

Bernardo Garicochea

Alessandra Morelle

Ana Elisa Andrighetti

Anna Cancellà

Ângelo Bós

Gustavo Werutsky

Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio inicial

Age as a prognostic factor in early breast cancer

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio clínico inicial.

MÉTODOS: Estudo retrospectivo que analisou as características clínicas e a sobrevida livre de doença de 280 pacientes entre 25 e 81 anos com câncer de mama estágio clínico I e II com acompanhamento em hospital de Porto Alegre (RS), de 1995 a 2000. Dados clínicos, patológicos, tratamento e desfechos foram extraídos dos prontuários das pacientes. As pacientes foram divididas em dois grupos conforme a idade ao diagnóstico (≤ 40 anos e > 40 anos). Os dois grupos foram comparados quanto ao estágio clínico, histologia, expressão de receptores hormonais, terapia e radioterapia utilizando o teste qui-quadrado e/ou exato de Fisher e para análise de sobrevida, o teste de long-rank e método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS: Do total de 280 mulheres estudadas, 54 (19,3%) tinham até 40 anos de idade. Ambos os grupos de pacientes eram similares em estágio clínico, histologia e expressão de receptores hormonais. A proporção de pacientes com sobrevida livre de doença em seguimento de 56 meses foi significativamente maior nas pacientes acima de 40 anos (84% versus 70%). Proporcionalmente, as pacientes mais jovens receberam mais terapia adjuvante (88,8% versus 77,8%). Houve diferença significativa na probabilidade das mulheres acima de 40 anos de permanecerem livre de doença (84%), sendo mais evidente quando comparadas às pacientes com ≤ 40 anos em estágio clínico I.

CONCLUSÕES: Os achados confirmam que mulheres de até 40 anos com câncer de mama inicial apresentam um pior prognóstico. Entretanto, tal prognóstico parece não estar relacionado a maior número de casos com receptores hormonais negativos. Pacientes jovens que permaneceram livre de doença receberam mais terapia adjuvante, sugerindo efeito positivo da quimioterapia e hormonioterapia.

DESCRITORES: Mulheres. Neoplasias da Mama. Idade de Início. Efeito Idade. Diagnóstico Precoce. Prognóstico. Estudos Retrospectivos.

Serviço de Oncologia Clínica. Hospital São Lucas. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Bernardo Garicochea
Hospital São Lucas da PUCRS
Av. Ipiranga, 6690/708
90610-000 Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: bgarico@terra.com.br

Recebido: 2/1/2008

Revisado: 31/7/2008

Aprovado: 5/9/2008

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze age as a prognostic factor in early breast cancer.

METHODS: Retrospective study analyzing the clinical profile and disease-free survival in a group of 280 subjects aged 25 to 81 years with stage I and II breast cancer followed-up in Porto Alegre, southern Brazil, from 1995 to 2000. Clinical, pathological, treatment and outcome data were obtained from medical records. Subjects were divided into two groups according to age at diagnosis (≤ 40 years and > 40 years). The two groups were compared for clinical stage, histology, hormone receptor expression, therapy and radiotherapy using the chi-square and/or Fisher's exact test and for analysis of survival the Kaplan-Meier method with a long-rank test.

RESULTS: Of 280 women studied, 54 (19.3%) were younger than 40 years. Both groups were similar regarding clinical stage, histology, and hormone receptor expression. The proportion of subjects with disease-free survival in the 56-month follow-up was significantly higher in those over 40 years (84% versus 70%). Proportionally, younger subjects received more adjuvant therapy (88.8% vs. 77.8%). Those women over 40 years were significantly more likely to remain disease-free (84%), and this difference was more remarkable when they were compared to those over 40 years at stage I breast cancer.

CONCLUSIONS: The study findings confirm that women younger than 40 years with early breast cancer have a poorer prognosis. However, this prognosis does not seem to be related to increased number of hormone receptor-negative cases. Younger patients who remained disease-free received more adjuvant therapy, suggesting a positive effect of chemotherapy and endocrine therapy.

DESCRIPTORS: Women. Breast Neoplasms. Age of Onset. Age Effect. Early Diagnosis. Prognosis. Retrospective Studies.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama em pacientes abaixo dos 40 anos é incomum, constituindo aproximadamente 7% de todos os casos diagnosticados.¹⁵ Conforme vários estudos epidemiológicos nos últimos 20 anos,^{3,5,6,13} esse grupo de pacientes tem chamado especial interesse por estar associado com um pior prognóstico quando comparado com casos diagnosticados acima dos 40 anos. A maioria desses dados refere-se à Europa e Estados Unidos. A incidência, sobrevida e mortalidade do câncer de mama podem variar de acordo com diferentes áreas geográficas.¹⁶ Estudo recente na população indiana mostrou altas taxas de sobrevida em pacientes jovens,¹⁶ mas sem estratificação na análise sobre o estágio clínico e as características das pacientes. Da mesma forma, estudo em Singapura⁴ observou que pacientes com câncer de mama abaixo dos 35 anos tiveram um prognóstico melhor que pacientes acima desta idade. Estudo na população dinamarquesa¹³ mostrou apenas diferença prognóstica em pacientes jovens com câncer de mama em estágio inicial.

A definição da idade como fator prognóstico relevante é fundamental em câncer de mama localizado, pois

trata-se de uma patologia potencialmente curável, indicando a necessidade de um tratamento mais agressivo, caso essa população apresente alta taxa de recorrência e baixa sobrevida. Em países em desenvolvimento, a definição de que essas pacientes compõem um grupo de alto risco pode estimular o desenvolvimento de políticas específicas e mais efetivas na abordagem dessa população. O objetivo do presente estudo foi analisar a idade como fator prognóstico do câncer de mama em estágio clínico inicial.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo e descritivo com dados secundários que analisou pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial, tratadas em hospital universitário localizado no município de Porto Alegre (RS), entre 1995 e 2000. Foram selecionados 280 casos de câncer de mama em estágio clínico I e II de acordo com os critérios do "American Joint Committee on Cancer".⁷

As informações epidemiológicas sobre dados clínicos e patológicos do tumor, regime de tratamento e desfechos

como a recidiva do tumor e sobrevida em meses foram extraídas dos prontuários das pacientes. Foram incluídas pacientes com histologia do tumor primário classificado como carcinoma ductal invasor, lobular invasor e outros tipos. A extensão do componente intraductal não foi categorizado. As pacientes realizaram mastectomia ou cirurgia conservadora, todas com dissecação axilar, radioterapia adjuvante e foram acompanhadas após a cirurgia em consultas ambulatoriais a cada três meses nos dois primeiros anos e a cada seis meses do terceiro ao quinto ano. Foram formados dois grupos etários de pacientes, sendo um com idade até 40 anos completos e o outro acima desta idade. Foram analisadas e comparadas entre os dois grupos: informações sobre o tumor, tratamento, estágio clínico, tipo histológico e

grau, presença de receptores de estrogênio e progesterona, uso prévio de quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia. A análise da superexpressão do receptor epidérmico humano 2 (HER2) não foi realizada.

Para comparação do estágio clínico, histopatologia e tratamento entre os dois grupos, foi utilizado o teste qui-quadrado ou, quando indicado, o teste exato de Fisher. A sobrevida livre de doença foi definida como o tempo em meses desde a cirurgia diagnóstico até a recorrência local ou à distância, novo câncer de mama ou morte por qualquer causa. Pacientes que permaneceram livres de doença durante o período de acompanhamento foram julgadas como não tendo sinais de doença. As curvas de sobrevida foram construídas de acordo com os dois

Tabela 1. Características clínicas e patológicas das pacientes segundo grupo etário. Porto Alegre, RS, 1995-2000.

Parâmetro	Grupo etário		Total (%)	p
	≤40 anos (%)	>40 anos (%)		
Estágio				
I	12 (22,2)	69 (30,5)	81 (28,9)	N.S.
IIA	22 (40,7)	87 (38,5)	109 (38,9)	
IIB	20 (37,0)	70 (31,0)	90 (32,2)	
Histologia				
Ductal invasor	46 (85,2)	202(89,4)	248 (88,6)	N.S.
Outros	8 (14,8)	24 (10,6)	32 (11,4)	
Receptor de estrógeno				
Positivo	32 (59,3)	146(64,6)	178 (78,8)	N.S.
Negativo	18 (33,3)	72 (31,9)	90 (39,8)	
Incerto ^a	4 (7,4)	8 (3,5)	12 (5,4)	
Receptor de progesterona				
Positivo	29 (53,7)	126(55,8)	155 (55,4)	N.S.
Negativo	20 (37,0)	91 (40,3)	111 (39,6)	
Incerto ^a	5 (9,3)	9 (3,9)	14 (5,0)	
Terapia				
Quimioterapia	17 (31,5)	45 (19,9)	62 (22,1)	<0,01
Hormonioterapia	5 (9,3)	45 (19,9)	50 (17,9)	
Ambos	26 (48,1)	86 (38,1)	112 (40,0)	
Nenhuma	4 (7,7)	46 (20,7)	50 (18,2)	
Incerto ^a	2 (3,7)	4 (1,8)	6 (2,1)	
Radioterapia				
Sim	40 (74,1)	189(83,6)	229 (81,8)	N.S.
Não	12 (22,2)	33 (14,6)	45 (16,1)	
Incerto ^a	2 (3,7)	4 (1,8)	6 (2,1)	
Recidiva				
Ausente	38(70,4)	190(84,1)	228(81,4)	<0,05
Presente	16(29,6)	36(15,9)	52(18,6)	
Total	54 (19,3)	226(80,7)	280	

^a Excluído do teste qui-quadrado
N.S.: Não significativo

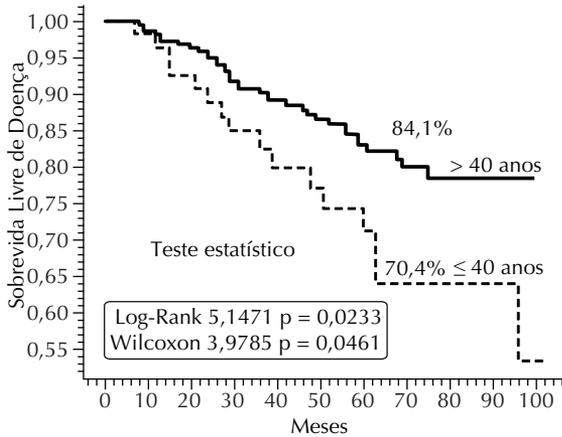


Figura 1. Curva de probabilidade de sobrevida livre de doença segundo grupos etários. Porto Alegre, RS, 1995-2000.

grupos de idade e estágio clínico usando o método de Kaplan-Meier desde o diagnóstico. Para comparar os valores de sobrevida foi utilizado o teste de long-rank. A análise estatística foi realizada utilizando-se o software EpiInfo, versão 3.3. A probabilidade de erro alfa $<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

RESULTADOS

No total, 280 pacientes com idade entre 25 e 81 anos e média de 51,8 anos ao diagnóstico foram analisadas. Os grupos etários de paciente foram comparados, sendo 54 pacientes com 40 anos completos ou menos (19,3%) e 226 (80,7%) acima desta idade. A Tabela 1 mostra as características clínicas de ambos os grupos, que foram similares em estágio clínico, histologia e a presença de receptores hormonais. Os dois grupos de pacientes diferenciaram-se de forma significativa quanto à instituição de tratamento após a cirurgia, considerando-se, proporcionalmente, o grupo jovem recebeu mais terapia adjuvante. Entre as pacientes que não receberam terapia medicamentosa adjuvante, hormonioterapia e quimioterapia, 8% eram pacientes jovens e 20% pacientes com mais de 40 anos.

Durante um seguimento médio de 56 meses a proporção de pacientes que permaneceram livre de doença foi significativamente maior no grupo das pacientes acima de 40 anos (84%) quando comparada com as mais jovens (70%). Um total de 52 pacientes (18,6%) apresentaram recidiva da doença, sendo 15 (28,8%) local, 30 (57,6%) sistêmica e quatro (7,7%) ambos. Devido ao pequeno número de óbitos 28 (10%) neste período, apenas os eventos de recidiva foram analisados entre os grupos. A Tabela 2 mostra a distribuição clínica

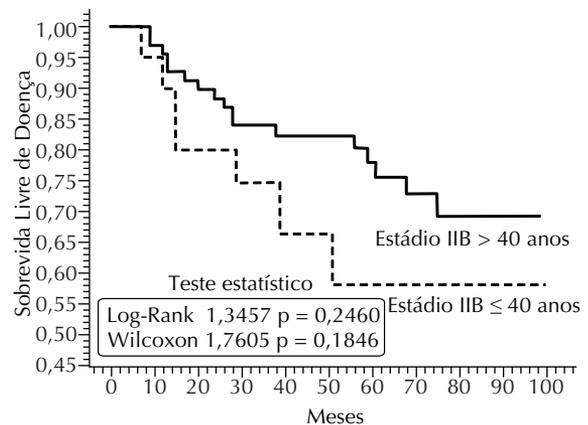
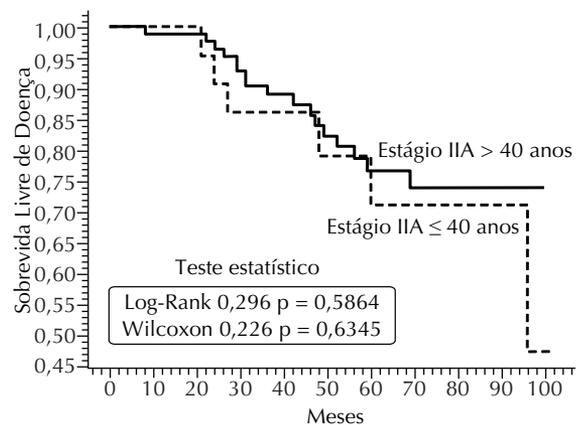
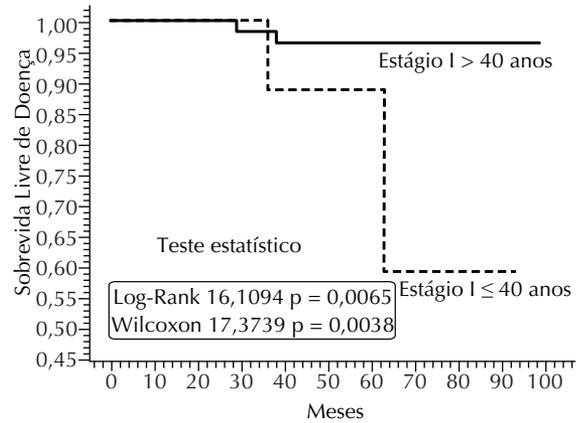


Figura 2. Curva de probabilidade de sobrevida livre de doença segundo idade e estágio clínico. Porto Alegre, RS, 1995-2000.

dos dois grupos de pacientes que permaneceram livre de doença e aquelas que recidivaram. Na análise das pacientes que recidivaram e que permaneceram livre de doença, não houve associação entre os grupos de idade e estágio clínico, histologia, receptor hormonal e radioterapia. A terapia medicamentosa (quimioterapia e/ou hormonioterapia) foi significativamente associada à sobrevida livre de doença em pacientes jovens. A

Tabela 2. Distribuição das pacientes com e sem recidiva segundo características clínicas e patológicas, por grupo etário. Porto Alegre, RS, 1995-2000.

Parâmetro	Livre de recidiva		p	Recidiva		p
	≤40 anos (%)	>40 anos (%)		≤40 anos (%)	>40 anos (%)	
Estágio						
I	9(23,7)	67(35,3)	N.S.	3(18,8)	2(5,6)	N.S.
IIA	16(42,1)	70(36,8)		6(37,5)	17(47,2)	
IIB	13(34,2)	53(27,9)		7(43,8)	17(47,2)	
Histologia						
Ductal invasor	32(84,2)	170(89,5)	N.S.	14(87,5)	32(88,9)	N.S.
Outros	6(15,8)	20(10,5)		2(12,5)	4(11,1)	
Receptor de estrogênio						
Positivo	12(31,6)	61(32,1)	N.S.	6(37,5)	11(30,6)	N.S.
Negativo	24(63,2)	121(63,7)		8(50,0)	25(69,4)	
Incerto ^a	2(5,3)	8(4,2)		2(12,5)	0(0,0)	
Receptor de progesterona						
Positivo	14(36,8)	75(39,5)	N.S.	6(37,5)	16(44,4)	N.S.
Negativo	21(55,3)	106(55,8)		8(50,0)	20(55,6)	
Incerto ^a	3(7,9)	9(4,7)		2(12,5)	0(0,0)	
Terapia						
Quimioterapia	10(26,3)	33(17,4)	<0,05	7(43,8)	12(33,3)	N.S. ^b
Hormonioterapia	4(10,5)	41(21,6)		1(6,3)	4(11,1)	
Ambos	20(52,6)	67(35,3)		6(37,5)	19(52,8)	
Nenhum	3(7,9)	45(23,7)		1(6,3)	1(2,8)	
Incerto ^a	1(2,6)	4(2,1)		1(6,3)	0(0,0)	
Radioterapia						
Sim	9(23,7)	29(15,3)	N.S.	3(18,8)	4(11,1)	N.S.
Não	28(73,7)	157(82,6)		12(75,0)	32(88,9)	
Incerto ^a	1(2,6)	4(2,1)		1(6,3)	0(0,0)	
Total	38(16,7)	190(83,3)		16(30,8)	36(69,2)	

^a Excluído do teste qui-quadrado

^b Qui-quadrado não válido

N.S.: Não significativo

distribuição de terapias nas pacientes que recidivaram apresentou um teste qui-quadrado não significativo devido ao pequeno número de pacientes que receberam terapia em ambos os grupos.

As curvas de sobrevida livre de doença em cada grupo estão representadas na Figura 1. A curva obtida em pacientes acima de 40 anos indica uma alta probabilidade de permanecer livre de doença em qualquer tempo. Diferenças significativas na probabilidade de permanecer livre de doença também foram observadas conforme o estágio clínico ao diagnóstico (Figura 2). Em estágio clínico IIA e IIB, houve uma tendência das pacientes acima de 40 anos permanecerem livres de doença em comparação com as mais jovens. Apenas no estágio clínico I houve diferença significativa na sobrevida livre de doença entre os dois grupos de idade.

DISCUSSÃO

No presente estudo, mulheres de até 40 anos com câncer de mama inicial apresentam um pior prognóstico. A diferença foi especialmente observada no estágio clínico I, no qual a sobrevida livre de doença foi significativamente menor no grupo mais jovem, apesar do pequeno número de eventos. No estágio clínico II, também houve uma tendência para um menor tempo livre de recidiva neste grupo.

As razões para pacientes jovens terem um pior prognóstico são incertas. Estudos^{12,14} mostraram que tumores em pacientes jovens comumente apresentam fatores de mau prognóstico, tais como alto grau de anaplasia, estatus do receptor hormonal negativo, hiperexpressão de HER2 e alta taxa de linfonodos positivos. Alguns estudos² têm sugerido que o mau prognóstico deve ser

atribuído ao diagnóstico tardio neste grupo de pacientes. A detecção de tumores iniciais em pacientes abaixo de 40 anos submetidas ao rastreamento com mamografia pode ser dificultado devido à alta densidade mamária.¹¹ As diferenças em relação à menor sobrevida e maior risco de recorrência parecem ser mais importantes em pacientes de baixo risco.

Em estudos feitos nos anos 1980 na Universidade da Pensilvânia e na Fox Chase Cancer Center,¹⁰ pacientes jovens que se submeteram à cirurgia conservadora e radioterapia para câncer de mama em estágio clínico I e II tiveram recidiva precoce em relação às pacientes mais idosas. Entretanto, pelo limitado período de seguimento, não houve diferença estatisticamente significativa na avaliação de sobrevida livre de doença e sobrevida global. Um estudo⁶ com seguimento mais longo revelou que as pacientes jovens quando comparadas com as mais idosas apresentaram pior prognóstico naqueles casos de linfonodos negativos, havendo uma tendência para diferença estatística naquelas com linfonodos positivos. Em análise retrospectiva⁹ de 252 pacientes brasileiras, a idade não foi um fator prognóstico na análise de sobrevida, independentemente do estágio clínico. No presente estudo, o pior prognóstico observado em pacientes jovens não foi correlacionado com a expressão de receptores hormonais do tumor, uma variável que tem sido claramente associada com alto risco para recorrência do câncer de mama, independentemente da idade e das características clínicas das pacientes. Pelo menos um estudo¹ mostrou que pacientes jovens, mesmo tendo receptores hormonais positivos, apresentavam um prognóstico adverso quando comparado com as mais idosas. Levanta-se a questão se estas pacientes estariam recebendo um tratamento subótimo, conforme sugerido por estudo de coorte retrospectiva⁸ da Dinamarca no qual o efeito negativo da idade no prognóstico foi quase exclusivamente visto em doença de baixo risco entre os que não receberam terapia

adjuvante citotóxica. Em nosso estudo, pacientes jovens que permaneceram livres de recorrência receberam mais terapia adjuvante do que as pacientes mais idosas. A possibilidade de que as pacientes jovens constituem um grupo de alto risco faz com que a terapia adjuvante seja considerada na maior parte dos casos e, portanto, a administração de quimioterapia para as pacientes mais jovens resulta em menor taxa de recidiva.

O fato de as pacientes jovens terem sido identificadas em estudos prévios como indivíduos com menor probabilidade de responder à terapia hormonal indica que o câncer de mama em pacientes abaixo de 40 anos de idade deve seguir um via distinta na carcinogênese.^{5,10} Uma vez que síndromes hereditárias ocorrem com maior frequência em jovens, é concebível que muitas dessas pacientes poderiam ser portadoras de mutações genéticas associadas ao BRCA1 e BRCA2. A alta frequência de receptores hormonais negativos que caracteriza portadoras de mutação em BRCA1 e BRCA2 pode ser uma evidência que a deficiência de reparo celular, via BRCA-dependente pode ser crucial em indivíduos jovens com câncer de mama. A história familiar não foi acessada no presente estudo, uma vez que a obtenção desta é muito difícil em áreas urbanas em países como o Brasil, onde a migração rural da população é muito frequente, conseqüentemente, dados sobre a história médica de antepassados não pode ser obtida de forma confiável.

De acordo com nossos resultados, o câncer de mama em pacientes jovens apresenta pior prognóstico, especialmente naquelas com estágio clínico I. No entanto, contrariamente a alguns estudos^{5,10,14}, isso não se relacionou à alta frequência de receptores hormonais negativos. As pacientes jovens que apresentaram maior sobrevida livre de doença receberam mais tratamento adjuvante do que aquelas que recidivaram, sugerindo um efeito positivo da quimioterapia e hormonioterapia nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thürlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate therapy for young women with oestrogen-receptor positive breast cancer? *Lancet*. 2000;355(9218):1869-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02292-3
2. Anderson BO, Senie RT, Vetto JT, Wong GY, McCormick B, Borgen PI. Improved survival in young women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1995;2(5):407-15. DOI: 10.1007/BF02306373
3. Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C, Goss P. Breast cancer in women \leq 35 years: review of 1002 cases from a single institution. *Ann Oncol*. 2000;11(10):1255-62. DOI: 10.1023/A:1008391401404
4. Chia KS, Du WB, Sankaranarayanan R, Sankila R, Wang H, Lee J, et al. Do younger female breast cancer patients have a poorer prognosis? Results from a population-based survival analysis. *Int J Cancer*. 2004;108(5):761-5. DOI: 10.1002/ijc.11632
5. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol*. 2002;13(2):273-9. DOI: 10.1093/annonc/mdf039
6. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30(1):23-33.
7. Greene FL, Page DL, Balch CM, Fleming ID, Morrow M. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. Sixth Edition. New York: Springer 2002.
8. Kroman N, Jensen M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ*. 2000;320(7233):474-8. DOI: 10.1136/bmj.320.7233.474
9. Morais AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros RL. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2006;22(10):2219-28.
10. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12(5):888-94.
11. Petrek JA. Breast cancer and pregnancy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1994;16:113-21.
12. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(3):309-30. DOI: 10.1007/s10549-007-9556-1
13. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Wingren S, Nordenskjöld B. Incidence and prognosis in early onset breast cancer. *Breast*. 2002;11(1):30-5. DOI: 10.1054/brst.2001.0358
14. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (<35 years) are different. *Br J Cancer*. 1996;74(11):1796-800.
15. Winchester DP. Breast cancer in young women. *Surg Clin North Am*. 1996;76(2):279-87. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70439-4
16. Yeole BB, Kumar AV, Kurkure A, Sunny L. Population-based survival from cancers of breast, cervix and ovary in women in Mumbai, India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2004;5(3):308-15.