

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

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

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

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

Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa¹; Samya Viana da Silva Rodrigues²; Ana Carolina Vieira Mendes³; Rackell Ramos Everton Costa⁴; Marcela Coelho de Sá⁵; Sabas Carlos Vieira⁶; Carlos Eduardo Coelho de Sá⁷; Rodrigo José de Vasconcelos Valença⁸

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 linfovascular (52,7%) y neural (77,6%) y subtipo molecular luminal (65,2%). Los hombres tenían un mayor riesgo de muerte. Pacientes con invasión linfovascular 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 linfovascular 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.

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 angiolumfática (52,7%) e neural (77,6%) e de subtipo molecular luminal (65,2%). O sexo masculino teve maior risco de óbito. Pacientes com invasão angiolumfática 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 angiolumfática 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 angiolympathic (52.7%) and neural (77.6%) invasion and luminal molecular subtype (65.2%). Males had higher risk of death. Patients with angiolympathic 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, angiolympathic 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.

^{1,8}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>

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

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

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

⁷Oncocenter, Oncologia Clínica, Teresina (PI), Brasil. E-mail: eduardo_sa1601@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-9610-8010>

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



INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más común entre mujeres en el mundo y es una importante causa de muerte en esta población. El cáncer de mama consiste en una enfermedad multifactorial cuyas incidencia, mortalidad y tasas de sobrevida son dependientes de diversos factores, como estructura poblacional, estilo de vida y factores genéticos y ambientales. El cambio actual del perfil de factores de riesgo para cáncer de mama en la población general ha llevado a un creciente aumento del número de casos de la enfermedad a lo largo de los años¹.

El cáncer de mama es heterogéneo en términos moleculares, pudiendo dividirse en tres grandes subtipos con base en la presencia de receptores hormonales (RH), receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP), y del receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER2*, del inglés *human epidermal growth factor receptor 2*): (1) RH+/*HER2*-; (2) *HER2*+; y (3) cáncer de mama triple negativo. De modo general, el subtipo RH+/*HER2*- es el más común, representando cerca del 70% de los casos de cáncer de mama. Ya el subtipo *HER2*+ (*HER2* en alta presencia) corresponde al 15-20% del total de casos, y el cáncer de mama triple negativo (RE-/RP-/*HER2*-) ocurre en un 15% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama².

El diagnóstico del cáncer de mama se realiza con base en el examen clínico, métodos de imagen (mamografía, ecografía y resonancia magnética nuclear) y estudio anatopatológico. El tratamiento se determina con base en la estadificación y estratificación de riesgo, realizándose principalmente con cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapia objetivo molecular³. Actualmente, la inmunoterapia también ha sido ya empleada en algunos escenarios como una quinta modalidad de tratamiento del cáncer de mama⁴.

El estudio del pronóstico en cáncer de mama es importante para entender el curso de la enfermedad y determinar estrategias terapéuticas, además de permitir el conocimiento del perfil de mortalidad y recidiva entre instituciones. El método más comúnmente utilizado en este estudio es el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, pudiéndose analizar diversas variables^{5,6}. En revisión sistemática, Phung et al.⁶ mostraron que los factores pronósticos más estudiados en el cáncer de mama son edad al momento del diagnóstico, estado ganglionar, tamaño tumoral, grado de diferenciación celular, invasión linfovascular, estadio, estado de los RH y de *HER2*, tratamiento, índice mitótico, subtipo histológico y estado de la menopausia, entre otros⁶.

El objetivo del estudio es analizar la sobrevida y los factores pronósticos en una cohorte de pacientes con cáncer de mama.

MÉTODO

Estudio observacional, del tipo cohorte retrospectiva. La recopilación de datos se realizó en la Unidad de Asistencia de Alta Complejidad en Oncología (Unacon) de un hospital terciario (Hospital Macrorregional de Caxias Dr. Everaldo Aragão), ubicado en Caxias (MA), Brasil. Con actividades iniciadas en 2018, el servicio presta asistencia integral a pacientes con cáncer a nivel regional, ofreciendo diagnóstico de los casos, asistencia ambulatoria y hospitalaria, atenciones de emergencias oncológicas y cuidados paliativos.

Fueron incluidos en el estudio los pacientes de la unidad con diagnóstico anatopatológico de cáncer de mama realizado entre enero de 2018 y diciembre de 2021. Todos tuvieron sus atenciones cubiertas exclusivamente por el Sistema Único de Salud (SUS). En total, 235 pacientes cumplían el criterio de inclusión, conformando la población del estudio. Se excluyeron a 34 pacientes, 17 debido a datos incompletos y/o ausentes en la historia clínica, diez por no haber concluido el tratamiento hasta el fin del seguimiento del estudio (31/12/2022), cinco por abandonar el tratamiento y dos por no ser de carcinoma de mama el examen anatopatológico con subtipo histológico. Al final, la muestra estuvo conformada por 201 pacientes.

La obtención de datos se realizó entre enero y junio de 2023. Se recolectaron las variables sexo, edad al diagnóstico, subtipo histológico, grado de diferenciación celular, tamaño tumoral, presencia de invasión linfovascular y neural, perfil de los RE, RP y *HER2*, presencia de Ki-67, subtipo molecular, estadificación clínica TNM de la *American Joint Committee on Cancer*⁷ (AJCC) y estadificación clínica pronóstica, técnica quirúrgica adoptada, compromiso de ganglios en la linfadenectomía, tratamiento con radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y trastuzumab, uso de ácido zoledrónico, ocurrencia de recidiva y/o metástasis y desenlace en el último seguimiento.

Los datos fueron analizados con el programa R⁸ (*R Core Team*), versión 4.0.2. Las curvas de sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SSE) se construyeron según el modelo de Kaplan-Meier⁹. En esta investigación, los participantes pueden permanecer en observación por tiempos distintos. Algunos dejan el estudio por la ocurrencia del evento, o por otras razones como, por ejemplo, padecimiento o muerte por otras causas, retiro del consentimiento, cambio de dirección, efectos adversos graves y necesidad de interrupción del tratamiento. O, incluso, por el hecho de cerrarse el estudio. Para contemplar tales situaciones especiales, en este análisis de sobrevida, la variable dependiente pasa a ser el tiempo hasta el evento, y los sujetos son computados como personas*tiempo, reflejando la fracción de sujetos que permanecen en observación, es decir, no sufrieron el evento ni fueron “censurados”, término



usado para la interrupción del seguimiento. De esta forma, se pueden estimar parámetros como el tiempo hasta lograr un porcentaje de desenlaces, y el porcentaje de eventos que sucede en un intervalo de tiempo, o también hacer una comparación de los tiempos para la ocurrencia de los eventos en los diferentes subgrupos¹⁰.

En este estudio, el inicio del tiempo de sobrevida fue la fecha del diagnóstico anatomicopatológico. Fueron consideradas fallas los decesos (fecha del fallecimiento para la SG) o las recidivas (fecha de la recidiva para la SSE) ocurridos hasta el final del seguimiento. Se consideraron censuras los pacientes que permanecieron vivos (SG) o sin recidiva (SSE) hasta la fecha final de seguimiento, siendo la censura realizada en esa fecha, respetando el tiempo máximo de 60 meses (entre 01/01/2018 y 31/12/2022). Los casos confirmados como pérdida de seguimiento fueron censurados en la fecha del último seguimiento.

Se realizó análisis descriptivo de las variables mediante cálculo de las frecuencias absolutas (n) y relativas (%). La evaluación de los factores pronósticos asociados a los decesos y a las recidivas se realizó mediante análisis bivariado y multivariado usando el modelo de riesgos proporcionales (regresión de Cox), en las cuales fueron estimadas las razones de riesgo, del inglés *hazard ratios* (HR), no ajustadas y ajustadas, y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La significación estadística fue evaluada utilizando la prueba de Wald, y los valores de *p* menores de 0,05 fueron adoptados como significantes. Variables con valores de *p* menores de 0,2 en el análisis bivariado fueron consideradas para el análisis multivariado. Las variables sexo, edad y aquellas relacionadas

a los exámenes anatomicopatológico e inmunohistoquímico (subtipo histológico, grado de diferenciación, tamaño tumoral, invasión linfovascular y neural, subtipo molecular, presencia de RE, RP, HER2 y Ki-67) fueron los elegidos para análisis por regresión de Cox. En este análisis, el desempeño adecuado es evaluado usando el diagrama Log-Log, que garantiza el paralelismo (homogeneidad del riesgo en función del tiempo) entre la ocurrencia de eventos de los subgrupos comparados; en caso contrario, las razones de riesgo varían en función del tiempo de seguimiento¹⁰.

Este estudio fue aceptado y aprobado por el Comité de Ética en Pesquisa (CEP) de la Universidad Estatal de Piauí (Uespí), Teresina (PI), Brasil, con número de parecer 5.213.278 (CAAE: 54937322.4.0000.5209), con base en la Resolución n.º 466¹¹ del 12 de diciembre de 2012 del Consejo Nacional de Salud, y fue dispensado del Término de Consentimiento/Asentimiento Libre e Informado (TCLE/Tale).

RESULTADOS

Las curvas de sobrevida de los pacientes analizados (Figura 1) mostraron una SG a cinco años del 91,3% y una SSE a cinco años del 72,4%. La curva de SG se estabilizó tras un período de 728 días de seguimiento y la curva de SSE se estabilizó tras un período de 1285 días de seguimiento.

En la Tabla 1 se pueden visualizar los datos de base de los pacientes analizados. De los 201 pacientes incluidos, 198 (98,5%) eran de sexo femenino y tres (1,5%) de sexo masculino, y 28 (13,9%) fueron diagnosticados en edad joven (menos de 40 años). El subtipo histológico más prevalente

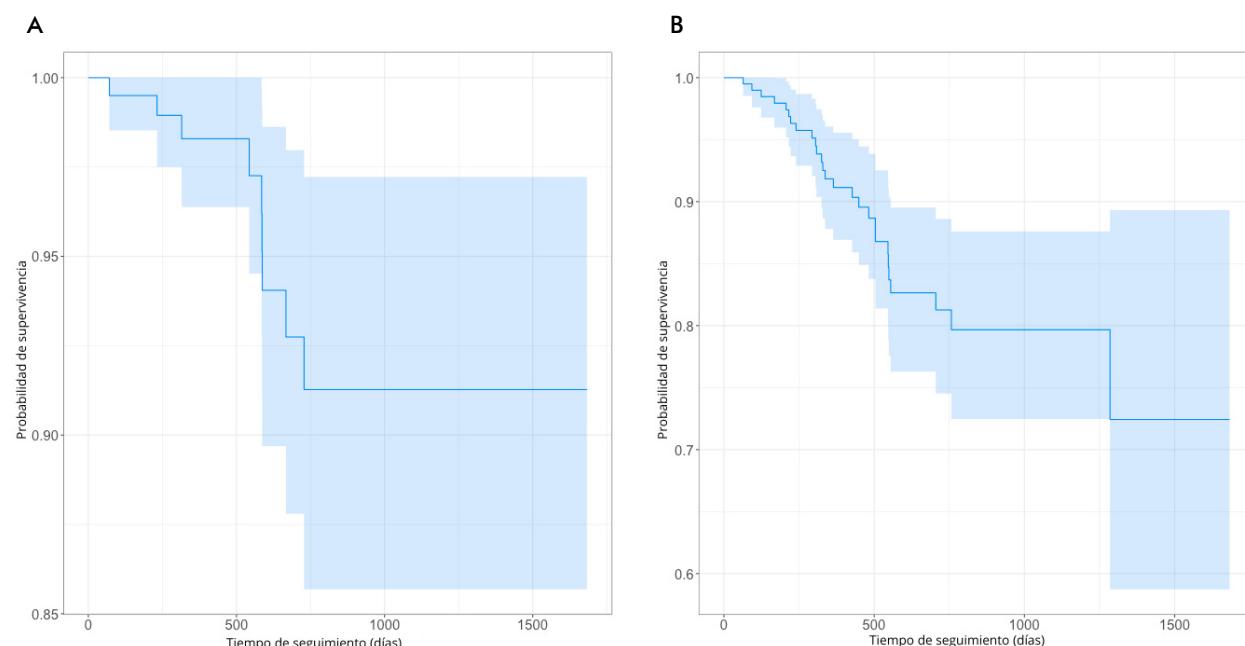


Figura 1. Curvas de sobrevida de los pacientes analizados. (A) = sobrevida global. (B) = sobrevida libre de enfermedad. Abscisa (eje x) = tiempo de seguimiento en días. Ordenada (eje y) = probabilidad de sobrevida.



Tabla 1. Datos de base de los pacientes analizados

Variables	n	%	Variables	n	%
Sexo			Subtipo molecular		
Femenino	198	98,5	HER2 abundante	27	13,4
Masculino	3	1,5	Luminal A	47	23,4
Edad (diagnóstico)			Luminal B	58	28,9
<40 años	28	13,9	Luminal B híbrido	26	12,9
40–49 años	60	29,9	Triple negativo	43	21,4
50–59 años	52	25,9			
≥60 años	61	30,3			
Subtipo histológico			Estadificación clínica (T)		
Carcinoma invasivo de tipo no especial	189	94,0	Tis	5	2,5
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	5	2,5	T1	24	11,9
Carcinoma mucinoso	2	1,0	T2	91	45,3
Carcinoma papilar invasivo	2	1,0	T3	49	24,4
Carcinoma lobular invasivo	2	1,0	T4	32	15,9
Carcinoma neuroendocrino de mama	1	0,5			
Grado			Estadificación clínica (N)		
G1 (bien diferenciado)	14	7,0	N0	88	43,8
G2 (moderadamente diferenciado)	145	72,1	N1	48	23,9
G3 (poco diferenciado)	42	20,9	N2	24	11,9
Tamaño tumoral			N3	11	5,5
<2 cm	22	10,9	Nx	30	14,9
2–5 cm	108	53,7			
>5 cm	71	35,4	Estadificación clínica (M)		
Invasión linfovascular			M0	171	85,1
No	106	52,7	M1	30	14,9
Sí	95	47,3			
Invasión neural			Estadificación clínica pronóstica		
No	156	77,6	0	5	2,5
Sí	45	22,4	IA	38	18,9
Receptores de estrógeno			IB	30	14,9
Negativos	79	39,3	IIA	28	13,9
Positivos	122	60,7	IIB	16	8,0
Receptores de progesterona			IIIA	26	12,9
Negativos	96	47,8	IIIB	17	8,5
Positivos	105	52,2	IIIC	11	5,5
HER2			IV	30	14,9
Negativos	148	73,6			
Positivos	53	26,4			
Ki-67					
≤30%	127	63,2			
>30%	74	36,8			

Leyenda: HER2 = human epidermal growth factor receptor 2.

fue el carcinoma invasivo de tipo no especial (CINE) (94%), seguido del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) (2,5%). Otros tipos de carcinoma que ocurrieron fueron: mucinoso (1%), papilar (1%), lobular invasivo (1%) y neuroendocrino (0,5%); el 7% tenía carcinoma bien diferenciado (G1); el 72,1% moderadamente diferenciado (G2); y el 20,9% poco diferenciado (G3). La mayoría (64,6%) presentó tumor menor de 5 cm al diagnóstico, sin invasión linfovascular (52,7%) y neural (77,6%). Respecto al perfil inmunohistoquímico, 122 (60,7%) expresaron RE, 105 (52,2%) RP



y 53 (26,4%) *HER2*. La mayor parte (63,2%) presentó valores de Ki-67 considerados bajos, menores o iguales al 30%¹²; el 65,2% de los tumores fue del subtipo molecular luminal, el 21,4% fue triple negativo y el 13,4% *HER2+*. En cuanto a la estadificación clínica TNM, T2 (45,3%), N0 (43,8%) y M0 (85,1%) fueron los más frecuentes; el 58,2% presentó estadificación clínica pronóstica entre 0 y IIB; y el 41,8% entre IIIA y IV.

Con relación al tratamiento y a la evolución de los pacientes (Tabla 2), el 85,1% (171) realizó cirugía con intención curativa, tres (1,5%) realizaron mastectomía bilateral higiénica y a 27 (13,4%) no se les indicó cirugía por tener la enfermedad muy avanzada. De estos, 83 (41,3%) presentaron ganglios comprometidos en la linfadenectomía. La mayoría tuvo indicación de radioterapia (79,1%), quimioterapia (98%) y hormonoterapia (57,7%). En cuanto al trastuzumabe, de los 53 pacientes *HER2+*, 29 (14,4%) tuvieron indicación de uso; 20 pacientes (10%) tuvieron indicación de uso de ácido zoledrónico; 27 pacientes (13,4%)

presentaron recidiva, siendo 18 (9%) sistémicas, ocho (4%) locales y uno (0,5%) regional; 48 pacientes (23,9%) tuvieron metástasis, 30 (14,9%) ya al momento del diagnóstico y 18 (9%) por recidiva del tumor primario. Los sitios de metástasis ocurridas fueron huesos (23 pacientes), pulmones (23 pacientes), hígado (11 pacientes), sistema nervioso central (9 pacientes) y piel (5 pacientes). Al final del seguimiento, 147 pacientes (73,1%) estaban vivos sin evidencias de neoplasia, 45 (22,4%) vivos con cáncer y hubo nueve fallecidos (4,5%) por el cáncer de mama.

Conforme con la Tabla 3, el sexo masculino tuvo peor pronóstico, presentando un mayor riesgo de muerte tanto en el análisis bivariado como en el multivariado. El análisis bivariado también mostró mayor riesgo de fallecer para pacientes con tumores mayores de 5 cm y con invasión linfovascular y neural presentes, habiendo mostrado el análisis multivariado de estas variables valores no significantes.

Tumores con invasión linfovascular y sin presencia de RE presentaron peor pronóstico y mayor riesgo de recidiva tanto

Tabla 2. Tratamiento y evolución de los pacientes analizados

Variables	n	%
Cirugía		
Mastectomía y linfadenectomía	68	33,8
Cuadrantectomía y linfadenectomía	6	3,0
Segmentectomía y linfadenectomía	57	28,4
Mastectomía y ganglio centinela	10	5,0
Segmentectomía y ganglio centinela	30	14,9
Mastectomía bilateral higiénica	3	1,5
No indicada	27	13,4
Ganglios comprometidos		
No	88	43,8
Sí	83	41,3
No evaluados	30	14,9
Radioterapia		
No indicada	42	20,9
Sí	159	79,1
Quimioterapia		
No indicada	4	2,0
Sí	197	98,0
Hormonoterapia		
No indicada	85	42,3
Sí	116	57,7
Trastuzumabe		
No indicado	24	11,9
Sí	29	14,4

Variables	n	%
Uso de ácido zoledrónico		
No indicado	181	90,0
Sí	20	10,0
Recidiva		
No	174	86,6
Sí	27	13,4
Extensión de la recidiva		
Local	8	4,0
Regional	1	0,5
Sistémica	18	9,0
Metástasis		
No	153	76,1
Sí	48	23,9
Lugar de metástasis		
Hígado	11	22,9
Pulmones	23	47,9
Huesos	23	47,9
Piel	5	10,4
Sistema nervioso central	9	18,8
Desenlace (último seguimiento)		
Deceso por enfermedad	9	4,5
Vivo con enfermedad	45	22,4
Vivo sin enfermedad	147	73,1



Tabla 3. Análisis bivariado y multivariado por regresión de Cox de factores pronósticos asociados al deceso y a la recidiva entre los pacientes analizados

Variables	Deceso				Recidiva			
	No ajustado HR	IC 95%	Ajustado HR	IC 95%	No ajustado HR	IC 95%	Ajustado HR	IC 95%
Sexo								
Femenino	1		1		-		-	
Masculino	16,44	1,96–138,17	14,92	1,22–182,99	-	-	-	-
Edad (diagnóstico)								
≤40 años	1,86	0,46–7,43	-	-	1,89	0,85–4,20	2,33	0,88–6,17
>40 años	1		-		1		1	
Subtipo histológico								
CINE	1		-		-		-	
Otros	1,46	0,18–11,77	-	-	-	-	-	-
Grado								
G1 y G2	1		-		1		1	
G3	1,90	0,47–7,62	-	-	2,02	0,91–4,49	0,77	0,28–2,12
Tamaño tumoral								
≤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
IAL								
No	1		1		1		1	
Sí	11,31	1,41–90,82	3,86	0,33–44,40	2,81	1,26–6,29	4,96	1,96–12,58
Invasión neural								
No	1		1		3,14	0,74–13,25	5,71	1,24–26,30
Sí	9,14	2,28–36,08	4,82	0,82–28,12	1		1	
Subtipo molecular								
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
RE								
Negativos	1		-		4,67	2,04–10,73	5,26	0,15–23,94
Positivos	1,02	0,25–4,08	-	-	1		1	
RP								
Negativos	1		-		2,50	1,14–5,49	0,71	0,08–6,06
Positivos	1,28	0,34–4,79	-	-	1		1	
HER2								
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
Ki-67								
≤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

Leyendas: HR = hazard ratio; IC 95% = intervalo de confianza del 95%; CINE = carcinoma invasivo de tipo no especial; G1 = bien diferenciado; G2 = moderadamente diferenciado; G3 = poco diferenciado; IAL = invasión linfovascular; HER2+ = HER2 abundante; LA = luminal A; LB = luminal B; TN = triple negativo; RE = receptores de estrógeno; RP = receptores de progesterona; HER2 = receptores tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.



en el análisis bivariado como en el multivariado. El análisis de los subtipos moleculares mostró mayor riesgo de recidiva para tumores triple negativos, lo que no fue ratificado por el análisis multivariado. Lo mismo sucedió con la variable no presencia de RP, que tuvo significación estadística solo en el análisis bivariado. Ya la variable presencia de invasión neural no presentó significación estadística en el análisis bivariado, pero mostró estar relacionada a un mayor riesgo de recidiva por el análisis multivariado. Las variables edad al diagnóstico, grado de diferenciación, tamaño tumoral, *HER2* y Ki-67 no mostraron asociación con un mayor riesgo de recidiva en los análisis bivariado y multivariado. En lo que atañe a las variables sexo y subtipo histológico, no fue posible realizar ningún análisis respecto al riesgo de recidiva, puesto que uno de los subgrupos de estas dos variables no presentó recidivas durante el período de seguimiento adoptado.

DISCUSIÓN

El programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER)¹³ proyectó para el período 2013-2019 una sobrevida relativa a cinco años del 90,8% en pacientes con cáncer de mama. Dependiendo de la extensión del tumor al momento del diagnóstico, este valor puede variar, según los datos del SEER para 2013-2019, mostrando un valor del 99,3% para enfermedad localizada, 86,3% para enfermedad regional (en ganglios) y 31% para enfermedad a distancia (metastásica)¹³. Es válido destacar que ya se mostró un aumento de la SG a cinco años del cáncer de mama en el Brasil, pasando del 78% entre 1995-1999 al 87% entre 2005-2009, por ejemplo¹⁴. Como ya fue citado, la SG a cinco años, para los pacientes de este estudio, fue del 91,3%, valor que se condice con la literatura y que también tiene relación con las características de extensión del tumor al diagnóstico de los pacientes de la muestra¹³.

Las metástasis a distancia son la forma más común de recidiva en el cáncer de mama y la principal causa de muerte por esta enfermedad¹⁵. Entre los pacientes analizados, predominaron también las recidivas a distancia (66,7%). Yazdani y Haghigat analizaron la SSE de 2056 pacientes con cáncer de mama, mostrando un valor próximo al 75% (un poco menos) para un período de cinco años¹⁵. Diniz et al., a su vez, analizaron la SSE a cinco años de 459 pacientes con cáncer de mama no metastásico, encontrando un valor del 72%¹⁶. Para los pacientes de este estudio, la SSE a cinco años fue del 72,4%. Por lo tanto, es un valor que está en conformidad con datos de la literatura.

En la casuística de este estudio, había tres pacientes (1,5%) de sexo masculino. Además, los análisis bivariado y multivariado por regresión de Cox mostraron que individuos de sexo masculino presentaron un riesgo mayor de fallecer con relación a las pacientes femeninas de forma estadísticamente significante. Por lo tanto, los datos para

la población masculina de la muestra fueron bastante semejantes a aquellos descritos en la literatura¹⁷⁻²⁰.

La incidencia del cáncer de mama en mujeres jóvenes (menos de 40 años) viene aumentando, siendo la edad joven un fuerte predictor de peor pronóstico^{21,22}. Los resultados mostraron incidencia de cáncer de mama notoriamente mayor en las pacientes mayores de 40 años, y los análisis bivariado y multivariado por regresión de Cox no mostraron impacto de la variable edad en el pronóstico de los pacientes analizados.

Ocurrieron 196 casos de las variantes más comunes de los carcinomas de mama en la muestra analizada, las variantes ductal y lobular²³, entre las cuales 189 (94%) fueron CINE, 5 (2,5%) CDIS y 2 (1,0%) carcinoma lobular invasivo (CLI). Además, hubo cinco casos de carcinomas raros de la mama: dos casos de carcinoma papilar invasivo (CPI), dos casos de carcinoma mucinoso y un caso de carcinoma neuroendocrino de mama (CNM)²⁴⁻²⁶. El análisis bivariado por regresión de Cox realizado no mostró un mayor riesgo de muerte para pacientes con CINE u otros subtipos histológicos, debiéndose tener en consideración también la característica muestral de alta prevalencia del CINE (94%), limitando la comparación.

Se analizaron los factores del tumor clásicamente involucrados en peor pronóstico del cáncer de mama: mayor grado de diferenciación, mayor tamaño tumoral, presencia de invasión linfovascular y/o neural, subtipo molecular triple negativo, no presencia de RE y RP, presencia de *HER2* y alta presencia de Ki-67 (mayor del 30%)²⁷⁻³⁰. La mayoría de los pacientes analizados tuvo factores pronósticos del tumor favorables, presentando grado de diferenciación G1 o G2 (79,1%), tumores menores de 5 cm (64,6%), ausencia de invasión linfovascular (52,7%) y neural (77,6%), RE (60,7%) y RP (52,2%) positivos, *HER2* negativos (73,6%) y Ki-67≤30% (63,2%), siendo una minoría del subtipo triple negativo (21,4%). Cuando se realizaron los análisis bivariado y multivariado por regresión de Cox, el tamaño tumoral mayor de 5 cm y la presencia de invasión linfovascular y neural se mostraron asociados a un mayor riesgo de fallecer en estos pacientes en el análisis bivariado. Además, la presencia de invasión linfovascular y neural se mostró también asociada a un mayor riesgo de recidiva en el análisis multivariado. El subtipo molecular triple negativo aumentó el riesgo de recidiva, siendo asociada la ausencia de RE a un mayor riesgo de recidiva en los análisis bivariado y multivariado, y la ausencia de RP, solo en el análisis bivariado.

En el cáncer de mama, la estadificación se realiza de forma progresiva, yendo de la etapa más temprana de la enfermedad, estadio 0 (carcinoma *in situ*), hasta la etapa más avanzada, estadio IV (presencia de metástasis a distancia). Anteriormente, el cáncer de mama se estadificaba con base en el sistema TNM. Actualmente, en la revisión de 2018, la AJCC utiliza dos sistemas, el clínico y el patológico. El sistema patológico (más preciso) es determinado utilizando tejido tumoral procedente de la cirugía. Cuando no es posible realizar la



cirugía, se usa el sistema clínico, que se realiza con base en el examen físico, exámenes de imagen y biopsia, el cual auxilia en el planeamiento del tratamiento. En estos dos sistemas de estadificación, se evalúan siete factores: extensión del tumor (estadio T), diseminación hacia ganglios cercanos (estadio N), presencia de metástasis a distancia (estadio M), perfil de los RE, RP y *HER2*, y grado de diferenciación (G)³¹.

Los pacientes analizados presentaron, predominantemente, estadios TNM menos avanzados; el 59,7% fue Tis (carcinoma *in situ*), T1 (tumor menor de 2 cm) o T2 (tumor entre 2 y 5 cm); el 67,7% fue N0 (sin ganglios cercanos atacados) o N1 (acometimiento de 1 a 3 ganglios axilares y/o de ganglios mamarios internos en la biopsia del ganglio centinela); el 85,1% no presentó metástasis a distancia al momento del diagnóstico (M0). Respecto al estadio clínico pronóstico, el 58,2% presentó estadio en los estratos 0, I o II.

El tratamiento del cáncer de mama es complejo y basado principalmente en cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y terapia objetivo molecular. Otra posibilidad de tratamiento es el uso de ácido zoledrónico, reduciendo el riesgo de diseminación del tumor hacia los huesos y otros lugares. Cabe destacar que también hay la necesidad de soporte psicológico profesional como parte del tratamiento. Además, se puede discutir la posibilidad de realizar algunas terapias complementarias, como la acupuntura, por ejemplo³². La distribución de las variables relativas al tratamiento (cirugía, intervención quirúrgica de ganglios, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y uso de trastuzumabe y ácido zoledrónico) mostraron que la atención de los pacientes ocurrió en consonancia con las directrices internacionales para el tratamiento del cáncer de mama y de acuerdo con las políticas del SUS vigentes.

Este estudio presenta limitaciones propias de su naturaleza metodológica y muestral, como el carácter retrospectivo de su análisis, el tamaño de la muestra y el hecho de haber sido realizado en un único centro. Además, el sexo fue considerado en el análisis pronóstico realizado, volviendo menos evidente el conocimiento de la sobrevida y los factores pronósticos para pacientes de sexo femenino.

CONCLUSIÓN

Las curvas de sobrevida del estudio mostraron un valor para la SG a cinco años del 91,3% y, para la SSE a cinco años, del 72,4%. Los resultados del análisis bivariado por regresión de Cox mostraron que el sexo masculino, el mayor tamaño tumoral y la presencia de invasión linfovascular y neural fueron asociados a un mayor riesgo de fallecer de forma significante, y apenas la variable sexo masculino mostró peor pronóstico y mayor riesgo de muerte usando el análisis multivariado. La presencia de invasión linfovascular, el subtipo molecular triple negativo y la negatividad para presencia de RE y RP fueron asociados a un mayor riesgo de recidiva de forma

significante mediante el análisis bivariado por regresión de Cox. Ya en el análisis multivariado, la presencia de invasión linfovascular y neural y la negatividad para RE mostraron un peor pronóstico y un mayor riesgo de recidiva.

AGRADECIMENTOS

A la Uespi y al Hospital Macrorregional de Caxias Dr. Everaldo Aragão por el apoyo institucional.

APORTES

Todos los autores contribuyeron en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica; y aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

- 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>
- 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>
- 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.
- Esteva 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)
- 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>
- 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://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://doi.org/10.1155/2023/6746326>
13. SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results [Internet]. Versão 1975-2019. Washigton, 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, Haghigheh 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
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 DF, 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

Editora-científica: Anke Bergmann. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1972-8777>

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.