de datos se realizó entre enero y junio de 2023. Los datos fueron analizados en R, versión 4.0.2. Las curvas de sobrevida general (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SSE) se construyeron utilizando el modelo de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis descriptivo calculando frecuencias absolutas (n) y relativas (%) y evaluando los factores pronósticos mediante regresión de Cox. La significación estadística se evaluó mediante la prueba de Wald, con un nivel del 5%. **Resultados:** Las SG y SSE a cinco años fueron del 91,3% y 72,4%, respectivamente. Hubo predominio de mujeres (98,5%) mayores de 40 años (86,1%) y con tumores carcinomatosos invasivos de tipo no especial (94%), G1 o G2 (79,1%), menores de 5 cm (64,6%), sin invasión linfocelular (52,7%) y neural (77,6%) y subtipo molecular luminal (65,2%). Los hombres tenían un mayor riesgo de muerte. Pacientes con invasión linfocelular y neural y ausencia de receptores de estrógenos (RE) mostraron un mayor riesgo de recurrencia. **Conclusión:** Las SG y SSE a cinco años fueron del 91,3% y 72,4%, respectivamente. Sexo masculino, invasión linfocelular y neural y ausencia de ER fueron factores pronósticos asociados con mayor riesgo de muerte o recurrencia. **Palabras clave:** Pronóstico; Condiciones Patológicas Anatómicas; Evaluación de Resultado en la Atención de Salud/estadística & datos numéricos; Neoplasias de la Mama/diagnóstico.

<sup>1,8</sup>Universidade Estadual do Piauí (Uespi), Centro de Ciências da Saúde (CCS), Teresina (PI), Brasil. E-mails: rafaelearcosta@gmail.com; rodrigojose@ccs.uespi.br. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-0798-890X>; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-8115-3951>

<sup>2,3,4</sup>Universidade Estadual do Maranhão (Uema), Departamento de Ciências da Saúde (DCS), Caxias (MA), Brasil. E-mails: vianasamya@gmail.com; anacarolinavieiramendes@gmail.com; rackellramosevertoncosta@hotmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-1809-6552>; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-3761-4543>; Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0001-4149-0961>

<sup>5</sup>Centro Universitário Unifacil Wyden, Coordenação de Medicina, Teresina (PI), Brasil. E-mail: marcelacoelhodesa0908@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-3797-0997>

<sup>6</sup>Oncocenter, Tocoginecologia, Teresina (PI), Brasil. E-mail: drsabasvieira@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0935-7316>

<sup>7</sup>Oncocenter, Oncologia Clínica, Teresina (PI), Brasil. E-mail: eduardo\_sa1601@hotmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-9610-8010>

**Endereço para correspondência:** Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa. Rua Olavo Bilac, 2335 – Centro (Sul). Teresina (PI), Brasil. CEP 64001-280. E-mail: rafaelearcosta@gmail.com



## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o mais comum entre mulheres no mundo e uma importante causa de óbito nessa população. Esse câncer consiste em uma doença multifatorial cujas incidência, mortalidade e taxas de sobrevida são dependentes de diversos fatores, como estrutura populacional, estilo de vida e fatores genéticos e ambientais. A atual mudança do perfil de fatores risco para câncer de mama na população geral tem levado a um crescente aumento do número de casos da doença ao longo dos anos<sup>1</sup>.

O câncer de mama é heterogêneo em termos moleculares, podendo ser dividido em três grandes subtipos com base na expressão de receptores hormonais (RH), receptores de estrogênio (RE) e receptores de progesterona (RP), e do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (*HER2*, do inglês *human epidermal growth factor receptor 2*): (1) RH+/HER2-; (2) HER2+; e (3) câncer de mama triplo-negativo. De modo geral, o subtipo RH+/HER2- é o mais comum, representando cerca de 70% dos casos de câncer de mama. Já o subtipo HER2+ (*HER2* superexpresso) corresponde a 15-20% do total de casos, e o câncer de mama triplo-negativo (RE-/RP-/HER2-) ocorre em cerca de 15% das pacientes diagnosticadas com câncer de mama<sup>2</sup>.

O diagnóstico do câncer de mama é realizado com base no exame clínico, métodos de imagem (mamografia, ultrassonografia e ressonância nuclear magnética) e estudo anatomopatológico. O tratamento é determinado com base no estadiamento e estratificação de risco, sendo realizado principalmente com cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia-alvo molecular<sup>3</sup>. Atualmente, a imunoterapia também já tem sido empregada em alguns cenários como uma quinta modalidade de tratamento do câncer de mama<sup>4</sup>.

O estudo do prognóstico em câncer de mama é importante para entender o curso da doença e determinar estratégias terapêuticas, além de permitir o conhecimento do perfil de mortalidade e recidiva entre instituições. O método mais comumente utilizado neste estudo é o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, podendo-se analisar diversas variáveis<sup>5,6</sup>. Em revisão sistemática, Phung et al.<sup>6</sup> mostraram que os fatores prognósticos mais estudados em câncer de mama são idade ao diagnóstico, *status* linfonodal, tamanho tumoral, grau de diferenciação celular, invasão angiolinfática, estágio, *status* dos RH e de *HER2*, tratamento, índice mitótico, subtipo histológico e *status* menopausal, entre outros<sup>6</sup>.

O objetivo do estudo é analisar a sobrevida e fatores prognósticos em uma coorte de pacientes com câncer de mama.

## MÉTODO

Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva. A coleta de dados foi realizada na Unidade de Assistência de

Alta Complexidade em Oncologia (Unacon) de um hospital terciário (Hospital Macrorregional de Caxias Dr. Everaldo Aragão), localizado em Caxias (MA), Brasil. Com início das atividades em 2018, o serviço presta assistência integral a pacientes com câncer em nível regional, oferecendo diagnóstico dos casos, assistência ambulatorial e hospitalar, atendimentos de emergências oncológicas e cuidados paliativos.

Foram incluídos no estudo pacientes da unidade com diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama realizado entre janeiro/2018 e dezembro/2021. Todos tiveram os atendimentos cobertos exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Ao todo, 235 pacientes cumpriam o critério de inclusão, compondo a população do estudo. Excluíram-se 34 pacientes, 17 por conta de dados incompletos e/ou ausentes no prontuário, dez por não terem concluído o tratamento até o fim do seguimento do estudo (31/12/2022), cinco por abandono do tratamento e dois pelo exame anatomopatológico com subtipo histológico não ser de carcinoma de mama. Ao final, a amostra foi composta por 201 pacientes.

A coleta de dados foi realizada entre janeiro e junho/2023. Foram coletadas as variáveis sexo, idade ao diagnóstico, subtipo histológico, grau de diferenciação celular, tamanho tumoral, presença de invasão angiolinfática e neural, perfil dos RE, RP e *HER2*, expressão de Ki-67, subtipo molecular, estadiamento clínico TNM da *American Joint Committee on Cancer*<sup>7</sup> (AJCC) e estadiamento clínico prognóstico, técnica cirúrgica adotada, comprometimento de linfonodos na linfadenectomia, tratamento com radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e trastuzumabe, uso de ácido zoledrônico, ocorrência de recidiva e/ou metástase e desfecho no último seguimento.

Os dados foram analisados no programa R<sup>8</sup> (R Core Team), versão 4.0.2. As curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) foram construídas segundo o modelo de Kaplan-Meier<sup>9</sup>. Nesta investigação, os participantes podem permanecer em observação por tempos distintos. Alguns deixam o estudo pela ocorrência do evento, ou por outras razões como, por exemplo, adoecimento ou morte por outras causas, retirada do consentimento, mudança de endereço, efeitos adversos graves e necessidade de interrupção do tratamento. Ou, ainda, pelo fato de o estudo se encerrar. Para contemplar tais situações especiais, nesta análise de sobrevivência, a variável dependente passa a ser o tempo até o evento, e os sujeitos são computados como pessoas\*tempo, refletindo a fração de sujeitos que permanecem em observação, ou seja, não sofreram o evento nem foram “censurados”, termo usado para a interrupção do seguimento. Dessa maneira, podem-se estimar parâmetros como o tempo até atingir um percentual de desfechos, e o percentual de eventos que ocorre em um intervalo de tempo, ou também fazer uma comparação dos tempos para ocorrência dos eventos nos diferentes subgrupos<sup>10</sup>.

Neste estudo, o início do tempo de sobrevida foi a data do diagnóstico anatomopatológico. Foram consideradas falhas os óbitos (data do óbito para a SG) ou as recidivas (data da recidiva para a SLD) ocorridos até o final do seguimento. Foram consideradas censuras os pacientes que permaneceram vivos (SG) ou sem recidiva (SLD) até a data final de seguimento, sendo a censura realizada nessa data, respeitando o tempo máximo de 60 meses (entre 1/1/2018 e 31/12/2022). Os casos confirmados como perda de seguimento foram censurados na data do último seguimento.

Foi realizada análise descritiva das variáveis mediante cálculo das frequências absolutas (n) e relativas (%). A avaliação dos fatores prognósticos associados aos óbitos e a recidivas foi realizada mediante análises bivariada e multivariada pelo modelo de riscos proporcionais (regressão de Cox), nas quais foram estimadas as razões de risco, do inglês *hazard ratios* (HR), não ajustadas e ajustadas, e os seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). A significância estatística foi avaliada utilizando-se o teste de Wald, e os valores de *p* menores do que 0,05 foram adotados como significantes. Variáveis com valores de *p* menores do que 0,2 na análise bivariada foram consideradas para a análise multivariada. As variáveis sexo, idade e aquelas relacionadas aos exames anatomopatológico e imuno-histoquímico (subtipo histológico, grau de diferenciação, tamanho tumoral, invasão angiolinfática e neural, subtipo molecular, expressão de RE, RP, HER2 e Ki-67) foram as elencadas para análise por regressão de Cox. Nesta análise, o adequado desempenho é avaliado pelo diagrama Log-Log, que garante o paralelismo (homogeneidade do

risco em função do tempo) entre a ocorrência de eventos dos subgrupos comparados; caso contrário, as razões de risco variariam em função do tempo de seguimento<sup>10</sup>.

Este estudo foi aceito e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual do Piauí (Uespi), Teresina (PI), Brasil, com número de parecer 5.213.278 (CAAE: 54937322.4.0000.5209), com base na Resolução n.º 466<sup>11</sup> de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, e teve a dispensa do Termo de Consentimento/Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE/Tale).

## RESULTADOS

As curvas de sobrevida dos pacientes analisados (Figura 1) mostraram uma SG em cinco anos de 91,3% e uma SLD em cinco anos de 72,4%. A curva de SG estabilizou após um período de 728 dias de seguimento e a curva de SLD estabilizou após um período de 1.285 dias de seguimento.

Na Tabela 1, os dados de base dos pacientes analisados podem ser visualizados. Dos 201 pacientes incluídos, 198 (98,5%) eram do sexo feminino e três (1,5%) do sexo masculino, e 28 (13,9%) foram diagnosticados em idade jovem (menos de 40 anos). O subtipo histológico mais prevalente foi o carcinoma invasivo de tipo não especial (CINE) (94%), seguido do carcinoma ductal *in situ* (CDIS) (2,5%). Outros tipos de carcinoma que ocorreram foram: mucinoso (1%), papilífero (1%), lobular invasivo (1%) e neuroendócrino (0,5%); 7% tinham carcinoma bem diferenciado (G1); 72,1% moderadamente diferenciado (G2); e 20,9% pouco diferenciado (G3). A maioria (64,6%)

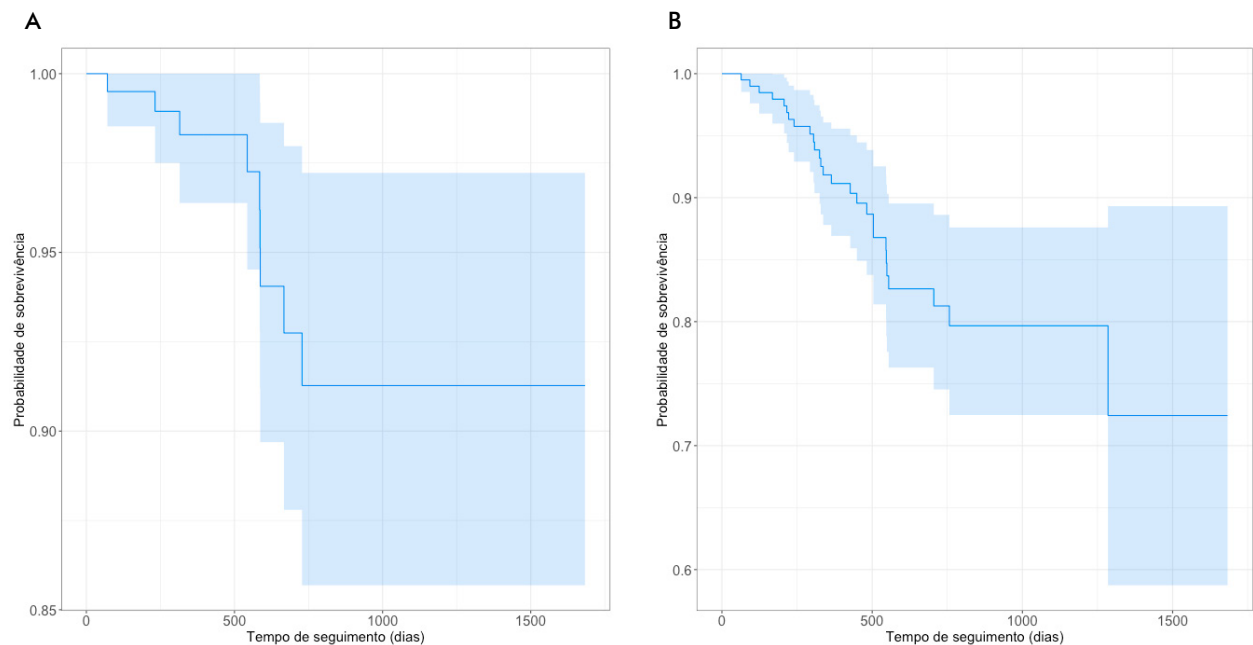


Figura 1. Curvas de sobrevida dos pacientes analisados. (A) = sobrevida global; (B) = sobrevida livre de doença; Abscissa (eixo x) = tempo de seguimento em dias; Ordenada (eixo y) = probabilidade de sobrevivência.



Tabela 1. Dados de base dos pacientes analisados

Variáveis	n	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	198	98,5
Masculino	3	1,5
<b>Idade (diagnóstico)</b>		
<40 anos	28	13,9
40–49 anos	60	29,9
50–59 anos	52	25,9
≥60 anos	61	30,3
<b>Subtipo histológico</b>		
Carcinoma invasivo de tipo não especial	189	94,0
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	5	2,5
Carcinoma mucinoso	2	1,0
Carcinoma papilífero invasivo	2	1,0
Carcinoma lobular invasivo	2	1,0
Carcinoma neuroendócrino de mama	1	0,5
<b>Grau</b>		
G1 (bem diferenciado)	14	7,0
G2 (moderadamente diferenciado)	145	72,1
G3 (pouco diferenciado)	42	20,9
<b>Tamanho tumoral</b>		
<2 cm	22	10,9
2–5 cm	108	53,7
>5 cm	71	35,4
<b>Invasão angiolinfática</b>		
Não	106	52,7
Sim	95	47,3
<b>Invasão neural</b>		
Não	156	77,6
Sim	45	22,4
<b>Receptores de estrogênio</b>		
Negativos	79	39,3
Positivos	122	60,7
<b>Receptores de progesterona</b>		
Negativos	96	47,8
Positivos	105	52,2
<b>HER2</b>		
Negativos	148	73,6
Positivos	53	26,4
<b>Ki-67</b>		
≤30%	127	63,2
>30%	74	36,8

Variáveis	n	%
<b>Subtipo molecular</b>		
HER2 superexpresso	27	13,4
Luminal A	47	23,4
Luminal B	58	28,9
Luminal B híbrido	26	12,9
Triplo-negativo	43	21,4
<b>Estadiamento clínico (T)</b>		
Tis	5	2,5
T1	24	11,9
T2	91	45,3
T3	49	24,4
T4	32	15,9
<b>Estadiamento clínico (N)</b>		
N0	88	43,8
N1	48	23,9
N2	24	11,9
N3	11	5,5
Nx	30	14,9
<b>Estadiamento clínico (M)</b>		
M0	171	85,1
M1	30	14,9
<b>Estadiamento clínico prognóstico</b>		
0	5	2,5
IA	38	18,9
IB	30	14,9
IIA	28	13,9
IIB	16	8,0
IIIA	26	12,9
IIIB	17	8,5
IIIC	11	5,5
IV	30	14,9

Legenda: HER2 = human epidermal growth factor receptor 2.

apresentou tumor menor do que 5 cm ao diagnóstico, sem invasão angiolinfática (52,7%) e neural (77,6%). Quanto ao perfil imuno-histoquímico, 122 (60,7%) expressaram RE, 105 (52,2%) RP e 53 (26,4%) HER2. A maior parte (63,2%) apresentou valores de Ki-67 considerados baixos, menores ou iguais a 30%<sup>12</sup>; 65,2% dos tumores foram do subtipo molecular luminal, 21,4% foram triplo-negativo e 13,4% HER2+. Quanto ao estadiamento clínico TNM, T2 (45,3%), N0 (43,8%) e M0 (85,1%) foram os mais



frequentes; 58,2% apresentaram estadiamento clínico prognóstico entre 0 e IIB; e 41,8% entre IIIA e IV.

Com relação ao tratamento e à evolução dos pacientes (Tabela 2), 85,1% (171) realizaram cirurgia com intenção curativa, três (1,5%) realizaram mastectomia bilateral higiênica e 27 (13,4%) não tiveram indicação de cirurgia por doença muito avançada. Destes, 83 (41,3%) apresentaram linfonodos comprometidos na linfadenectomia. A maioria teve indicação de radioterapia (79,1%), quimioterapia (98%) e hormonioterapia (57,7%). Quanto ao trastuzumabe, dos 53 pacientes *HER2+*, 29 (14,4%) tiveram indicação de uso; 20 pacientes (10%) tiveram indicação de uso de ácido zoledrônico; 27 pacientes (13,4%) apresentaram recidiva, sendo 18 (9%) sistêmicas, oito (4%) locais e um (0,5%) regional; 48 pacientes (23,9%) tiveram metástase, 30 (14,9%) já no momento do diagnóstico e 18 (9%) por recidiva do tumor primário. Os sítios de metástase ocorridos foram ossos (23 pacientes), pulmões (23 pacientes), fígado (11 pacientes), sistema nervoso central (9 pacientes) e pele (5 pacientes).

Ao final do seguimento, 147 pacientes (73,1%) estavam vivos sem evidências de neoplasia, 45 (22,4%) vivos com câncer e houve nove óbitos (4,5%) pelo câncer de mama.

Conforme a Tabela 3, o sexo masculino teve pior prognóstico, apresentando um maior risco de óbito tanto na análise bivariada quanto na multivariada. A análise bivariada também mostrou maior risco de óbito para pacientes com tumores maiores do que 5 cm e com invasão angiolinfática e neural presentes, tendo a análise multivariada dessas variáveis mostrado valores não significantes.

Tumores com invasão angiolinfática e sem expressão de RE apresentaram pior prognóstico e maior risco de recidiva tanto na análise bivariada quanto na multivariada. A análise dos subtipos moleculares mostrou maior risco de recidiva para tumores triplo-negativos, o que não foi ratificado pela análise multivariada. O mesmo ocorreu com a variável não expressão de RP, que teve significância estatística apenas na análise bivariada. Já a variável presença de invasão neural não apresentou significância estatística na análise bivariada,

Tabela 2. Tratamento e evolução dos pacientes analisados

Variáveis	n	%
<b>Cirurgia</b>		
Mastectomia e linfadenectomia	68	33,8
Quadrantectomia e linfadenectomia	6	3,0
Setorectomia e linfadenectomia	57	28,4
Mastectomia e linfonodo sentinela	10	5,0
Setorectomia e linfonodo sentinela	30	14,9
Mastectomia bilateral higiênica	3	1,5
Não indicada	27	13,4
<b>Linfonodos comprometidos</b>		
Não	88	43,8
Sim	83	41,3
Não avaliados	30	14,9
<b>Radioterapia</b>		
Não indicada	42	20,9
Sim	159	79,1
<b>Quimioterapia</b>		
Não indicada	4	2,0
Sim	197	98,0
<b>Hormonioterapia</b>		
Não indicada	85	42,3
Sim	116	57,7
<b>Trastuzumabe</b>		
Não indicado	24	11,9
Sim	29	14,4

Variáveis	n	%
Não se aplica	148	73,6
<b>Uso de ácido zoledrônico</b>		
Não indicado	181	90,0
Sim	20	10,0
<b>Recidiva</b>		
Não	174	86,6
Sim	27	13,4
<b>Extensão da recidiva</b>		
Local	8	4,0
Regional	1	0,5
Sistêmica	18	9,0
<b>Metástase</b>		
Não	153	76,1
Sim	48	23,9
<b>Sítio de metástase</b>		
Fígado	11	22,9
Pulmões	23	47,9
Ossos	23	47,9
Pele	5	10,4
Sistema nervoso central	9	18,8
<b>Desfecho (último seguimento)</b>		
Óbito por doença	9	4,5
Vivo com doença	45	22,4
Vivo sem doença	147	73,1



Tabela 3. Análise bivariada e multivariada por regressão de Cox de fatores prognósticos associados ao óbito e à recidiva entre os pacientes analisados

Variáveis	Óbito				Recidiva			
	Não ajustado HR	IC 95%	Ajustado HR	IC 95%	Não ajustado HR	IC 95%	Ajustado HR	IC 95%
<b>Sexo</b>								
Feminino	1		1		-		-	
Masculino	16,44	1,96–138,17	14,92	1,22–182,99	-	-	-	-
<b>Idade (diagnóstico)</b>								
≤40 anos	1,86	0,46–7,43	-	-	1,89	0,85–4,20	2,33	0,88–6,17
>40 anos	1		-		1		1	
<b>Subtipo histológico</b>								
CINE	1		-		-		-	
Outros	1,46	0,18–11,77	-	-	-	-	-	-
<b>Grau</b>								
G1 e G2	1		-		1		1	
G3	1,90	0,47–7,62	-	-	2,02	0,91–4,49	0,77	0,28–2,12
<b>Tamanho tumoral</b>								
≤5 cm	1		1		1		1	
>5 cm	4,13	1,03–16,55	2,56	0,56–11,63	1,84	0,86–3,94	1,17	0,51–2,64
<b>IAL</b>								
Não	1		1		1		1	
Sim	11,31	1,41–90,82	3,86	0,33–44,40	2,81	1,26–6,29	4,96	1,96–12,58
<b>Invasão neural</b>								
Não	1		1		3,14	0,74–13,25	5,71	1,24–26,30
Sim	9,14	2,28–36,08	4,82	0,82–28,12	1		1	
<b>Subtipo molecular</b>								
HER2+	3,26	0,20–52,82	-	-	1		1	
LA	1		-		20,51	2,51–167,91	6,15	0,24–157,06
LB	1,76	0,16–19,47	-	-	7,32	0,91–58,69	4,45	0,52–37,98
LB híbrido	9,27	0,96–89,85	-	-	6,41	0,58–70,94	4,80	0,34–66,94
TN	3,26	0,29–36,21	-	-	14,91	1,88–118,07	4,29	0,16–113,96
<b>RE</b>								
Negativos	1		-		4,67	2,04–10,73	5,26	0,15–23,94
Positivos	1,02	0,25–4,08	-	-	1		1	
<b>RP</b>								
Negativos	1		-		2,50	1,14–5,49	0,71	0,08–6,06
Positivos	1,28	0,34–4,79	-	-	1		1	
<b>HER2</b>								
Negativos	1		1		1		1	
Positivos	3,48	0,92–13,10	3,66	0,88–15,23	2,03	0,90–4,56	1,42	0,57–3,53
<b>Ki-67</b>								
≤30%	1		1		1		1	
>30%	2,45	0,66–9,15	3,34	0,71–15,63	1,84	0,86–3,94	0,69	0,29–1,62

**Legendas:** HR = *hazard ratio*; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; CINE = carcinoma invasivo de tipo não especial; G1 = bem diferenciado; G2 = moderadamente diferenciado; G3 = pouco diferenciado; IAL = invasão angiolinfática; HER2+ = HER2 superexpresso; LA = luminal A; LB = luminal B; TN = triplo-negativo; RE = receptores de estrogênio; RP = receptores de progesterona; HER2 = receptores tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano.



mas mostrou estar relacionada a um maior risco de recidiva pela análise multivariada. As variáveis idade ao diagnóstico, grau de diferenciação, tamanho tumoral, *HER2* e Ki-67 não mostraram associação a um maior risco de recidiva nas análises bivariada e multivariada. No tocante às variáveis sexo e subtipo histológico, não foi possível realizar nenhuma análise quanto ao risco de recidiva, uma vez que um dos subgrupos dessas duas variáveis não apresentou recidivas durante o período de seguimento adotado.

## DISCUSSÃO

O programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER)<sup>13</sup> projetou para o período 2013-2019 uma sobrevida relativa em cinco anos de 90,8% em pacientes com câncer de mama. A depender da extensão do tumor ao diagnóstico, esse valor pode variar, conforme os dados do SEER para 2013-2019, mostrando um valor de 99,3% para doença localizada, 86,3% para doença regional (em linfonodos) e 31% para doença a distância (metastática)<sup>13</sup>. É válido destacar que já se mostrou um aumento da SG em cinco anos do câncer de mama no Brasil, passando de 78% entre 1995-1999 para 87% entre 2005-2009, por exemplo<sup>14</sup>. Como já citado, a SG, em cinco anos, para os pacientes deste estudo, foi de 91,3%, valor condizente com a literatura e que também tem relação com as características de extensão do tumor ao diagnóstico dos pacientes da amostra<sup>13</sup>.

Metástases a distância são a forma mais comum de recidiva no câncer de mama e a principal causa de óbito por doença<sup>15</sup>. Entre os pacientes analisados, também predominaram recidivas a distância (66,7%). Yazdani e Haghighat analisaram a SLD de 2.056 pacientes com câncer de mama, mostrando um valor próximo de 75% (um pouco abaixo) para um período de cinco anos<sup>15</sup>. Diniz et al., por sua vez, analisaram a SLD em cinco anos de 459 pacientes com câncer de mama não metastático, encontrando um valor de 72%<sup>16</sup>. Para os pacientes deste estudo, a SLD em cinco anos foi de 72,4%. Portanto, um valor em conformidade com dados da literatura.

Na casuística deste estudo, havia três pacientes (1,5%) do sexo masculino. Além disso, as análises bivariada e multivariada por regressão de Cox mostraram que indivíduos do sexo masculino apresentaram um risco maior de óbito em relação às pacientes do sexo feminino de forma estatisticamente significativa. Portanto, os dados para a população masculina da amostra foram bastante semelhantes àqueles descritos na literatura<sup>17-20</sup>.

A incidência de câncer de mama em mulheres jovens (menos de 40 anos de idade) vem aumentando, sendo a idade jovem um forte preditor de pior prognóstico<sup>21,22</sup>. Os resultados mostraram incidência de câncer de mama expressivamente maior nas pacientes acima dos 40 anos

de idade, e as análises bivariada e multivariada por regressão de Cox não mostraram impacto da variável idade no prognóstico dos pacientes analisados.

Ocorreram 196 casos das variantes mais comuns dos carcinomas de mama na amostra analisada, as variantes ductal e lobular<sup>23</sup>, entre as quais 189 (94%) foram CINE, 5 (2,5%) CDIS e 2 (1,0%) carcinoma lobular invasivo (CLI). Além disso, houve cinco casos de carcinomas raros da mama: dois casos de carcinoma papilífero invasivo (CPI), dois casos de carcinoma mucinoso e um caso de carcinoma neuroendócrino de mama (CNM)<sup>24-26</sup>. A análise bivariada por regressão de Cox realizada não mostrou um maior risco de óbito para pacientes com CINE ou outros subtipos histológicos, devendo-se levar em consideração também a característica amostral de alta prevalência do CINE (94%), limitando a comparação.

Analisaram-se os fatores do tumor classicamente envolvidos em pior prognóstico do câncer de mama: maior grau de diferenciação, maior tamanho tumoral, presença de invasão angiolinfática e/ou neural, subtipo molecular triplo-negativo, não expressão de RE e RP, expressão de *HER2* e alta expressão de Ki-67 (maior do que 30%)<sup>27-30</sup>. A maioria dos pacientes analisados teve fatores prognósticos do tumor favoráveis, apresentando grau de diferenciação G1 ou G2 (79,1%), tumores menores do que 5 cm (64,6%), ausência de invasão angiolinfática (52,7%) e neural (77,6%), RE (60,7%) e RP (52,2%) positivos, *HER2* negativos (73,6%) e Ki-67 ≤ 30% (63,2%), sendo uma minoria do subtipo triplo-negativo (21,4%). Quando realizadas as análises bivariada e multivariada por regressão de Cox, o tamanho tumoral maior do que 5 cm e a presença de invasão angiolinfática e neural se mostraram associados a um maior risco de óbito nesses pacientes na análise bivariada. Ademais, a presença de invasão angiolinfática e neural se mostrou também associada a um maior risco de recidiva na análise multivariada. O subtipo molecular triplo-negativo aumentou o risco de recidiva, sendo a não expressão de RE associada a um maior risco de recidiva nas análises bivariada e multivariada, e a não expressão de RP, apenas na análise bivariada.

No câncer de mama, o estadiamento é realizado de forma progressiva, indo do estágio mais precoce da doença, estágio 0 (carcinoma *in situ*), até o estágio mais avançado, estágio IV (presença de metástase a distância). Anteriormente, o câncer de mama era estadiado com base no sistema TNM. Atualmente, em revisão de 2018, a AJCC utiliza dois sistemas, o clínico e o patológico. O sistema patológico (mais preciso) é determinado utilizando-se tecido tumoral proveniente da cirurgia. Quando a realização de cirurgia não é possível, utiliza-se o sistema clínico, realizado com base no exame físico e em exames de imagem e biópsia, que auxilia no planejamento do tratamento. Nesses dois sistemas de estadiamento, sete fatores são avaliados: extensão do tumor (estádio T), disseminação para linfonodos próximos



(estádio N), presença de metástase a distância (estádio M), perfil dos RE, RP e *HER2*, e grau de diferenciação (G)<sup>31</sup>.

Os pacientes analisados apresentaram, predominantemente, estádios TNM menos avançados; 59,7% foram Tis (carcinoma *in situ*), T1 (tumor menor do que 2 cm) ou T2 (tumor entre 2 e 5 cm); 67,7% foram N0 (sem linfonodos próximos acometidos) ou N1 (acometimento de 1 a 3 linfonodos axilares e/ou de linfonodos mamários internos na biópsia do linfonodo sentinela); 85,1% não apresentaram metástase a distância no momento do diagnóstico (M0). Quanto ao estágio clínico prognóstico, 58,2% apresentaram estágio nos estratos 0, I ou II.

O tratamento do câncer de mama é complexo e baseado principalmente em cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e terapia-alvo molecular. Outra possibilidade de tratamento é o uso de ácido zoledrônico, reduzindo o risco de disseminação do tumor para os ossos e outros sítios. Cabe destacar que também há necessidade de suporte psicológico profissional como parte do tratamento. Além disso, pode ser discutida a possibilidade de algumas terapias complementares, como a acupuntura, por exemplo<sup>32</sup>. A distribuição das variáveis relativas ao tratamento (cirurgia, abordagem cirúrgica de linfonodos, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e uso de trastuzumabe e ácido zoledrônico) mostrou que o atendimento dos pacientes ocorreu em consonância com as diretrizes internacionais para o tratamento do câncer de mama e de acordo com as políticas do SUS vigentes.

Este estudo apresenta limitações próprias de sua natureza metodológica e amostral, como o caráter retrospectivo da sua análise, o tamanho da amostra e o fato de ter sido realizado em um único centro. Além disso, o sexo foi considerado na análise prognóstica realizada, tornando menos evidente o conhecimento da sobrevida e os fatores prognósticos para pacientes do sexo feminino.

## CONCLUSÃO

As curvas de sobrevida do estudo mostraram um valor para a SG em cinco anos de 91,3% e, para a SLD, em cinco anos, de 72,4%. Os resultados da análise bivariada por regressão de Cox mostraram que o sexo masculino, o maior tamanho tumoral e a presença de invasão angiolinfática e neural foram associados a um maior risco de óbito de forma significativa, e apenas a variável sexo masculino mostrou pior prognóstico e maior risco de óbito pela análise multivariada. A presença de invasão angiolinfática, o subtipo molecular triplo-negativo e a negatividade para expressão de RE e RP foram associados a um maior risco de recidiva de forma significativa pela análise bivariada por regressão de Cox. Já na análise multivariada, a presença de invasão angiolinfática e neural e a negatividade para RE mostraram um pior prognóstico e um maior risco de recidiva.

## AGRADECIMENTOS

À Uespi e ao Hospital Macrorregional de Caxias Dr. Everaldo Aragão pelo apoio institucional.

## CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram na concepção e no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

Nada a declarar.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

## REFERÊNCIAS

1. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2019;11:151-64. doi: <https://www.doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
2. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300. doi: <https://www.doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220. doi: <https://www.doi.org/10.1093/annonc/mdz173>. Errata in: *Ann Oncol*. 2019;30(10):1674. Errata in: *Ann Oncol*. 2021;32(2):284.
4. Esteve FJ, Hubbard-Lucey VM, Tang J, et al. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):e175-86. doi: [https://www.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30026-9](https://www.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30026-9)
5. Gonçalves Junior H, Guerra MR, Duarte Cintra JR, et al. Survival study of triple-negative and non-triple-negative breast cancer in a brazilian cohort. *Clin Med Insights Oncol*. 2018;12:1179554918790563. doi: <https://doi.org/10.1177/1179554918790563>
6. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2019;19(1):230. doi: <https://www.doi.org/10.1186/s12885-019-5442-6>
7. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind Ch, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8 ed. Chichester, West Sussex, UK: Wiley Blackwell; 2017.



8. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. Version 4.0.2. Viena: The R foundation. [Acesso 2024 jul 25]. Disponível em: <https://www.R-project.org>
9. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assoc.* 1958;53(282):457-81. doi: <https://doi.org/10.2307/2281868>
10. Miot HA. Survival analysis in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2017;16(4):267-9. doi: <https://www.doi.org/10.1590/1677-5449.001604>
11. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2013 jun 13; Seção I:59.
12. Zhang L, Hao J, Guo J, et al. Predicting of Ki-67 expression level using diffusion-weighted and synthetic magnetic resonance imaging in invasive ductal breast cancer. *Breast J.* 2023;2023:6746326. doi: <https://www.doi.org/10.1155/2023/6746326>
13. SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results [Internet]. Versão 1975-2019. Washington, DC: NCI; 2021. [Acesso 2024 jul 25]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/>
14. Ayala ALM, Anjos JCD, Cassol GA, et al. Sobrevida em 10 anos em mulheres com câncer de mama: coorte história de 2000-2014. *Ciênc saúde coletiva.* 2019;24(4):1537-50. doi: <https://www.doi.org/10.1590/1413-81232018244.16722017>
15. Yazdani A, Haghighat S. Determining prognostic factors of disease-free survival in breast cancer using censored quantile regression. *Breast Cancer (Auckl).* 2022;16:11782234221108058. doi: <https://www.doi.org/10.1177/11782234221108058>
16. Diniz RW, Guerra MR, Cintra JR, et al. Disease-free survival in patients with non-metastatic breast cancer. *Rev Assoc Med Bras.* 2016;62(5):407-13. doi: <https://www.doi.org/10.1590/1806-9282.62.05.407>
17. Chen Z, Xu L, Shi W, et al. Trends of female and male breast cancer incidence at the global, regional, and national levels, 1990-2017. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;180(2):481-90. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05561-1>
18. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(1):37-48. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4921-9>
19. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, et al. Management of male breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(16):1849-63. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03120>
20. Fox S, Speirs V, Shaaban AM. Male breast cancer: an update. *Virchows Arch.* 2022;480(1):85-93. doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03190-7>
21. Fakhri N, Chad MA, Lahkim M, et al. Risk factors for breast cancer in women: an update review. *Med Oncol.* 2022;39(12):197. doi: <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01804-x>
22. Gao Y, Samreen N, Heller SL. Non-BRCA early-onset breast cancer in young women. *Radiographics.* 2022;42(1):5-22. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.210109>
23. Watkins EJ. Overview of breast cancer. *JAAPA.* 2019;32(10):13-7. doi: <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000580524.95733.3d>
24. Ingale YP, Buch AC, Jose M, et al. Invasive papillary carcinoma of the breast – a rare case report. *Med J DY Patil Vidyapeeth.* 2022;15:782-4. doi: [https://doi.org/10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu\\_171\\_21](https://doi.org/10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu_171_21)
25. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, et al. Mucinous breast cancer: a narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast.* 2020;49:87-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.11.002>
26. Valentim MH, Monteiro V, Marques JC. Primary neuroendocrine breast carcinoma: a case report and literature review. *Radiol Bras.* 2014;47(2):125-7. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-39842014000200017>
27. Srivastava P, Wang T, Clark BZ, et al. Clinical-pathologic characteristics and response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative low Ki-67 proliferation (TNLP) breast cancers. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):51. doi: <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00415-z>
28. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 1997;47(1):28-51. doi: <https://doi.org/10.3322/canjclin.47.1.28>
29. Roses DE, Bell DA, Flotte TJ, et al. Pathologic predictors of recurrence in stage 1 (TINOMO) breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 1982;78(6):817-20. doi: <https://www.doi.org/10.1093/ajcp/78.6.817>
30. Zagami P, Carey LA. Triple negative breast cancer: pitfalls and progress. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):95. doi: <https://www.doi.org/10.1038/s41523-022-00468-0>
31. American Cancer Society [Internet]. Atlanta: ACS; [sem data]. Breast Cancer Stages. [acesso 2023 set 9]. Disponível em: <https://cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html>
32. National Health Service [Internet]. Londres: NHS; [sem data]. Treatment: Breast cancer in women. [acesso 2023 set 9]. Disponível em: <https://nhs.uk/conditions/breast-cancer/treatment/>

Recebido em 5/8/2024

Aprovado em 21/11/2024

