

**ANA ROSA DE OLIVEIRA**

**CORRELAÇÃO DOS PRINCIPAIS FATORES  
PROGNÓSTICOS NO CÂNCER DE MAMA ENTRE  
MULHERES JOVENS E IDOSAS ATENDIDAS NO SERVIÇO  
DE MASTOLOGIA DA MATERNIDADE CARMELA DUTRA  
DE FLORIANÓPOLIS/SC**

**FLORIANÓPOLIS (SC)**

**2005**

**ANA ROSA DE OLIVEIRA**

**CORRELAÇÃO DOS PRINCIPAIS FATORES  
PROGNÓSTICOS NO CÂNCER DE MAMA ENTRE  
MULHERES JOVENS E IDOSAS ATENDIDAS NO SERVIÇO  
DE MASTOLOGIA DA MATERNIDADE CARMELA DUTRA  
DE FLORIANÓPOLIS (SC)**

**Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para obtenção  
do título de Mestre em Ciências Médicas.**

**FLORIANÓPOLIS (SC)**

**2005**

O48c Oliveira, Ana Rosa de  
Correlação dos principais fatores prognósticos no câncer de mama entre mulheres jovens e idosas atendidas no Serviço de Mastologia da Maternidade Carmela Dutra de Florianópolis / Ana Rosa de Oliveira; orientador: Paulo Fontoura Freitas – Florianópolis, 2005.  
63f.

Dissertação – (Mestrado) Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, 2005.

Inclui bibliografia

1. Ciências médicas. 2. Mamas – Câncer. 3. Fatores prognósticos.  
4. Mulheres jovens. 5. Mulheres idosas. I. Freitas, Paulo Fontoura.  
II. Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências da Saúde.  
III. Título.

CDU: 61

**ANA ROSA DE OLIVEIRA**

**CORRELAÇÃO DOS PRINCIPAIS FATORES  
PROGNÓSTICOS NO CÂNCER DE MAMA ENTRE  
MULHERES JOVENS E IDOSAS ATENDIDAS NO SERVIÇO  
DE MASTOLOGIA DA MATERNIDADE CARMELA DUTRA  
DE FLORIANÓPOLIS**

**Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para obtenção  
do título de Mestre em Ciências Médicas.**

**Coordenadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia M. M. Pizzichini**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo Fontoura Freitas**

**Co-orientador: Prof. MSc. Carlos Gilberto Crippa**

**FLORIANÓPOLIS (SC)**

**2005**



Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro de Ciências da Saúde  
Mestrado em Ciências Médicas

ANA ROSA DE OLIVEIRA

ESSA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE  
**MESTRE EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

COM ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM **CLÍNICA CIRÚRGICA** E APROVADA EM SUA  
FORMA FINAL PELO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

*Marcia*

Prof.ª. Dra. Marcia Margaret Menezes Pizzichini  
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

*Paulo*  
Prof. Dr. Paulo Fontoura Freitas  
Orientador

*Armando*  
Prof. Dr. Armando José d'Acampora  
Membro

*Antonio*  
Prof. Dr. Antônio Carlos Marasciolo  
Membro

*Evaldo*  
Prof. Dr. Evaldo dos Santos  
Membro

*Eduard*  
Prof. Dr. Eduard José de Araújo  
Membro

Florianópolis, 16 de dezembro de 2005.



Hospital Universitário - Andar Térreo - Campus Universitário CEP 88040-970 Florianópolis - SC - Brasil  
Telefone: (048) 3319150 Fax: (048) 2349744 E-mail: posmed@hu.ufsc.br



Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro de Ciências da Saúde  
Mestrado em Ciências Médicas

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

CANDIDATA: *ANA ROSA DE OLIVEIRA*

A partir das dezessete horas do dia dezesseis de dezembro do ano dois mil e cinco, na Sala de Aula do Curso de Mestrado em Ciências Médicas, localizada no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, a Comissão Examinadora, constituída pelos Professores Paulo Fontoura Freitas, Armando José d'Acampora, Antônio Carlos Marasciulo, Evaldo dos Santos e Edevard José de Araújo, procedeu ao exame da Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna ANA ROSA DE OLIVEIRA, intitulada "CORRELAÇÃO DOS PRINCIPAIS FATORES PROGNÓSTICOS NO CÂNCER DE MAMA ENTRE MULHERES JOVENS E IDOSAS ATENDIDAS NO SERVIÇO DE MASTOLOGIA DA MATERNIDADE CARMELA DUTRA DE FLORIANÓPOLIS/SC". Após explanação feita pelo candidato, a mesma foi argüida pela Comissão Examinadora, sendo aprovado com os seguintes conceitos, nos termos da Resolução 010/CUn/97 e Regimento Interno do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrou-se a presente ata que vai ser assinada por todos os membros da Comissão Examinadora.

| NOME:                                    | ASSINATURA | CONCEITO |
|--|------------|----------|
| Prof. Dr. Paulo Fontoura Freitas.....    |            | A        |
| Prof. Dr. Armando José d'Acampora.....   |            | A        |
| Prof. Dr. Antônio Carlos Marasciulo..... |            | A        |
| Prof. Dr. Evaldo dos Santos.....         |            | A        |
| Prof. Dr. Edevard José de Araújo.....    |            | A        |

Florianópolis, 16 de dezembro de 2005.

**Prof. Dr. Paulo Fontoura Freitas**  
Presidente da Comissão Examinadora



Aos meus pais, Sidneya e Altino (*in memoriam*), minha gratidão pelo amor, carinho e dedicação à minha formação pessoal e profissional.

Aos meus filhos, Arthur e Pedro Henrique, por toda a paciência, pela espera e horas de ausência em prol da minha profissão.

Ao Carlos Gilberto, amigo, chefe e companheiro, que me incentivou a alcançar mais esta etapa da minha vida profissional.

## AGRADECIMENTOS

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a elaboração deste trabalho.

### AGRADECIMENTOS ESPECIAIS:

Ao Prof. Dr. Paulo Fontoura Freitas, Md,PhD, epidemiologista, orientador desta dissertação, pela atenção, pelas valiosas sugestões, ensinamentos, incentivo e amizade durante a elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Armando José d'Acampora, Md,PhD, cirurgião, incentivador do meu ingresso no Mestrado de Ciências Médicas.

Ao Sr. Ivo Dedicácio Soares e Simone Julia Nunes, funcionários da secretaria do Mestrado, que sempre se mostraram disponíveis e atentos às minhas necessidades.

Ao Prof. Dr. João Péricles da Silva Júnior, Md,PhD, patologista, pelo incentivo, participação e sugestões, fundamentais na elaboração deste trabalho.

À Ana Maria de Barros Santos, secretária do Laboratório AP (Anatomia Patológica), pela dedicação e prontidão sempre que solicitada.

Aos “amigos do peito” do Serviço de Mastologia da Maternidade Carmela Dutra pelo apoio e auxílio na elaboração desta dissertação.

À Direção da Maternidade Carmela Dutra por aprovar a realização desta pesquisa e disponibilizar os prontuários do ambulatório e de internação das pacientes estudadas, assim como também a todos os funcionários envolvidos neste processo.

À Direção do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) pela disponibilização de prontuários e pela gentileza e préstimo com que fui atendida e recebida.



Ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Ao Serviço de Radioterapia da Casa de Saúde São Sebastião.

Ao Serviço de Radioterapia do Hospital de Caridade.

À Nádia M. M. de Oliveira, pela ajuda em momentos que só ela poderia me substituir.

À minha mãe, Sidneya Gaspar de Oliveira, pelas inúmeras revisões gramaticais.

Às pacientes anônimas, que contribuíram com seus dados. Sem elas este trabalho não se concretizaria.

À Stella Maris Büchele pela formatação e apoio na elaboração deste trabalho.

## Lista de siglas

|        |  |
|--------|--|
| CEPON  | Centro de Pesquisas Oncológicas                                    |
| GH     | Grau Histológico   |
| GN     | Grau Nuclear   |
| HEMOSC | Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina              |
| INCA   | Instituto Nacional do Câncer                                       |
| IPN    | Índice Prognóstico de Nottingham                                   |
| MCD    | Maternidade Carmela Dutra  |
| OMS    | Organização Mundial da Saúde                                       |
| RH     | Receptores Hormonais   |
| RE     | Receptores de Estrogênio   |
| RP     | Receptores de Progesterona   |
| SEER   | Surveillance, Epidemiology and End Results                         |
| SOE    | Sem Outra Especificação  |
| SBR    | Classificação de Scarff, Bloom e Richardson, para Grau Histológico |
| TNM    | Tamanho do tumor (T), Avaliação dos Linfonodos (N), Metástases (M) |
| UICC   | União Internacional contra o Câncer                                |

## Lista de ilustrações

|   |    |
|---|----|
| <b>Quadro 1:</b> Categorias relacionadas aos fatores prognósticos/preditivos para câncer de mama .....  | 17 |
| <b>Quadro 2:</b> Definição e operacionalização das variáveis anátomo-patológicas e biológicas relacionadas ao prognóstico do câncer de mama avaliadas neste estudo .....  | 25 |
| <b>Quadro 3:</b> Características anátomo-patológicas e biológicas com valor prognóstico .....   | 29 |
| <b>Quadro 4:</b> Análise multivariada (regressão logística) dos fatores anátomo-patológicos e biológicos que se mostraram associados com prognóstico de câncer de mama, de acordo com grupo de idade .....          | 31 |
| <b>Quadro 5:</b> Dados da literatura referentes ao comprometimento axilar em duas faixas etárias .....  | 36 |
| <b>Quadro 6:</b> Resultados das pesquisas do efeito prognóstico da idade jovem ao diagnóstico de câncer de mama baseado em dados clínicos, com informação de outros fatores prognósticos publicados após 1990 ..... | 44 |
| <b>Quadro 7:</b> Critérios histológicos para graduação pela classificação de Scarff; Bloom e Richardson .....   | 62 |

# SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>RESUMO</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>SUMMARY</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....   | <b>14</b> |
| <b>2 OBJETIVOS</b> .....  | <b>22</b> |
| <b>3 MÉTODOS</b> .....  | <b>23</b> |
| <b>3.1 População e Amostra</b> .....  | <b>23</b> |
| 3.1.1 Critérios de inclusão .....   | 23        |
| 3.1.2 Critérios de exclusão .....   | 24        |
| <b>3.2 Variáveis Estudadas</b> .....  | <b>24</b> |
| <b>3.3 Processamento e Análise Estatística dos Dados</b> .....  | <b>26</b> |
| <b>4 RESULTADOS</b> .....   | <b>28</b> |
| <b>5 DISCUSSÃO</b> .....  | <b>33</b> |
| <b>6 CONCLUSÕES</b> .....   | <b>46</b> |
| <b>7 NORMAS ADOTADAS</b> .....  | <b>47</b> |
| <b>8 REFERÊNCIAS</b> .....  | <b>48</b> |
| <b>9 ANEXOS</b> .....   | <b>55</b> |
| Anexo A - Parecer da Comissão de Ética .....  | 55        |
| Anexo B - Ficha clínica de mastologia .....   | 56        |
| Anexo C - Estadiamento anátomo-patológico do carcinoma mamário (pT) .....   | 60        |
| Anexo D - A graduação mais comumente estabelecida para carcinomas mamários é a<br>modificada da classificação proposta por Scarff, Bloom e Richardson <sup>85</sup> ..... | 62        |
| Anexo E - Índice Prognóstico de Nottingham .....  | 63        |

## RESUMO

**Introdução:** O estudo apresenta informação a respeito de 199 pacientes com 65 anos ou mais e de 101 pacientes com menos de 35 anos, submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de mama na Maternidade Carmela Dutra (MCD) de Florianópolis-SC.

**Objetivo:** Comparar a ocorrência de fatores prognósticos anátomo-patológicos e biológicos relacionados com o câncer de mama, em mulheres com até 35 anos e 65 ou mais anos de idade.

**Métodos:** Estudo com delineamento do tipo descritivo, a partir de levantamento de dados de prontuários de mulheres com câncer de mama, atendidas pelo Serviço de Mastologia da MCD de Florianópolis/SC, no período de janeiro/1992 a dezembro/2004.

**Resultados:** Das mulheres com até 35 anos, o comprometimento linfonodal, o tipo histológico medular, o estadiamento pós-operatório III, os graus histológico e nuclear 3 apresentaram incidências maiores, comparadas ao grupo de maior idade. Entre as mulheres do grupo de 65 ou mais anos de idade, apenas positividade para receptor hormonal e Índice Prognóstico de Nottingham (IPN) mais favorável apresentaram uma maior incidência. Ainda que o grau nuclear 3 e o tipo histológico medular tenham mantido um efeito importante nas jovens, perderam a significância estatística após o ajuste para confundimento. Apenas a negatividade para receptor hormonal, nas pacientes jovens, manteve uma diferença estatisticamente significativa, após ajuste, utilizando Regressão Logística.

**Conclusão:** Os fatores prognósticos avaliados, tamanho do tumor, comprometimento linfonodal axilar, estadiamento pós-operatório, graus histológico e nuclear e IPN não diferiram, de maneira estatisticamente significativa, ao comparar sua incidência nos dois grupos estudados. A negatividade na expressão do receptor hormonal apresentou significância estatística, sendo maior nas pacientes jovens comparadas às idosas.

Descritores: câncer de mama, fatores prognósticos, mulheres jovens, mulheres idosas.

## SUMMARY

**Introduction:** This study presents information concerning 199 women with age equal or above 65 and 101 women aging up to 35 years, who had undergone surgery for breast cancer in the Carmela Dutra Maternity (MCD) in Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.

**Objective:** The purpose of this study was to compare the incidence of pathological and biological prognostic factors for breast cancer in women younger than 35 years and older than 65 years old.

**Methods:** A retrospective descriptive study, was conducted based on data from the Breast Cancer Database at MCD in Florianópolis, Santa Catarina, Brazil, collected between January 1992 and December 2004.

**Results:** Lymphonodal involvement, medular type and nuclear grade 3 were more frequent among women from the youngest group. Among women older than 65 years only positive hormonal receptor and Nottingham Prognostic Index showed higher incidences. Although, nuclear grade 3 and medular type had kept their effect, these results lost statistical significance at the 95% confidence level after adjusting for confounding. Among women from the youngest group, only negative hormonal receptor maintained statistical significance after adjustment.

**Conclusion:** Among the breast cancer prognostic factors, investigated in this study, tumor size, lymph nodal involvement, post operative staging, histological and nuclear grade and the Nottingham prognostic index have shown similar results when comparing their incidence according to age groups. Only negative hormonal receptor remained higher among the youngest age group compared to the older one.

Key words: breast cancer, prognostic factors, young women, elderly women.

# 1 INTRODUÇÃO

O conhecimento dos fatores que influenciam o diagnóstico, o tratamento e a evolução do câncer de mama tem atraído a atenção de vários estudiosos, já que se trata da neoplasia maligna mais comum entre as mulheres dos países desenvolvidos, representando, aproximadamente 20% de todos os tumores malignos<sup>1,2</sup>. Nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se aproximadamente 212.118 casos novos para 2005 e que, neste momento, dois milhões de mulheres que lá moram estão sendo diagnosticadas e tratadas para câncer de mama<sup>3,4,5,6</sup>.

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de mama, excetuando o câncer de pele não melanoma, também é a neoplasia maligna mais freqüente, seguido do câncer do colo uterino e do cólon/reto, sendo estes numa incidência de duas e quatro vezes menores, respectivamente. Em 2005, são esperados no país cerca de 49.470 casos novos, com um risco estimado de 53 casos a cada 100.000 mulheres<sup>7</sup>.

Nos dez registros de Câncer de Base Populacional, em funcionamento no Brasil, os maiores valores das taxas médias de incidência anuais ajustadas por idade por 100.000 mulheres foram encontradas em: São Paulo 1997-1998: 94,0; Distrito Federal 1996-1998:86,1; Porto Alegre 1993-1997: 66,5. A menor taxa foi observada em Belém 1996-1998: 22,2<sup>8</sup>.

Além da alta incidência, no Brasil, o câncer de mama é também a primeira causa de óbito por câncer em mulheres, com um coeficiente de mortalidade padronizado por idade, mostrando tendência ascendente ao longo dos anos<sup>8,9,10</sup>. A taxa bruta de mortalidade por câncer de mama apresentou uma variação percentual de 76% nas últimas décadas, passando de 5,77 em 1979, para 10,15 mortes por 100.000 mulheres em 2002<sup>7</sup>.

O prognóstico do câncer de mama é relativamente bom, se diagnosticado nos estádios iniciais. Estima-se que a sobrevida média geral cumulativa, após cinco anos, seja de 65% (variando de 53% a 74%) nos países desenvolvidos, e de 56% (49% a 61%) para os países em desenvolvimento. Na população mundial, a sobrevida média, após cinco anos, é de 61%<sup>7</sup>. Infelizmente, (em nosso meio) a taxa de mortalidade é alta, principalmente pelo elevado número de casos avançados<sup>7</sup>.

Quanto ao sexo, a prevalência do câncer de mama em homens com relação às mulheres é de 1 para 70-130 (homens/mulheres), ao redor do mundo<sup>2,9,10</sup>, por conseguinte, o ambiente endócrino associado com o ser feminino é um forte determinante de risco. Segundo a Associação Americana de Câncer (ACS), em 2004, cerca de 40.110 mulheres e 470 homens morreram por câncer de mama nos EUA<sup>3</sup>.

A idade média do diagnóstico do câncer de mama, no Brasil, é de 52 anos, sendo que, na cidade de São Paulo, houve uma variação etária anual, passando dos 50-60 anos (1983) a 65-75 anos (de 1988 a 1993)<sup>11</sup>.

Antes dos 35 anos, o diagnóstico do câncer de mama é raro, mas acima desta faixa etária, sua incidência cresce rápida e progressivamente<sup>7,12</sup>. Estima-se que 1% a 5% dos casos se encontrem em mulheres abaixo dos 35 anos<sup>13,14,15,16,17,18,19</sup>, e em menos de 1% dos casos, as mulheres tenham idade inferior a 30 anos<sup>20</sup>.

Os dados de vários trabalhos na literatura mostram uma incidência maior da neoplasia acima dos 65 anos, com cerca de 48% dos casos de câncer de mama ocorrendo nessas mulheres, e mais de 30% ocorrendo em mulheres com idade superior a 70 anos<sup>6,21,22,23</sup>. Conforme Yancik e Ries<sup>21</sup>, a prevalência e incidência do câncer de mama podem aumentar em 30%, na próxima década, se a expansão da população idosa se mantiver como hodiernamente.

A definição de juventude e senilidade para faixa etária de incidência de câncer de mama tem sido discutida nos diversos estudos sobre o tema. No entendimento de Crippa e cols.<sup>16</sup> não há consenso na definição de idade jovem para mulheres com câncer de mama, já que várias faixas etárias têm sido aplicadas, incluindo idade de 30, 35 e 40 anos. No outro extremo, também se encontra o mesmo problema conceitual, com pacientes idosas sendo consideradas as com idade maior que 65, 70, 75, 80 e até 85 anos<sup>22,24,25</sup>.

O mais aceito na literatura é de até 35 anos para jovem e, além de 65 anos, para idosa<sup>23,24,25,26,27,28</sup>. Seguindo este conceito, no presente estudo, foi adotada a definição de Bossemeyer citado por Fernandes Melo<sup>29</sup>, baseada no período reprodutivo e no perfil hormonal, considerando na idade jovem, mulheres com 35 anos ou menos, no auge da produção hormonal, e como idosas ou senescentes, as mulheres com mais de 65 anos, que há mais de uma década estariam sem a ação hormonal endógena.



A evolução do câncer de mama, após o diagnóstico, atrai a atenção de vários pesquisadores na tentativa de encontrar os fatores relacionados ao prognóstico, que na prática clínica auxiliariam, tanto na escolha do tratamento adequado para cada paciente, como na predição de possíveis recidivas<sup>17,30,31,32,33,34</sup>.

Um fator prognóstico poderia ser definido como um parâmetro possível de ser mensurado no momento do diagnóstico e que serviria como preditor da sobrevida ou do tempo livre de doença<sup>17,35</sup>.

Os fatores prognósticos são importantes no tratamento do câncer de mama para a identificação de subgrupos de pacientes que se beneficiariam com as terapêuticas mais agressivas, evitando nas pacientes que têm um prognóstico excelente, o tratamento sistêmico complementar. Conseqüentemente, o conhecimento destes fatores integraliza uma parte do processo de decisão do tratamento médico e é também parte do suporte para os pacientes e seus familiares<sup>17,18,35,36,37,38,39,40,41,42</sup>.

Dingra e Hortobagyi<sup>32</sup> organizaram os potenciais fatores prognósticos para o câncer de mama em quatro grupos, aos quais denominaram geração. Na primeira geração, estão agrupados os assim chamados fatores anatômicos (o tamanho do tumor, o comprometimento dos linfonodos, os subtipos histológicos) e a idade; na segunda geração, estão incluídos aqueles indicando características patológicas quantitativas (o grau histológico, a necrose tumoral, a ploidia, o índice mitótico) e a responsividade endócrina (receptores de estrogênio e de progesterona); na terceira geração, estão incluídos os fatores moleculares específicos reguladores de crescimento (amplificadores de oncogenes e supressores de genes); e, finalmente, na quarta geração, são incluídos os preditores de metástases específicos para os diferentes órgãos (micrometástases em medula óssea, polimorfismo de L-myc, vimentin, etc).

Os fatores apresentados como de terceira e quarta gerações ainda se apresentam como grandes promessas, estando hoje a sua utilização restrita aos estudos experimentais, que buscam vencer este desafio que é o desenvolvimento de marcadores prognósticos definitivos para o câncer de mama feminino<sup>32,41,43,44</sup>.

As recomendações sobre os fatores prognósticos ou preditivos para o câncer de mama, elaborados durante a conferência patrocinada pelo Colégio Americano de Patologistas, realizada em junho de 1999<sup>45,46</sup>, são divididas em três categorias: na categoria 1, são colocados os fatores prognósticos ou preditivos já comprovados como importantes e úteis no

manejo clínico da paciente; na categoria 2, estão os fatores promissores como prognósticos ou preditivos, com algumas evidências na literatura; os fatores, na categoria 3, incluem os que ainda não foram suficientemente estudados para estabelecer seu real valor prognóstico. O Quadro 1 apresenta estas categorias.

**QUADRO 1:** Categorias relacionadas aos fatores prognósticos/preditivos para câncer de mama.

| <b><u>CATEGORIA 1</u></b><br><b>FATORES PROGNÓSTICOS<br/>OU PREDITIVOS JÁ<br/>COMPROVADOS</b> | <b><u>CATEGORIA 2</u></b><br><b>FATORES PROMISSORES COMO<br/>PROGNÓSTICOS OU PREDITIVOS</b> | <b><u>CATEGORIA 3</u></b><br><b>FATORES QUE AINDA NÃO FORAM<br/>SUFICIENTEMENTE ESTUDADOS PARA<br/>DEMONSTRAR VALOR PROGNÓSTICO<br/>OU PREDITIVO</b> |
|---|---|--|
| Estágio TNM   |   |  |
| Tipo histológico  | Marcadores de proliferação celular(MIB-1)   | Ploidia do DNA   |
| Grau histológico  | c-erbB-2  | Angiogênese tumoral  |
| Contagem de mitoses   | P53   | EGFR   |
| Receptores hormonais  | Invasão vascular ou linfática   | Transformador do fator alfa de crescimento   |
|   |   | Bcl2, PS2 e catepsina –D   |

FONTE: Eisenberg (p.26)<sup>47</sup>.

É consensual, na literatura, que os fatores prognósticos mais reprodutíveis são as características demográficas como a idade, a menopausa e a etnia; características do tumor, como o tamanho tumoral, o estado linfonodal, o subtipo histológico e os marcadores biológicos, que medem ou que estão associados a processos biológicos supostamente envolvidos na progressão tumoral (oncogenes alterados, genes supressores, fatores de crescimento)<sup>35,40,48,49</sup>.

A relação da idade, com os fatores prognósticos e desfecho do câncer de mama, é controversa devido a inúmeros fatores de confundimento<sup>50,51,52</sup>. Um deles, já comentado, é a falta de consenso de idade cronológica para definir juventude e velhice no câncer de mama. Atualmente, é aceito que as mulheres jovens tenham um prognóstico pior do que as mulheres de maior idade, mas é controverso se a idade jovem ao diagnóstico é um fator independente de mau prognóstico ou se a idade jovem está apenas associada com um perfil pior de fatores prognósticos<sup>53,14,54,55,56</sup>.

Em análise multivariada, Bonnier et al.<sup>50</sup> demonstraram que a idade inferior a 35 anos é um fator independente de risco. As mulheres jovens têm um maior risco de recorrência local.

Para Pierga<sup>52</sup>, apesar de várias investigações avaliarem a influência da idade como fator independente na biologia e no resultado clínico, ainda não há conclusão definitiva<sup>10</sup>.

O tamanho do tumor está diretamente relacionado ao risco de recidiva, sendo que, nos casos de pacientes com ausência de comprometimento metastático dos linfonodos axilares, o tamanho do tumor torna-se o melhor preditor da possibilidade de recidiva<sup>17,42,43,57,58,49,56,59</sup>. Igualmente, o risco de comprometimento dos linfonodos axilares é diretamente proporcional ao volume tumoral; quanto maior o tumor, maior o risco de linfonodos comprometidos<sup>49,56,57</sup>.

Embora seja um importante fator prognóstico, a condição dos linfonodos axilares, no momento do diagnóstico, apresenta como característica ser tempo dependente, sendo, portanto, limitado e não suficiente para prognosticar a evolução do câncer de mama<sup>47</sup>.

Segundo Fitzgibbons<sup>45</sup> e Eisenberg<sup>47</sup>, 20% a 30% das pacientes com carcinoma de mama irão recidivar, mesmo quando não apresentam comprometimento dos linfonodos axilares.

Com relação ao tipo histológico, os carcinomas infiltrativos ductais e lobulares, tanto em sua forma pura ou combinada a outros tipos de tumor, são as formas mais comuns de câncer de mama. A prevalência do carcinoma ductal invasivo varia de 50-75% e, a do lobular invasivo, de 5-15% de todos os carcinomas invasivos da mama, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados pelos patologistas, bem como dos diagnósticos das formas puras e associadas<sup>59</sup>. Albain<sup>60</sup> refere que as pacientes com tumores ductais infiltrativos geralmente apresentam maior incidência de linfonodos axilares positivos e piores prognósticos clínicos que as pacientes com tipos de tumores infiltrativos menos comuns.

A determinação do grau histológico dos tumores há muito vem sendo reconhecida como tendo um alto potencial de avaliar o prognóstico do câncer de mama.

Segundo Alvarenga<sup>59</sup>, após revisão da literatura, dois tipos principais de métodos de graduação emergiram do conceito original de Greenhough, em 1925; um, baseado no uso de fatores morfológicos múltiplos e, outro, apoiado nas características nucleares. Ambos os

métodos provaram fornecer informações prognósticas significativas e a escolha do método depende, na prática, das escolas, sendo o grau nuclear de Black mais popular nos Estados Unidos e o método de SBR (Scarff, Bloom e Richardson) na Europa e Austrália.

Estudos clássicos como o de Bloom e Richardson<sup>61</sup>, sugerem que o grau histológico poderia aperfeiçoar a determinação prognóstica superior ao estadiamento linfonodal isolado<sup>30,40,62</sup>. Embora a graduação histológica não seja utilizada no estadiamento TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC)<sup>63</sup>, ela apresenta as características arquiteturais do tumor: a formação tubular (como uma expressão da diferenciação glandular), a morfologia do núcleo (grau nuclear) e o número de mitoses, que são considerados fatores significativos de prognóstico<sup>2,17,51,57,64</sup>, recebendo cada item uma pontuação específica, permitindo a elaboração de um escore e de uma graduação (Anexo D).

O grau nuclear é a avaliação citológica do núcleo celular em comparação com o núcleo das células do epitélio mamário normal. Em função da graduação nuclear não envolver o padrão de crescimento do tumor, este procedimento é aplicável para tumores que não apenas o carcinoma ductal infiltrante, mas também para outros subtipos de carcinoma de mama. Como referido anteriormente, o sistema mais aplicado para a avaliação do grau nuclear é o de Black et al., e é usualmente apresentado em três categorias: bem diferenciado (grau 3), intermediário (grau 2) e pouco diferenciado (grau 1). Por convenção, a seqüência numérica usada para o grau nuclear é oposta ao grau histológico. Outros autores propuseram que a seqüência fosse a mesma do grau histológico. Para evitar confusão, é sugerido por Tavassoli<sup>65,66</sup> e Carvalho<sup>67</sup>, que o ideal seria descrever o grau nuclear sem utilizar os numerais.

Baseados nos achados de que tamanho tumoral, condição dos linfonodos axilares e grau histológico são os mais importantes fatores prognósticos do câncer de mama, os europeus elegeram o IPN para estes tumores<sup>2</sup>. Este índice foi obtido a partir de um estudo realizado em 1982, em que nove fatores foram analisados em 387 pacientes. Destes, somente os três citados anteriormente resistiram à análise multivariada, permitindo a criação de um índice (Anexo E).

O IPN foi aplicado em inúmeras séries e tem demonstrado alta reprodutibilidade e confirmado seu valor prognóstico<sup>67</sup>.

Para estar de acordo com as exigências do IPN, o grau histológico é efetuado em todos os tipos de carcinomas invasivos da mama, independentemente do tipo histológico.

É também importante o conhecimento de fatores preditivos, que são definidos como qualquer medida associada a uma resposta ou à sua falha em uma terapia particular. Um exemplo de fator preditivo é o estado do receptor de estrogênio (RE) no tumor, que prevê a resposta à terapia hormonal<sup>35</sup>.

Desde que foi demonstrado que o crescimento do carcinoma de mama é regulado por estrógenos, a presença de receptores específicos do mesmo, em tumores mamários, é comprovada quando se realiza a terapia ablativa desse hormônio, produzindo-se remissão clínica em pacientes com câncer de mama. Os tumores que respondem à terapia hormonal expressam altos níveis de receptores de estrogênio, enquanto que os tumores que não respondem têm níveis baixos ou indetectáveis<sup>32,42,44,68</sup>.

Cerca de dois terços dos cânceres de mama expressam a proteína receptora para hormônios, sendo, então, considerados positivos para receptores hormonais (RH). A positividade dos tumores para receptores de estrogênio varia de 60 a 81%, enquanto que para os receptores de progesterona, de 44% a 61%<sup>44</sup>.

O valor prognóstico dos receptores hormonais é maior nas mulheres pós-menopausadas. As pacientes com tumores positivos para receptor de progesterona mostram um maior intervalo de tempo livre de doença e maior sobrevida<sup>44</sup>. Os tumores positivos para receptor de estrogênio estão associados a uma maior sobrevida livre de doença e, também, a uma maior probabilidade de resposta à terapia hormonal<sup>44</sup>.

Conforme mostram claramente as características epidemiológicas, o câncer de mama é uma doença ligada fortemente ao sexo feminino e, por conseqüência, ao perfil hormonal próprio da mulher. Uma mulher jovem, no menacme, no auge da idade reprodutiva, vive um ambiente hormonal oposto ao da mulher idosa, com falência ovariana total, com esteróides sexuais em níveis mínimos. Assim, é considerável pensar que o câncer de mama, ocorrendo dentro de momentos de exposição hormonal em extremos tão diferentes, possa ter um comportamento evolutivo distinto, especialmente se os níveis de estrogênio e progesterona atuarem em seus fatores prognósticos.

Baseando-se no perfil hormonal e nos conhecimentos de comprovada evidência científica da categoria 1<sup>45,46</sup>, apresentados no Quadro 1, conferem-se e comparam-se os

fatores prognósticos do câncer de mama nas pacientes de dois grupos etários distintos, jovens, abaixo dos 35 e idosas, acima dos 65 anos, atendidas pelo Serviço de Mastologia da Maternidade Carmela Dutra (MCD), em Florianópolis/SC, que é considerada como Centro de Referência em Saúde da Mulher, no Estado de Santa Catarina (Ofício DIAM nº 0083 de 13/2/92). Nessa Maternidade são atendidas pacientes de vários locais do Estado, o que capacita, na conclusão, considerar-se os resultados como sendo o do perfil da mulher catarinense, dado este inexistente na literatura.

## 2 OBJETIVOS

1) Comparar fatores prognósticos anátomo-patológicos e biológicos de comprovada evidência científica em mulheres com idade igual ou inferior a 35 anos, e igual ou superior a 65 anos, com o diagnóstico de câncer de mama. Os fatores são:

- tamanho do tumor;
- comprometimento linfonodal axilar;
- estadiamento pós-operatório;
- grau histológico;
- grau nuclear;
- positividade para receptores hormonais (estrogênio e progesterona).

2) Calcular e interpretar, para os dois grupos etários estudados, o Índice Prognóstico de Nottingham.

## **3 MÉTODOS**

Trata-se de um estudo observacional com delineamento do tipo descritivo em dados de prontuários de mulheres com câncer de mama, atendidas pelo Serviço de Mastologia da MCD de Florianópolis/SC, no período entre 1º de janeiro de 1992 e 31 de dezembro de 2004.

Os dados foram obtidos a partir da ficha clínica utilizada, rotineiramente, pelo Serviço de Mastologia (Anexo B) e complementados com os prontuários médicos hospitalares da MCD e do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON).

### **3.1 População e Amostra**

Do total de 1485 pacientes submetidas a tratamento cirúrgico para câncer de mama, no período de 1º de janeiro de 1992 a 31 de dezembro de 2004 e atendidas pelos cirurgiões do Serviço de Mastologia da MCD de Florianópolis/SC, 300 preencheram os critérios de inclusão estabelecidos nesta pesquisa.

#### **3.1.1 Critérios de inclusão**

- Pacientes do sexo feminino, com idade igual ou inferior a 35 anos e idade igual ou superior a 65 anos, com diagnóstico histológico de carcinoma invasor de mama;
- Pacientes com estadiamento pós-operatório I, II ou III, pelo critério tamanho, comprometimento axilar, presença de metástases (TNM) da União Internacional Contra o Câncer (UICC)<sup>63</sup> (Anexo C).



### 3.1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com estadiamento pós-operatório “0” (intraductal) ou IV (com metástase à distância) (segundo critérios TNM da UICC<sup>63</sup> - Anexo C);
- Pacientes submetidas a tratamento oncológico clínico primário (neoadjuvante) com quimioterapia ou hormonioterapia;
- Outras formas de neoplasia maligna da mama que não carcinoma.

## 3.2 Variáveis Estudadas

As definições e operacionalizações das variáveis estudadas, na análise descritiva dos casos, estão detalhadas no Quadro 2, a seguir. Foram elas: tamanho do tumor, comprometimento axilar, estadiamento pós-operatório pelo critério TNM da UICC<sup>63</sup>, tipo histológico, grau histológico, grau nuclear, positividade para proteína receptora de estrogênio e progesterona e IPN.

**QUADRO 2:** Definição e operacionalização das variáveis anátomo-patológicas e biológicas relacionadas ao prognóstico do câncer de mama avaliadas neste estudo.

| NOME DA VARIÁVEL                         | DEFINIÇÃO   | OPERACIONALIZAÇÃO  |
|--|---|--|
| Idade                                    | Até 35 anos completos ou acima de 65 anos, no momento da confirmação diagnóstica  | Variável numérica em anos completos de vida  |
| Tamanho do tumor                         | Medido em centímetros de forma contínua, para fins de análise, agrupada em:<br>T1: até 2 cm<br>T2: de 2,1 a 5 cm<br>T3: acima de 5,1 cm   | Variável contínua  |
| Comprometimento axilar                   | Medido de forma contínua, para fins de análise, agrupada em:<br>L0 = sem comprometimento<br>L1 = 1 a 3 linfonodos comprometidos<br>L2 = mais de 4 linfonodos comprometidos          | Variável contínua  |
| Estadiamento patológico (pós-operatório) | Avaliação do tamanho do tumor, (medido em cm) do comprometimento de linfáticos axilares e de metástases à distância, pelos critérios de anatomia patológica da UICC <sup>63</sup> . | Variável categórica baseada no estadiamento anátomo-patológico pós-operatório (TNM da UICC <sup>63</sup> ) |
| Tipo histológico                         | 1 = ductal<br>2 = lobular<br>3 = medular<br>4 = outros (tubular, apócrino, adenocístico, secretório, oat-cell, cribriforme)   | Variável qualitativa   |
| Grau histológico (Anexo D)               | 1 = bem diferenciado<br>2 = moderadamente diferenciado<br>3 = pouco diferenciado  | Variável qualitativa   |
| Grau nuclear (*)                         | 1 = bem diferenciado<br>2 = moderadamente diferenciado<br>3 = pouco diferenciado  | Variável qualitativa   |
| Receptores hormonais                     | Receptores de estrogênio e progesterona<br>Positivo, negativo   | Variável qualitativa   |
| IPN (Anexo E)                            | 1 (inferior a 3,4) = bom prognóstico<br>2 (entre 3,41 e 5,4) = prognóstico intermediário<br>3 (superior a 5,4) = mau prognóstico  | Variável qualitativa   |

(\*) foi adotado numeração igual ao grau histológico, para facilitar a compreensão, graduado após revisão do laudo descritivo do anátomo-patológico.

FONTE: SAME MCD, janeiro/1992 a dezembro/2004.

### 3.3 Processamento e Análise Estatística dos Dados

A informação coletada foi digitada, utilizando o Programa EpiData 3.0 e um banco de entrada para os dados, criados com o mesmo software. O Programa EpiInfo 6.04 foi utilizado na primeira fase exploratória dos dados, quando a correção e validação da consistência também foram efetuadas.

O Programa SPSS 8.0 foi utilizado na condução das Análises Multivariadas. A análise dos dados seguiu um processo de complexidade crescente. O primeiro passo foi a análise exploratória de associações entre os grupos de idade e potenciais fatores associados com o prognóstico, através das análises univariadas (teste  $\chi^2$ ). Nesta etapa, diferenças nas proporções de acordo com grupos específicos dos determinantes e idade são detectados e a significância estatística destas diferenças, obtida pelo teste do qui-quadrado e expressa pelo valor de “p” no nível de confiança de 95% (alpha <0.05) é apresentada.

Em uma segunda etapa, foram selecionados aqueles fatores que na análise univariada apresentaram uma associação significativa importante com o grupo etário. Estes fatores prognósticos selecionados foram, então, incluídos em um Modelo de Análise Multivariada (Regressão Logística), onde a contribuição independente de cada uma das variáveis, nos grupos de idade específicos, foi investigada. Como tarefa adicional, o IPN foi aplicado para cada um dos grupos etários, de acordo com a fórmula:

$$\text{IPN} = \text{tamanho (cm)} \times 0,2 + \text{grau histológico (1 a 3)} + \text{estadio linfonodal (*)}$$

(\*) O estadio linfonodal recebe um valor numérico:

- (1): sem envolvimento linfonodal;
- (2): com envolvimento de até três linfonodos axilares baixos (ou de nível 1) ou cadeia mamária interna;
- (3): envolvimento de quatro ou mais linfonodos baixos e/ou linfonodo apical (ou de nível 3) ou qualquer linfonodo nível 1 com mamária interna simultaneamente.

A utilização dos dados de receptores de estrogênio e/ou progesterona foi possível a partir de 1996, porém, em muitos casos esses exames não foram realizados por não estarem ainda disponíveis nos laboratórios da rede pública. O ponto de corte para resposta da

positividade dos RH foi de 10%<sup>69</sup>, após análise do estudo imunohistoquímico pelo Laboratório de Patologia Clínica do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC)<sup>70,71,72,73,74</sup>.

A aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) encontra-se no Anexo A.

## 4 RESULTADOS

Das 1485 pacientes investigadas, 101 (6,8%) tinham até 35 anos, com uma idade mínima de 15 anos. A idade média deste grupo foi de 31,7, com moda de 35 e mediana de 33 anos.

O grupo de idade igual ou superior a 65 anos foi composto por 199 (13,4%) mulheres, com idade máxima de 92 e média de 71,6 anos. A moda e mediana foram de 72 anos.

A faixa intermediária, entre 36 e 64 anos, que não foi objeto do estudo, foi composta por 1184 (79,7%) mulheres.

O Quadro 3, a seguir, apresenta a incidência dos fatores prognósticos estudados de acordo com as faixas etárias de interesse e as respectivas significâncias estatísticas para as diferenças encontradas ao comparar os dois grupos.

**QUADRO 3:** Características anátomo-patológicas e biológicas com valor prognóstico.

| CARACTERÍSTICAS             | IDADE <35 ANOS | IDADE >65 ANOS | VALOR DO P(*) |
|-----------------------------|----------------|----------------|---------------|
| <b>Tamanho tumoral</b>      |                |                |               |
| T < 2cm                     | 48 (47,5%)     | 91 (46,4%)     | 0,85          |
| T 2,1-5 cm                  | 46 (45,5%)     | 92 (46,9%)     | 0,81          |
| T> 5,1                      | 7 (6,9%)       | 13 (6,6%)      | 0,29          |
| <b>Linfonodo</b>            |                |                |               |
| Negativo                    | 49 (48,5%)     | 98 (53%)       | 0,47          |
| Positivo                    | 52 (51,5%)     | 87 (47%)       | 0,47          |
| 1-3 linfonodos              | 34 (65,3%)     | 53 (60,9%)     | 0,59          |
| acima de 4 linfonodos       | 18 (34,6%)     | 34(39%)        | 0,59          |
| <b>Estadiamento</b>         |                |                |               |
| I+II                        | 87 (87%)       | 163 (91,1%)    | 0,28          |
| III                         | 13 (13%)       | 16 (8,9%)      | 0,28          |
| <b>Tipo histológico</b>     |                |                |               |
| Ductal                      | 81 (80,2%)     | 154 (77,4%)    | 0,57          |
| Lobular                     | 3 (3%)         | 11 (5,5%)      | 0,32          |
| Medular                     | 9 (8,9%)       | 5 (2,5%)       | 0,01          |
| Outros                      | 8 (7,9%)       | 29 (14,6%)     | 0,09          |
| <b>Grau histológico</b>     |                |                |               |
| 1+2                         | 53(67,9%)      | 102 (77,3%)    | 0,13          |
| 3                           | 25 (32,1%)     | 30 (22,7%)     | 0,13          |
| <b>Grau nuclear</b>         |                |                |               |
| 1+2                         | 46 (64,8%)     | 87 (79,1%)     | 0,03          |
| 3                           | 25 (35,2%)     | 23 (20,9%)     | 0,03          |
| <b>Receptores Hormonais</b> |                |                |               |
| Positivo                    | 40 (57,1%)     | 73 (86,9%)     | 0,00000       |
| Negativo                    | 30 (42,9%)     | 11 (13,1%)     | 0,00000       |
| <b>IPN</b>                  |                |                |               |
| 1+2                         | 71 (92,2%)     | 119 (90,8%)    | 0,73          |
| 3                           | 6 (7,8%)       | 12 (9,2%)      | 0,73          |
| 1                           | 41 (53,2%)     | 72 (54,9%)     | 0,81          |
| 2                           | 30 (39%)       | 47 (35,9%)     | 0,65          |
| 3                           | 6 (7,8%)       | 12 (9,2%)      | 0,73          |

(\*) P (qui-quadrado) = testa a existência de diferenças estatisticamente significativas (95% de confiança) ao comparar as faixas etárias abaixo de 35 e acima de 65 anos.

FONTE: SAME MCD, janeiro/1992 a dezembro/2004.

O tamanho tumoral foi obtido para 297 pacientes, sendo inferior a 5cm em 92% dos casos. Entre as mais jovens o tamanho médio foi de 2,75 cm (DP 1,7) e discretamente maior do que entre as mais idosas que foi de 2,59 cm (DP 1,6).

A avaliação do comprometimento linfonodal axilar foi obtida para 286 pacientes, sendo 101 no grupo mais jovem e 185 no grupo de idade mais avançada. O comprometimento axilar foi positivo em 48,6% das pacientes, considerando ambos os grupos. Ao comparar a ocorrência de comprometimento linfonodal axilar em cada grupo, a positividade foi um pouco mais freqüente nas mulheres jovens 51,5%, comparadas ao grupo mais idoso 47%. Quando se comparou o número de linfonodos comprometidos, observou-se uma ocorrência maior nas jovens com 1 a 3 linfonodos positivos. Essas diferenças não alcançaram significância estatística no nível de 95% de confiança.

Em relação ao estadiamento pós-operatório da neoplasia, observado em 279 pacientes, 91,1% das mulheres acima de 65 anos e 87% das com menos de 35 anos apresentaram-se nos estadios mais precoces (I e II). Apesar de a incidência de estadio mais avançado (III) ter aparecido levemente maior nas pacientes mais jovens, não houve diferença estatisticamente significativa.

A avaliação do tamanho tumoral, comprometimento dos linfonodos axilares e estadiamento pós-operatório, de acordo com os grupos etários estudados, não apresentou diferença estatisticamente significativa no nível de confiança de 95%.

Os dados referentes ao grau histológico foram avaliados em 210 pacientes. As pacientes com mais de 65 anos apresentaram tumores com características mais favoráveis: os graus histológicos 1 e 2 foram os mais encontrados com uma incidência de quase 10% a mais no grupo acima de 65 anos do que no grupo jovem.

O cálculo do IPN foi realizado em 208 pacientes e constatou-se que 91,3% das mulheres estavam em categorias de escores mais favoráveis, independentes do grupo etário. Quando se avaliou a significância estatística não houve variação no cálculo do “p”, independente da associação escolhida (1+2 ou 2+3).

Ainda que tenha sido encontrado um excesso de 10% na incidência do grau histológico 3 entre as pacientes mais jovens e IPN com escore discretamente mais elevado entre as pacientes mais idosas, estas diferenças não encontraram significância estatística.

Os dados de tipo histológico foram obtidos para 300 pacientes. Ao comparar a distribuição de acordo com a idade, observou-se que o tipo ductal foi o mais incidente (78,3%) nos dois grupos e que as pacientes jovens apresentaram uma maior incidência do tipo medular (8,9%) em relação ao grupo mais velho (2,5%). Diferenças importantes foram observadas na estratificação dos tipos especiais (cribriforme, tubular, oat-cell, apócrino, adenocístico, secretório), evidenciando quase o dobro da incidência entre as mais velhas, comparadas às jovens, porém sem significância estatística.

O grau nuclear foi obtido para 181 das pacientes e teve uma incidência maior nas categorias grau 1 e 2, em ambas as faixas etárias. Ainda, pacientes jovens, apresentaram um excesso de 15% no grau nuclear menos diferenciado (grau 3).

Os dados dos receptores hormonais (de estrogênio e progesterona) foram obtidos para 154 mulheres e demonstraram nas pacientes acima dos 65 anos maior positividade (86,9%) do que nas pacientes abaixo de 35 anos (57,1,7%).

As diferenças encontradas foram estatisticamente significantes no nível de confiança de 95% entre as pacientes jovens para o excesso de tipo histológico medular e entre as idosas, para o excesso de grau nuclear 1 e 2 e receptores hormonais positivos.

Os fatores anátomo-patológicos e biológicos mostrando associação com idade foram incluídos em um modelo de Análise Multivariada e os resultados são apresentados no Quadro 4.

**QUADRO 4:** Análise multivariada (regressão logística) dos fatores anátomo-patológicos e biológicos que se mostraram associados com prognóstico de câncer de mama, de acordo com grupo de idade.

| FATOR                        | RC (*) BRUTA | RC AJUSTADA (**) | VALOR DE P (***) |
|------------------------------|--------------|------------------|------------------|
| Grau nuclear 3               | 2,05         | 2,36             | 0,08             |
| Receptor estrogênio negativo | 4,97         | 7,96             | P <0,001         |
| Tipo de tumor medular        | 3,79         | 3,08             | 0,45             |

(\*) RC mede o excesso nas chances de apresentar o fator entre as pacientes mais jovens comparadas às de idade mais avançada

(\*\*) Ajustados para todos os fatores no modelo.

(\*\*\*) valor do “p” para Razão de Chances Ajustada.

FONTE: SAME MCD, jan./1992 a dez./2004.



Ao ajustar para efeito de confundimento, considerando-se os dois fatores anátomo-patológicos e o fator biológico previamente selecionados, apenas o receptor de estrogênio negativo manteve efeito e significância estatística. Ainda que grau nuclear 3 e tipo histológico medular tenham mantido um efeito importante, perderam a significância estatística após o ajuste.

## 5 DISCUSSÃO

O câncer de mama representa, nos países ocidentais, umas das principais causas de morte em mulheres<sup>2</sup>. As estatísticas indicam o aumento da frequência desta neoplasia, tanto nos países desenvolvidos, quanto nos países em desenvolvimento<sup>11,75</sup>. De acordo com dados da literatura, a probabilidade de desenvolver câncer de mama aumenta com a idade, e embora prevaleça na pós-menopausa, a doença ocorre, em praticamente, todas as faixas etárias a partir da idade reprodutiva<sup>10</sup>. É uma doença que pela sua alta frequência e pelos efeitos psicológicos do diagnóstico e tratamento, afeta a sexualidade e a própria imagem pessoal feminina<sup>7,12</sup>.

Neste estudo, em 1485 casos, encontrou-se uma amostra de 6,8% dos tumores ocorrendo em mulheres com 35 anos ou menos, e 13,4% em mulheres com 65 anos ou mais de idade. A literatura pesquisada tem demonstrado resultados semelhantes nas jovens, porém nas idosas os dados são discrepantes. É possível que esta ocorrência seja devido à expectativa de vida da mulher brasileira ser menor que a das pacientes de outros estudos, realizados em outros países, e de que pacientes nesta faixa etária possam ter apresentado comorbidades que as impediram de realizar o tratamento cirúrgico na MCD, necessitando de hospital de alta complexidade.

A história natural do câncer de mama ainda não é bem compreendida, já que seu comportamento evolutivo não se reproduz de maneira uniforme em todas as mulheres. Busca-se explicar esta divergência comportamental de alguns tumores que possuem as mesmas características clínicas, com os conhecimentos adquiridos através dos fatores prognósticos que envolvem o contexto geral do câncer de mama. Assim, têm-se além do diagnóstico da doença em si, aspectos de achados clínicos e biológicos que se associam as diferenças de tempo livre de doença e a sobrevida global<sup>11</sup>.

Dentro dos critérios de Dingra e Hortobagy<sup>32</sup>, publicados em 1996, e do Consenso do Colégio Americano de Patologia de 1999<sup>45</sup>, abordados na introdução, fixa-se neste estudo a discussão entre os fatores prognósticos com evidência científica comprovada, ou seja, tamanho tumoral, comprometimento dos linfonodos axilares, estadiamento pós-operatório,

tipo e grau histológico, receptores hormonais e IPN. Pierga e cols.<sup>52</sup>, em análise univariada, descrevem estes fatores como independentes da idade e do estado menopausal.

O tamanho do tumor, juntamente com a condição dos linfonodos axilares, é um dos mais importantes indicadores prognósticos para o câncer de mama, tanto que se constituem na base do estadiamento TNM estabelecido e promulgado pela UICC<sup>2,35,57,61,65</sup>.

Segundo Foxcroft<sup>76</sup>, quando se compara o tamanho do tumor em dois grupos de mulheres, com menos de 40 anos e com mais de 40 anos, e se desconsidera os tumores encontrados em exames de rastreamento, a proporção de tumores com menos de 1 cm é de 15,5% versus 12%<sup>76</sup>.

Vários autores<sup>15,18,56</sup> encontraram tumores de maior volume e estadios mais avançados nas pacientes jovens. Já Rodrigues<sup>53</sup> observou uma tendência do diagnóstico de tumores menores nas pacientes mais jovens - essas observações estão em contradição com os autores acima que admitem o pior prognóstico em mulheres jovens, devido à dificuldade e retardo do diagnóstico.

La Rochefordiere et al.<sup>77</sup>, em estudo realizado no *Institut Curie*, não observaram diferenças significativas no tamanho do tumor, entre as pacientes estudadas com menos de 33 anos, de 34-40 anos e mais de 40 anos.

Na série de Schmidt, das 183 pacientes com menos de 35 anos, em que o tamanho tumoral pôde ser avaliado, a média foi de 2,6 cm, com 85% das pacientes tendo tumores menores que 5 cm<sup>78</sup>.

Nos relatos de Daidone<sup>23</sup>, do *Istituto Nazionalli de Tumori of Milan*, as pacientes com menos de 35 anos tiveram uma menor proporção de tumores pequenos do que as pacientes com mais de 65 anos. Em relação aos tumores com mais de dois centímetros, no entanto, não houve diferença entre os dois grupos.

Encontramos neste estudo, os tumores medindo em quase sua totalidade (92%) menos que 5 cm e, embora nas jovens a média do tamanho tenha sido discretamente maior que nas idosas (2,75 cm versus 2,59 cm), a diferença não parece significativa e reproduz a maioria dos estudos pesquisados.

O tamanho do tumor guarda relação direta com o comprometimento axilar<sup>43</sup>. Mersin et al.<sup>36</sup> postulam que existe um contínuo entre tumores com baixa velocidade de

crescimento, com envolvimento linfonodal axilar tardio e os tumores mais agressivos com metástases precoces para axila.

O estudo conduzido pelo *The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*, nos Estados Unidos em 1989, com avaliação de 24.740 pacientes, confirmou a importância prognóstica com relação ao tamanho do tumor primário, em pacientes com linfonodos axilares negativos. A menor sobrevida foi a das pacientes com quatro ou mais linfonodos positivos, independente do tamanho do tumor. Para tumores menores que dois centímetros, os sem comprometimento axilar ou com 1 a 3 linfonodos positivos tinham de 77% a 99% de sobrevida relativa em cinco anos, enquanto aqueles com 4 ou mais linfonodos positivos no máximo 64% de sobrevida<sup>49</sup>.

Como o tamanho do tumor é, em média, maior nas pacientes jovens e os estadios mais avançados são mais prevalentes neste grupo, inferiu-se, também, que o acometimento dos linfonodos axilares fosse mais comum nestas pacientes. Encontrou-se aqui, uma prevalência estatística. O excesso na proporção de linfonodos axilares comprometidos, em estadios mais avançados nas jovens, dá-se por conta do grupo de 1 a 3 linfonodos comprometidos.

Nas séries de Yildirim<sup>18</sup> e de La Rochefordiere<sup>77</sup>, não houve diferença na distribuição de metástases axilares entre pacientes jovens e idosas. Já Kroman<sup>56</sup> e Bun<sup>24</sup> encontraram uma maior proporção de comprometimento axilar nas pacientes jovens.

Montoro<sup>80</sup> descreve ter encontrado axila comprometida em 54% dos casos de pacientes com menos de 35 anos, com o exame médio de 21,7 linfonodos por peça operatória. Entre as pacientes com axila positiva, predominou o grupo com até três gânglios comprometidos, representando 23,8% das axilas estudadas.

Nos dados do *Instituto Nazionale Tumori of Milan*, descritos por Daidone<sup>23</sup>, 32% das pacientes jovens e 47% das pacientes com mais de 65 anos não tiveram comprometimento axilar. Quando se avaliou o comprometimento de 1 a 3 linfonodos, 33,1% das jovens e 26,2% das idosas estavam neste subgrupo; no 3º grupo, com mais de quatro linfonodos comprometidos, as jovens tiveram 34,3% e as idosas, 26,4%<sup>23</sup>. Houve uma maior proporção de pacientes jovens com comprometimento axilar, do que de idosas.

O comprometimento axilar das pacientes com menos de 35 anos da série de Schmidt, em 1991, foi observado em 83 pacientes, sendo 42 com 1 a 3 linfonodos

comprometidos e, 41, com mais de 4 linfonodos comprometidos. Sessenta por cento não apresentaram comprometimento axilar<sup>78</sup>.

O Quadro 5 apresenta alguns dados da literatura pesquisada referentes ao comprometimento axilar, comparando as diferentes faixas etárias. Observamos uma concordância dos nossos resultados e, embora se tenha demonstrado um discreto predomínio de comprometimento axilar nas pacientes jovens, não houve significância estatística,

**QUADRO 5:** Dados da literatura referentes ao comprometimento axilar em duas faixas etárias.

| ESTUDO      | N     | COMPROMETIMENTO LINFONODAL (%) |      |                 |      |
|-------------|-------|--------------------------------|------|-----------------|------|
|             |       | <35 ANOS                       |      | IDADE MAIOR (*) |      |
|             |       | 1-3                            | 4+   | 1-3             | 4+   |
| ESTE ESTUDO | 286   | 65,3                           | 34,6 | 60,9            | 39   |
| DAIDONE     | 4.126 | 33,1                           | 34,3 | 26,2            | 26,4 |
| YILDIRIM    | 281   | 14,0                           | 45,2 | 24,2            | 21,7 |
| SCHMIDT     | 226   | 18,5                           | 18,1 | -               | -    |
| MONTORO     | 63    | 23,8                           | 30,1 | -               | -    |

(\*) Idade maior para Yildirin significa >35 anos e para Daidone e este estudo significa > 65 anos.  
 FONTE: SAME MCD, 1992-2004, DAIDONE<sup>25</sup>, YILDIRIM<sup>20</sup>, SCHMIDT<sup>79</sup>, MONTORO<sup>81</sup>.

Ellis et al.<sup>31</sup> dividiram os tipos histológicos mais comuns dos carcinomas invasivos da mama, com relação ao prognóstico, em quatro grupos: No primeiro, de tumores com prognóstico excelente (sobrevida de 10 anos acima de 80%): carcinoma tubular, mucinoso (colóide) e cribriforme (tipos especiais) e carcinoma túbulo-lobular; no segundo, de tumores de bom prognóstico (sobrevida de 10 anos entre 60% e 80%): carcinoma tubular misto, carcinoma lobular clássico e carcinoma ductal invasivo, associado com tipos especiais (carcinoma tubular, mucinoso ou cribriforme); no terceiro, de tumores de prognóstico moderado (sobrevida de 10 anos de 50% a 60%): carcinoma medular, carcinoma papilífero invasivo e carcinoma lobular alveolar; e, finalmente, no quarto, de tumores de prognóstico ruim (sobrevida de 10 anos menor de 50%): carcinoma ductal invasivo SOE, carcinoma misto ductal e lobular, carcinoma lobular sólido e carcinoma lobular misto<sup>31,59</sup>. É reconhecido que

tumores tubulares, mucinosos e cribriformes têm um excelente prognóstico, enquanto o lobular e o medular têm um grau intermediário com relação ao tipo ductal puro<sup>30,64</sup>.

O grupo de pacientes jovens tende a ter menos tumores do tipo lobular ou tipos especiais bem diferenciados, que estão associados com uma vantagem na sobrevida quando comparados com tumores ductais sem tipo especial. Existe uma significativa idade mais baixa do diagnóstico, nos tumores medulares e medulares atípicos e, mais alta, nos carcinomas mucóides e lobulares na pós-menopausa<sup>15,26</sup>.

Em dados apresentados por Silva Mendonça<sup>82</sup>, a grande maioria dos tumores descritos era do tipo histológico ductal infiltrante (91,8%) e apenas 4,1% de tumores lobulares e tipos especiais 4,1%. Este também foi o achado de Leal<sup>81</sup>, Foxcroft<sup>76</sup>, Xiong<sup>82</sup>, Gebrim<sup>27</sup> e Carter<sup>49</sup>, cujos estudos encontraram o carcinoma ductal infiltrante, correspondendo ao tipo histológico mais freqüente.

Esses também foram os achados do *Istituto Nazionali Tumori of Milan*<sup>23</sup>, em que o tipo histológico mais comum, foi o ductal infiltrante; em segundo lugar, nas jovens o medular e, nas idosas o lobular.

Também nossos dados reproduzem os achados da literatura, se assemelhando especialmente aos achados de Daidone,<sup>23</sup> com predomínio do carcinoma ductal infiltrante em ambos os grupos, sendo em segundo lugar, nas jovens, o tipo medular e, nas idosas o lobular.

A diferença encontrada nas mulheres jovens ocorreu em relação ao estudo de Montoro<sup>80</sup>, 1998, que referiu a incidência em segundo lugar de carcinoma lobular ao invés de medular.

Quanto ao grau histológico, vários estudos têm demonstrado a existência de uma associação entre o grau histológico e a sobrevida no câncer invasor de mama<sup>30,31,33,83</sup>. A determinação do grau histológico é, atualmente, reconhecida como um importante fator prognóstico e deveria ser incluída como componente do diagnóstico histológico do câncer de mama<sup>30</sup>, principalmente após as modificações do método de Patley e Scarff, primeiramente por Bloom e Richardson<sup>61</sup> e, mais recentemente, por Elston e Ellis<sup>30,59</sup>.

As dificuldades primárias da gradação histológica ocorrem devido a falta de concordância entre diversos observadores<sup>60,84</sup>.

A adequada fixação e preservação do tecido são pré-requisitos para permitir a gradação histológica apropriada dos tumores mamários. Durante muito tempo propuseram-se que se graduasse apenas os carcinomas ductais invasores. Atualmente, recomenda-se que todos os carcinomas invasivos da mama sejam submetidos à gradação histológica, com exceção do carcinoma medular. Mesmo os chamados “tipos especiais” (tubular, mucinoso e cribriforme) devem ser graduados, pois o prognóstico excelente ocorre somente nos tumores bem diferenciados. Isto não é verdade para o carcinoma medular, que tem melhor prognóstico do que seu grau poderia sugerir<sup>59</sup>. Não há concordância entre alguns autores, como Falzoni, que diz que não se aplica a gradação de Scarff, Bloom e Richardson (SBR) nos carcinomas lobulares, e que deve constar, dos relatórios, o grau nuclear e os subtipos presentes (clássico, sólido, alveolar e tubulo-alveolar)<sup>85</sup>.

O sistema mais utilizado de gradação histológica é o de Nottingham, que corresponde ao sistema de gradação de Scarff, Bloom, Richardson, modificado por Elston e Ellis. Esses autores introduziram a importância do diâmetro do campo microscópico, na avaliação do índice mitótico, e estenderam a gradação histológica a todos os tumores mamários invasores, com exceção do carcinoma medular. Por este método, o grau histológico é baseado na avaliação do índice de formação tubular, pleomorfismo nuclear e contagem mitótica. Um escore de um a três é dado a cada um destes elementos<sup>86</sup>. O sistema de escore por pontos serviu para dar mais objetividade num método essencialmente subjetivo<sup>59</sup> (Anexo D).

Segundo Elston et al.<sup>30</sup>, existe uma forte correlação entre grau histológico e prognóstico: em ambos, o intervalo livre de doença e a sobrevida global são piores naquelas pacientes com tumores pouco diferenciados, comparado àqueles bem diferenciados.

A sobrevida em 20 anos, entre pacientes com neoplasias graus 1, 2 e 3 de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) é estimada em 41, 29 e 21%<sup>67</sup>.

No estudo de Foxcroft<sup>76</sup>, o grau histológico dos carcinomas invasivos foi determinado em 78% das pacientes com menos de 40 anos e 79,5% das pacientes com mais de 40 anos. Houve significância estatística para associação entre o grau de diferenciação e a idade com as mulheres jovens, apresentando uma maior proporção de tumores indiferenciados. Mesmo quando tumores do mesmo tamanho foram comparados, esta diferença persistiu.

Rodrigues<sup>53</sup> percebeu que, quanto ao grau histológico, o alto grau prevaleceu em 46% dos tumores de pacientes jovens, embora entre os dois grupos não se tenha encontrado diferenças significativas.

Autores como Kothari<sup>15</sup>, Guerra<sup>40</sup>, Han<sup>19</sup> e La Rochefordiere<sup>77</sup>, como confirmado na presente investigação, encontraram nos seus grupos de mulheres com menos de 35 anos, tumores com grau histológico mais alto.

Na análise de pacientes com mais de 65 anos, realizada por Gebrim<sup>27</sup>, a distribuição do grau histológico foi, respectivamente, 36,6% para GH 1; 41,7% para GH 2, e 21,7% para GH 3, onde se observou uma menor prevalência dos tumores de alto grau.

Nossos dados estão de acordo com a literatura, tendo sido observada uma maior incidência dos graus histológicos 1 e 2 em ambos os grupos. Também concordante, a observação de um predomínio de grau histológico 3 nas jovens em relação às idosas, porém estatisticamente, sem significância.

Quando o grau é estimado em tumores de tipo histológico especial, ele é usualmente apropriado. Por exemplo, carcinomas lobulares invasivos são usualmente designados como GH 2 e, a curva de sobrevida dos carcinomas lobulares sobrepõe aquela para todos os tumores grau 2; similarmente, os tipos especiais, como o tubular ou cribriforme invasivo, invariavelmente têm um excelente prognóstico, comparável com aqueles de grau 1. O carcinoma medular da mama é talvez o único tumor que se opõe a esta regra. Por definição, estes tumores têm grau histológico 3, mas são geralmente considerados como de bom prognóstico. As séries de Elston, entretanto, apesar do uso de critérios bem rigorosos, não foram capazes de demonstrar uma sobrevida maior para pacientes com carcinoma medular, quando comparadas com outros tumores GH 3<sup>30</sup>.

Tumores bem diferenciados tendem a ter um baixo índice proliferativo, enquanto tumores pouco diferenciados têm índices altos. As associações entre grau histológico, receptores de fator de crescimento e produtos de oncogenes também foram demonstradas em alguns estudos<sup>30,65</sup>.

Apesar do grau histológico servir como um fator independente de prognóstico, Bloom<sup>61</sup> demonstrou que o valor prognóstico seria maior se combinado com o estadiamento linfonodal.



Na busca de resposta mais efetiva para a evolução destes tumores, os europeus adotaram o IPN que reflete o prognóstico do câncer de mama aliando tamanho tumoral, condição dos linfonodos axilares e grau histológico, sendo que quanto maior o IPN, pior o prognóstico<sup>30</sup>.

O IPN foi estabelecido, na presente amostra, em 208 pacientes com similaridade nos dois grupos, em relação ao prognóstico, havendo predomínio de índices favoráveis em ambos os grupos etários.

O valor do estudo dos receptores de estrogênio e progesterona, na previsão da resposta ao tratamento hormonal do câncer de mama avançado, tem forte embasamento, sendo a expressão de receptores hormonais um fator mais preditivo de resposta ao tratamento hormonal do que propriamente fator prognóstico<sup>23,32,38,39,43,44,51,82</sup>.

Os receptores de estrogênio e progesterona estão altamente associados com a idade da paciente ao diagnóstico, sendo significativamente mais positivos nos tumores de mulheres na pós-menopausa<sup>88</sup>. Os receptores hormonais não estão relacionados com a história familiar, paridade ou idade da menarca. A maioria dos tumores positivos para receptor de progesterona são também positivos para receptor de estrogênio<sup>44,65</sup>.

Segundo Kothari<sup>15</sup>, os carcinomas nas jovens apresentam uma baixa incidência de positividade para receptores de estrogênio e progesterona e, se considerarmos que os tumores nas jovens são normalmente de alto grau, estes achados não são surpreendentes.

Guerra<sup>40</sup>, avaliando 108 pacientes com menos de 35 anos, referiu positividade para receptor de estrogênio em 36 (33%) e, para progesterona, em 40 pacientes (37%).

Nos achados de Montoro<sup>80</sup>, em 20 avaliações possíveis, das 68 pacientes com menos de 35 anos, verificou-se 50% de tumores com receptor positivo de hormônios.

O estudo de Rodrigues<sup>53</sup> não apresentou diferença na incidência da expressão de receptor de estrogênio na pré e pós-menopausa. Em ambos os grupos, a maioria dos tumores foi receptor de estrogênio positivo.

Daidone<sup>23</sup> apresentou que positividade para receptores de progesterona em tumores de pacientes com mais de 65 anos, apesar de mais alta do que a observada em tumores de mulheres com menos de 35 anos, não difere da positividade do receptor de progesterona nas pacientes entre 50 e 64 anos.

Os achados nesta análise coincidem com os dos autores citados, com as pacientes idosas tendo a positividade aos receptores hormonais praticamente 30% maior que as pacientes jovens. Quando se avalia a positividade para ambos os receptores, as idosas têm o dobro da prevalência, o que lhes confere um bom prognóstico.

Também se observou que existe o triplo de pacientes com receptores hormonais negativos no grupo jovem. Segundo Eisenberg<sup>44</sup>, em sua revisão da literatura sobre marcadores tumorais, “a maioria dos autores mostra que existe uma associação positiva entre a presença de receptores hormonais (RH) e um prognóstico mais favorável.”

Stierer et al.<sup>89</sup> mostraram uma associação significativa entre tumores positivos para receptores hormonais e baixo grau histológico, baixo pleomorfismo nuclear, baixa atividade mitótica e pacientes pós-menopausa. O estado dos RH não estava associado, significativamente, com a condição dos linfonodos axilares. Também encontraram que a determinação de RE, o tamanho do tumor, o estado dos linfonodos axilares, o grau histológico, a atividade mitótica e o pleomorfismo nuclear foram de valor prognóstico para sobrevida livre de doença e, também, sobrevida global das pacientes.

Nos dados pesquisados observou-se, também, que não houve relação entre a positividade dos receptores hormonais e o comprometimento axilar e grau histológico em ambos os grupos etários.

Alguns estudos mostram que o benefício significativo dos receptores de estrogênio e progesterona aparece até cinco anos de seguimento; após esse período, as pacientes que apresentaram receptores positivos ou negativos tiveram quase a mesma chance de sobrevida<sup>43,69,90</sup>.

Segundo a literatura, a taxa de resposta aos antiestrogênios é de 70 a 80% para tumores positivos para ambos os receptores; 46% para os tumores negativos para receptor de estrogênio, mas positivo para receptor de progesterona; 27% para tumores positivos para receptor de estrogênio, mas negativo para progesterona e apenas 11% para os tumores negativos para ambos receptores<sup>44,85</sup>. Este é um dado que oferece opção de terapia hormonal para as pacientes, demonstrando ser a expressão da proteína hormonal, mais um fator preditivo de resposta do que um fator prognóstico puro e simples.

Acredita-se que a presença do receptor hormonal seja um fator indireto de bom prognóstico, já que para as pacientes que apresentam a positividade, é oferecido de rotina o

uso de terapia antiestrogênica, que conhecidamente oferece quimioproteção, que se reflete em uma maior sobrevida livre de doença.

Na opinião de vários autores, a melhor sobrevida é verificada no grupo de mulheres com idade entre 45 e 49 anos, podendo o estadiamento clínico ser um fator de tendenciosidade, se for levado em consideração que, na média, esse grupo de mulheres tem o diagnóstico estabelecido mais precocemente que aquelas dos demais grupos etários<sup>17,18,24,50,69,77,91</sup>.

Rosenberg<sup>83</sup> que apresenta os dados do *SEER*, onde foram analisadas 72.367 pacientes, dos 21 aos 90 anos, conclui que as mulheres jovens e as mais velhas têm sobrevida menor que as mulheres de meia idade, e também encontraram relação entre o estadiamento, o grau e tamanho tumoral e uma menor sobrevida, nestes grupos etários. Os achados do *SEER* vão ao encontro da crença geral entre os clínicos, de que as pacientes jovens tendem a ter formas mais agressivas de doença, apesar de que se deva observar que não existe programa de rastreamento em mulheres com menos de 40 anos, portanto, existe menos chance de se encontrar a doença localizada<sup>83</sup>.

Segundo Goldhirsch e col.<sup>55</sup>, uma proporção significativa de mulheres jovens com câncer de mama tem prognóstico ruim, em parte, devido à apresentação mais agressiva da doença.

Muitas pacientes jovens, com câncer de mama, compartilham das mesmas características do tipo de tumor, envolvimento linfonodal, localização e tamanho de seus pares mais velhos. Especificamente, a juventude não parece predispor a paciente com câncer de mama a um estágio mais letal ou maior comprometimento regional ao momento do diagnóstico. O prognóstico da paciente jovem, com estadio I ou II, e sem comprometimento axilar é similar ao de pacientes mais velhas em relação à sobrevida em 5 ou 10 anos. Entretanto, pacientes no estadio II, com comprometimento axilar, têm sobrevida pior que seus pares de maior idade<sup>78</sup>.

O rápido crescimento dos tumores nas pacientes jovens poderia explicar as altas taxas de recidivas locais precoces ou à distância. Em contraste, o crescimento lento da doença poderia justificar o aparecimento mais tardio da recorrência nas pacientes mais velhas, e em longo prazo, as taxas cumulativas de falha poderiam não ser maiores nas jovens que nas mais

velhas. Diferente de Adami<sup>54</sup> e Sant<sup>92</sup>, La Rochefordiere e cols.<sup>77</sup> não encontraram uma variação no risco de morte nas mulheres jovens ao longo do tempo.

Os achados de Xiong<sup>82</sup> são de que a idade jovem ao diagnóstico é um fator independente de mau prognóstico. As observações de que as mulheres com menos de 30 anos têm pior evolução, apesar da terapia empregada, enfatizam a necessidade de entender a biologia do câncer de mama nas mulheres jovens e o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para este grupo de pacientes.

Durante os últimos anos, houve uma mudança gradual na atitude que está, provavelmente, destinada a afetar profundamente a investigação do câncer. As informações que emergiram sobre as pesquisas do genoma e alta tecnologia são utilizadas para desenvolver avanços em termos de diagnóstico, prevenção e tratamento. Conseqüentemente, a abordagem tradicional clínico-patológica do estadiamento tumoral poderá ser combinada com resultados de expressão genética e protéica. Juntos, eles auxiliarão na identificação de assinaturas moleculares associadas ao prognóstico e resposta ao tratamento<sup>41</sup>.

Estudos recentes comprovam que os fatores anátomo-clínicos preponderam sobre marcadores biológicos no prognóstico do câncer de mama sem comprometimento axilar e persiste discutível a correlação entre receptores de estrogênio, gene supressor P-53 e oncogene c-erbB-2<sup>93</sup>.

O Quadro 6, a seguir, apresenta os resultados de grandes pesquisas do efeito da idade jovem no prognóstico, baseado em estudos clínicos publicados após 1990. Estes estudos, geralmente concluíram que as pacientes jovens tinham um pior perfil de padrão prognóstico, quando comparadas com pacientes de mais de 40 anos. Particularmente, as pacientes jovens tinham uma maior possibilidade de ter comprometimento metastático axilar, maior grau de anaplasia, e uma maior taxa de tumores com receptores negativos. Baseado apenas nesses fatores, é esperado que a sobrevida das pacientes jovens seja prejudicada.

Kroman<sup>14</sup>, em sua análise, coloca que ao ajustar para os fatores prognósticos mais comuns, como o tamanho do tumor, o comprometimento metastático linfonodal axilar, o grau histológico, a positividade do receptor de estrogênio na análise do período livre de doença e sobrevida global, que a idade permanece como um fator prognóstico negativo independente<sup>14</sup>, ainda que alguns autores reivindiquem que a idade jovem isolada funcionaria como um

hospedeiro para a maior frequência de fatores prognósticos adversos, e que a idade jovem sozinha não conferiria um risco independente para a mulher.

**QUADRO 6:** Resultados das pesquisas do efeito prognóstico da idade jovem ao diagnóstico de câncer de mama, baseado em dados clínicos, com informação de outros fatores prognósticos publicados após 1990.

| REFERÊNCIA          | DEFINIÇÃO DE IDADE JOVEM | NÚMERO DE PACIENTES JOVENS | EFEITO PROGNÓSTICO INDEPENDENTE DA IDADE JOVEM AO DIAGNÓSTICO |
|---------------------|--------------------------|----------------------------|---|
| Schmidt             | <35                      | 226                        | Sim   |
| De la Rochefordiere | <33                      | 100                        | Sim   |
| Albain              | <35                      | 125                        | Não   |
| Anderson            | <30                      | 146                        | Não   |
| Kroman              | <35                      | 867                        | Sim   |
| Xiong               | <30                      | 185                        | Sim   |
| IBCSG trial         | <35                      | 314                        | Sim   |

FONTE: Kroman<sup>14</sup>.

Segundo Eisenberg<sup>44</sup>, a utilização de metodologias variadas, as diferentes amostras de pacientes estudadas e os parques conhecimentos científicos respondem pelos divergentes resultados entre autores. Enquanto a engenharia biomolecular não atingir patamares aplicáveis à clínica, não será possível estabelecer regras que definam quais marcadores biológicos poderão ser diretamente relacionados ao prognóstico<sup>93</sup>.

Como visto, as afirmações encontradas na literatura pesquisada são controversas, com alguns autores relacionando o diagnóstico do câncer de mama tanto na idade jovem, abaixo dos 35 anos, quanto nas pacientes idosas, como sendo de prognóstico mais reservado do que quando comparado com as pacientes da faixa etária intermediária.

Não foram encontradas, na literatura disponível, referências de outros estudos comparando os fatores prognósticos para câncer de mama, entre grupos etários equidistantes da idade provável da menopausa, com períodos de ambiente hormonal totalmente distinto, isto é, mulheres com menos de 35 ou com mais de 65 anos, como apresentado pelo presente estudo.

A escolha dessas duas faixas etárias se deu com o objetivo de avaliar a influência hormonal ovariana, na evolução do câncer de mama. O que se observou foi que os fatores prognósticos são praticamente os mesmos nos dois grupos. Mas, para que se possa concluir, efetivamente, se a idade isolada é fator independente de prognóstico, sugere-se prosseguir com esta linha de pesquisa, compondo uma curva de sobrevida livre de doença e mortalidade nestes dois grupos, que determinará, com precisão, a influência da idade na evolução do câncer de mama.

## **6 CONCLUSÕES**

Os fatores prognósticos avaliados para câncer de mama, tamanho do tumor, comprometimento linfonodal axilar, estadiamento pós-operatório, graus histológico e nuclear, e Índice Prognóstico de Nottingham não diferem de maneira absoluta nos dois grupos estudados.

Apenas o receptor de estrogênio negativo manteve efeito e significância estatística.

## 7 NORMAS ADOTADAS

### **Ficha catalográfica** (descritores):

BIREME – Centro Latino-Americano e do Caribe de informações em Ciências da Saúde.

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde 3.ed.São Paulo: Bireme, 1996.

### **Relatório:**

Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde – Brasil.

Normas para elaboração de Dissertação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Mestrado em Ciências Médicas. Florianópolis-SC, 2001.

### **Referências:**

Normas do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (Vancouver)

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Inter Med*, 1997, 126:36-47<sup>95</sup>.

D'Acampora AJ. *Investigação Experimental: do planejamento à redação final*. 1.ed. Florianópolis: Papa-Livro, 2001<sup>96</sup>.



## 8 REFERÊNCIAS

1. Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, Tretarre B, Arveaux P, Lesech J, et al. Survival of women with breast cancer in France:variation with age,stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 70(2):137-43.
2. Tavassoli F. *Pathology of the Breast*. Connecticut: Appleton & Lange; 1992.
3. American Cancer Society .Cancer reference information. 2005. Disponível em: <<http://www.cancer.org>>. Acesso em: set 2005.
4. Partridge A, Winer E, Burstein H. Follow-up care of breast cancer survivors. *Seminars in Oncology* 2003; 30(6):817-25.
5. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(1):10-30.
6. Giordano S, Hortobagyi G, Kau S-H, Theriault R, Bondy M. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 2005; 23(4):783-91.
7. Câncer de mama. Disponível em: <[www.inca.org.br/estimativas](http://www.inca.org.br/estimativas)>. Acesso em: jul 2005.
8. Atlas de mortalidade 1979-1999 In: Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/atlas/>>. Acesso em: jun 2005.
9. Fentiman IS. Fixed and modifiable risk factors for breast cancer. *IJCP* 2001; 55(8):527-30.
10. Henderson B, Feigelson H. Epidemiology and screening. In: Bonadonna GH, GN; Gianni, AM, editor. *Textbook of Breast Cancer:a clinical guide to therapy*. London: Martin Dunitz; 1997. p.349.
11. Pascalicchio J, Fristachi C, Baracat F. Câncer da mama:Fatores de risco,prognósticos e preditivos. *Rev Bras Mastol* 2001; 11(2):71-84.
12. Palmeira HT, Naidu S, Juaçaba S, Ferreira MVP, Rabenhorst SHB. Características anatomo-patológicas e dados epidemiológicos de pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento cirurgico na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand. *Rev Bras Mastol* 2002; 12(1):31-4.
13. Jimor S. Breast cancer in young women aged 35 and under:prognosis and survival. *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 2002; 47:693-9.

14. Kroman N, Melbey M, Mouridsen H. Prognostic influence of age at diagnosis in premenopausal breast cancer patients. *Scand J Surg* 2002; 91:305-8.
15. Kothari A, Fentiman I. Breast Cancer in Young Women. *Int J Clin Pract* 2002; 56(3):184-7.
16. Crippa CG, d'Acâmpora A, Araújo E, Marasciulo A, Hallal A, Gondin G. Câncer de mama em mulheres jovens: um estudo da probabilidade de sobrevida livre de doença. *Rev Bras Mastol* 2002; 12(4):23-8.
17. Eisenberg A, Koifmann S. Fatores prognósticos do câncer de mama. *Rev Bras Mastol* 2000; 10(2):75-87.
18. Yildirim E, Dalgic T, Berberoglu U. Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74(4):267-72.
19. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Youn YK, Oh SK, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004; 4(1):82.
20. Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *Eur J Cancer* 2003; 39(18):2632-42.
21. Yancik R, Ries L. Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(1):17-23.
22. Bultitude M, Fentiman I. Breast cancer in older women. *IJCP* 2002; 56(8):588-90.
23. Daidone MG, Coradini D, Martelli G, Veneroni S. Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45(3):313-25.
24. Bun M. El câncer de mama en la mujer añosa. In: *Câncer de Mama: Abordagem Multidisciplinar*. p.287-306.
25. Odendaal JdV, Apfelstaedt JP. Limited surgery and tamoxifen in the treatment of elderly breast cancer patients. *W J Surg*. 2003; 27:125-9.
26. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(7):550-6.
27. Gebrim L. Aspectos clínicos e terapêuticos do carcinoma de mama em pacientes idosas - estudo de 72 pacientes. *Rev Bras Ginec Obst* 1995; 17:931.
28. Hernandez HM, Magaña NOR. Câncer de la mama en la senectude. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2001; 64(1):21-6.
29. Fernandes C, Melo N, Wehba S. *Climatério feminino: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Lemos; 1999.

30. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5):403-10.
31. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20(6):479-89.
32. Dhingra K, Hortobagyi G. Critical Evaluation of Prognostic Factors. *Semin Oncol* 1996; 23(4):436-45.
33. Cianfrocca M, Goldstein L. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *The Oncologist* 2004; 9(6):606-16.
34. Beenken SW, Bland KI. Biomarkers for breast cancer. *Minerva Chir* 2002; 57(4):437-48.
35. Clark G. Fatores prognósticos e preditivos. In: Harris J, editor. *Doenças da Mama*. 2 ed: Lippincott; 2002. p.587-620.
36. Mersin H, Yildirim E, Bulut H, Berberoglu U. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(2):132-8.
37. Wedding U, Höffken K. Care of breast cancer in the elderly. *Support Care Cancer* 2003; 11:769-74.
38. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R, Van Geel A, Rutgers E, Berner J, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer* 2003; 39(3):309-16.
39. Tutt A. Much still to learn about relations between tumor biology, prognosis, and treatment outcome in early breast cancer. *BMJ* 2000; 320(7233):474-9.
40. Guerra I, Algorta J, Diaz de Otazu R, Pelayo A, Fariña J. Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2003; 56:323-7.
41. Daidone MG, Paradiso A, Gion M, Harbeck N, Sweep F, Schmitt M. Biomolecular features of clinical relevance in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004.S3-14. 31 Suppl 1 [disponível on line: 17/04/2004]
42. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fischer E, Wittliff J, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93(2):112-20.
43. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer de mama feminina. *Rev Bras Cancerologia* 2002; 48(1):113-31.

44. Eisenberg A. Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão da literatura). *Rev Bras Cancerologia* 2001; 47(4):377-88.
45. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7):966-78.
46. Hammond ME, Fitzgibbons PL, Compton CC, Grignon DJ, Page DL, Fielding LP, et al. College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors-which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. Cancer Committee and Conference Participants. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7):958-65.
47. Eisenberg A. Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares. Coorte Hospitalar, 1992-1996, Rio de Janeiro, Brasil [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
48. Hlupic L, Jakic-Razumovic J, Bozikov J, Coric M, Belev B, Vrbanec D. Prognostic value of different factors in breast carcinoma. *Tumori* 2004; 90:112-9.
49. Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-7.
50. Bonnier P, Romain S, Charpin C, Legeune C, Tubiana N, Martin P, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 1995; 62(2):138-44.
51. Kroman N, Jensen MB, 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.
52. Pierga JY, Girre V, Laurence V, Asselain B, Dieras V, Jouve M, et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast* 2004; 13(5):369-75.
53. Rodrigues J. Fatores prognósticos do câncer de mama em mulheres na pré e pós-menopausa. *Rev Bras Mastol* 2001; 11:9-16.
54. Adami HO, Malker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 315(9):559-63.
55. Goldhirsch A, Gelber R, Yothers G, Gray RG, S; Bryant J, Gelber S, et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2001; 30:44-51.
56. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, Jensen MB, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(5):348-9.
57. Saúde Md, Consenso Dd. Normas e recomendações do controle do câncer de mama. In: *Cancerologia RBd*, editor; 2004; 2004;77-90.

58. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11(11):2090-100.
59. Alvarenga M. Tumores da Mama. In: Billis AV, J, editor. *Patologia diagnóstica de tumores*. Campinas; 2004; 205-298
60. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; (16):35-42.
61. Bloom H, Richardson W. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11(3):359-77.
62. Ravdin P. Prognostic factors in breast cancer. In: Bonadonna GH, GN; Gianni,AM, editor. *Textbook of Breast Cancer: a clinical guide to therapy*. London: Martin Dunitz; 1997;349.
63. Saúde Md. TNM:Classificação dos Tumores Malignos- UICC.INCa. 5a ed. Rio de Janeiro: Futura; 1998.
64. D'Arrigo C, Fentiman I. Pathology of breast carcinoma. *Int J Clin Pract* 2004; 58(1):29-34.
65. Rosen P. *Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
66. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Tavassoli F, Deville P. editors. Lyon: IARC Press; 2003.
67. Carvalho F, Pincerato K. Diagnóstico anatomopatológico como base para a escolha terapêutica: critérios histológicos e fatores prognósticos. In: Pinotti JA, editor. *Câncer de mama inicial*. São Paulo: Fundação BYK; 2003; 160.
68. Allemani C, Sant M, Berrino F, Aareleid T, Chaplain G, Coebergh JW, et al. Prognostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer - a population-based study. *Br J Cancer* 2004; 91(7):1263-8.
69. Abreu E, Koifman S. Significância prognóstica dos receptores hormonais e do c-erbB-2 no câncer da mama feminina. *Revista Brasileira de mastologia* 2001; 12(2):33-40.
70. Corporation D. Monoclonal Mouse Anti-Human p53 Protein clone DO-7. In; 2001.
71. DakoCytomation. Polyclonal Rabbit Anti-Human c- erbB-2 Oncoprotein.
72. DakoCytomation. Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen. In. Glostrup, Denmark; 2002.
73. DakoCytomation. Monoclonal Mouse Anti-Human Estrogen receptor alpha - clone 1D5. In. Glostrup, Denmark; 2003.
74. laboratories N. Progesterone Receptor- mouse monoclonal antibody. In. Newcastle, United Kingdom.

75. Tessaro S. Epidemiologia do câncer de mama. In: Boff R, editor. *Mastologia Aplicada: abordagem multidisciplinar*. Caxias do Sul: Educs; 2001; 15-21.
76. Foxcroft L, Evans E, Porter A. The diagnosis of breast cancer in woman younger than 40. *The Breast* 2004; 13(4):297-306.
77. La Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl S, Fenton J, Durand J, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341:1039-43.
78. Schmidt R, Tsangaris T, Cheek J. Breast cancer in women under 35 years of age. *Am J Surg* 1991; 162(3):197-201.
79. Mersin H, Yildirim E, Gulben K, Berberoglu U. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(4):390-5.
80. Montoro A, Rivera J, Montoro F. Carcinoma Mamário na mulher Jovem até 35 anos. *Rev Bras Mastol* 1998; 8(1):21-5.
81. Leal C, Santos K, Nunesmaia H. Características epidemiológicas do câncer de mama no estado da Paraíba. *Rev Bras Mastol* 2002; 12(2):15-22.
82. Xiong O. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have poor prognosis. *Cancer* 2001; 92(10):2523-8.
83. Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(1):47-54.
84. Dalton L, Page D, Dupond W. Histologic grading of breast carcinoma. *Cancer* 1994;73(11):2765-70.
85. Falzoni R. *Manual de Patologia Mamária*. São Paulo: Audichromo Editora; 1996.
86. Diagnóstico histopatológico e citopatológico das lesões de mama. Ministério da Saúde . INCA. Rio de Janeiro: CONPREV, editor; 2002; 80.
87. Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 56(4):489-92.
88. Salvador Silva H. Fatores prognósticos no câncer de mama. In: Boff R, editor. *Mastologia aplicada: abordagem multidisciplinar*. Caxias do Sul: Educs; 2001; 169-79.
89. Stierer M, Rosen H, Weber R, Hanak H, Spona J, Tuchler H. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg* 1993; 218(1):13-21.
90. Silva Mendonça G, Moraes da Silva A, Caula W. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2004; 20(5).

91. Ugnat AM, Xie L, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment. *Br J Cancer* 2004; 90(6):1138-43.
92. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer* 2004; 100(4):715-22.
93. Uemura G, De Luca L, Rodrigues J, Vespoli H, Carvalho L, Traiman P. Um estudo da expressão de marcadores imunoistoquímicos (receptor de estrogênio, P53 e HER-2) e fatores anatomo-clínicos de câncer de mama em pacientes axila-negativas. *Rev Bras Mastol* 2003; 13(3):127-32.
94. 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.
95. Editors ICoMJ. Uniform requirements for manuscripts submitted to medical journals. *Ann Intern med* 1997;1-5. Disponível em: <[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)>. Acesso em: jul 2005 [atualizado em 15 de junho de 2005].
96. D'Acampora A. Investigação experimental - do planejamento à redação final. Florianópolis: Papa-Livro; 2001.

## 9 ANEXOS

### Anexo A - Parecer da Comissão de Ética.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARNA  
CÂMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE CEP: 88040-900 - FLORIANÓPOLIS - SC  
TELEFONE (048) 234-1755 - FAX (048) 234-4069  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS -

Parecer Consubstanciado - Projeto nº: 016/2005

Data de apresentação ao CEPESH: 09/02/2005

Título do Projeto: Fatores Prognósticos do Câncer de Mama em Mulheres com menos de 35 e mais de 65 anos Atendidas pelo Serviço de Mastologia da Maternidade Carmela Dutra – Florianópolis/SC.

Pesquisador Responsável: Paulo Fontoura Freitas

Pesquisador Principal: Ana Rosa de Oliveira

Propósito da pesquisa: Dissertação de Mestrado

Instituição onde será realizado o estudo: Maternidade Carmela Dutra/Centro de Pesquisas Oncológicas

Objetivos: Geral- Descrever os fatores anátomo-patológicos e biológicos associados com o prognóstico do câncer de mama nas faixas etárias.

Específico-

Sumário do Projeto: O estudo será realizado com um delineamento do tipo coorte histórico, utilizando o banco de dados do Serviço de Mastologia da Maternidade Carmela Dutra e do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) em Florianópolis, SC. Serão estudadas as pacientes do sexo feminino operadas por câncer de mama, no período de 01 de janeiro de 1992 a 31 de dezembro de 2003, com idade entre 35 e 65 anos, com diagnóstico histológico de carcinoma invasor de mama, em estágio I, II e III, pelo critério TNM da UICC, que não tenham outras formas de tumores malignos de mama que não carcinomas, ou submetidas a quimioterapia neoadjuvante antes da cirurgia e que estejam no estágio pós-operatório (zero). Serão consideradas as variáveis como sexo, idade, escolaridade, dados clínico gineco-obstétricos, tempo decorrido entre sintomas e diagnóstico e estadiamento clínico. A coleta ocorrerá de modo padronizado a partir de laudos médicos e de exames anatomo-patológicos e serão analisados estatisticamente.

Comentários frente à Resolução CNS 196/96 e complementares: Este projeto já foi submetido ao Comitê de Ética do CEPON e a documentação e as considerações que fez ao projeto são apropriadas e adequadas.

Parecer do CEPESH: Somos de parecer que este Comitê homologue o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do CEPON, que aprovou o projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

- aprovado
- não aprovado
- com pendência (detalhes pendência)\*
- retirado
- aprovado e encaminhado ao CONEP

Florianópolis, 07 de março de 2005.

  
Washington Portela de Souza  
Coordenador em exercício

\*O processo em pendência deverá retornar em 60 dias ao Comitê.



## Anexo B - Ficha clínica de mastologia.



MATERNIDADE CARMELA DUTRA  
CENTRO DE REFERÊNCIA ESTADUAL EM SAÚDE DA MULHER  
SERVIÇO DE MASTOLOGIA



## FICHA CLÍNICA DE MASTOLOGIA

## IDENTIFICAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
Profissão: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_  
Cidade de Origem: \_\_\_\_\_ Telefone: (\_\_\_) \_\_\_\_\_

|                              |             |                                  |
|------------------------------|-------------|----------------------------------|
| <b>IDADE:</b>                | <b>COR:</b> | <b>ESTADO CIVIL:</b>             |
| ( ) < 30      ( ) 51 – 55    | ( ) Branca  | ( ) Solteira      ( ) Divorciada |
| ( ) 31 – 35      ( ) 56 – 65 | ( ) Negra   | ( ) Casada      ( ) Viúva        |
| ( ) 36 – 45      ( ) 66 – 70 |             | ( ) Desquitada                   |
| ( ) 46 – 50      ( ) > 70    |             |                                  |

## MOTIVO DA CONSULTA

( ) Nódulo \_\_\_\_\_  
( ) Dor \_\_\_\_\_  
( ) Derrame Papilar \_\_\_\_\_  
( ) inflamação \_\_\_\_\_  
( ) Prurido \_\_\_\_\_  
( ) Alteração da Forma \_\_\_\_\_  
( ) Retração de Mamilo \_\_\_\_\_  
( ) Retração da Pele \_\_\_\_\_  
( ) Assintomática \_\_\_\_\_

## HÁ QUANTO TEMPO?

( ) < 30 Dias      ( ) 6 – 12 Meses  
( ) 2 – 3 Meses      ( ) > 12 Meses  
( ) 3 – 6 Meses

PROCUROU RECURSO  
MÉDICO ANTERIOR?

( ) Sim      ( ) Não

## QUAL A ORIENTAÇÃO RECEBIDA

( ) Orientação      ( ) Medicação  
Sintomática  
( ) Ao Especialista      ( ) Biopsia

## HISTÓRIA FAMILIAR DE CA MAMA

( ) Sim      ( ) Não Sabe  
( ) Não

## QUAL FAMILIAR (GRAV. PARENTESCO)

( ) 1º Grau (Irmã, Mãe)      ( ) 3º Grau (Prima)  
( ) 2º Grau (Tia, Avó)

## EM QUE PERÍODO DA VIDA?

( ) Pré-Menopausa      ( ) Não Sabe  
( ) Pós-Menopausa

## MENARCA

( ) ≤ 45 Anos      ( ) ≥ 16 Anos  
( ) 11 – 15 Anos      ( ) Não Sabe

## MENOPAUSA

( ) Sim      ( ) Não

## IDADE DA MENOPAUSA

( ) < 45 Anos      ( ) > 55 Anos      ( ) Não Sabe  
( ) 45 – 54 Anos      ( ) Histerectomia

Gesta \_\_\_\_\_

Para \_\_\_\_\_

Aborto \_\_\_\_\_

|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL</b>   |   |  |
| <input type="checkbox"/> Sim   | <input type="checkbox"/> Uso Pouco e Irregular<br><input type="checkbox"/> Uso Regular (+ 3 meses)<br><input type="checkbox"/> Em Uso | <input type="checkbox"/> Não <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Não Menopausa</li> <li><input type="checkbox"/> Histerectomia</li> <li><input type="checkbox"/> Nunca Usou</li> </ul> |
| <b>USO DE ANOVULATÓRIO</b>   |   |  |
| <input type="checkbox"/> Não   | <input type="checkbox"/> Uso Regular (+ 3 meses)  | <input type="checkbox"/> Uso Irregular   |
| <b>ATENDENTES DE PATOLOGIA MAMÁRIA</b>   |   |  |
| <input type="checkbox"/> Não   | <input type="checkbox"/> Derrames Patológicos   | <input type="checkbox"/> Mastite Puerperal   |
| <input type="checkbox"/> AFBM  | <input type="checkbox"/> Mamoplastias   | <input type="checkbox"/> Mastite Não puerperal   |
| <input type="checkbox"/> Punções de cistos   | <input type="checkbox"/> CA Mama Oposto   | <input type="checkbox"/> Traumatismos  |
| <input type="checkbox"/> Cirurgia de tu Benignos   | <input type="checkbox"/> CA Mesma Mama  | <input type="checkbox"/> silicone  |
| <b>EXAME FÍSICO</b>  |   |  |
| <b>TAMANHO DAS MAMAS</b>   |   |  |
| <input type="checkbox"/> Pequenas  | <input type="checkbox"/> Médicas  | <input type="checkbox"/> Grandes   |
| <input type="checkbox"/> Muito grandes   |   |  |
| <b>SIMETRIA</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não                      |   |  |
| <b>INSPEÇÃO</b>  |   |  |
| <input type="checkbox"/> Sem alterações  | <input type="checkbox"/> Abaulamentos   | <input type="checkbox"/> Sinais Inflamatórios  |
| <input type="checkbox"/> Ulceração de pele   | <input type="checkbox"/> Retração Pele / Mamilos  | <input type="checkbox"/> Edema de Pele   |
| <input type="checkbox"/> Cicatriz Recente  | <input type="checkbox"/> Ulceração de Mamilos   | <input type="checkbox"/> Outra   |
| <b>PALPAÇÃO</b>  |   |  |
| <input type="checkbox"/> Tu Não Palpável   | <input type="checkbox"/> Irregularidade do Tecido (Densidade Assimétrica)   |  |
| <input type="checkbox"/> Tu Palpável Bem Delimitado  | <input type="checkbox"/> Tu Com Invasão de Pele   |  |
| <input type="checkbox"/> Tu Palpável Mal Delimitado  | <input type="checkbox"/> Tu com Invasão de M. Peitorais   |  |
| <input type="checkbox"/> Massa Palpável (> 5 cm)   | <input type="checkbox"/> Invasão Parede Torácica  |  |
| <b>LOCALIZADO</b> <input type="checkbox"/> Mama Direita <input type="checkbox"/> Mama Esquerda |   |  |
| <b>TOPOGRAFIA MAMÁRIA</b>  |   |  |
| <input type="checkbox"/> QSE   | <input type="checkbox"/> QSI  | <input type="checkbox"/> QIE   |
| <input type="checkbox"/> QII   | <input type="checkbox"/> Quadrante Central  | <input type="checkbox"/> Entre QEXT  |
| <input type="checkbox"/> Entre QINF  | <input type="checkbox"/> Entre QSUP   | <input type="checkbox"/> Prolongamento Auxiliar  |
| <input type="checkbox"/> Entre QINT  |   |  |
| <b>TAMANHO DO NÓDULO</b>   |   |  |
| <input type="checkbox"/> <= 2cm  | <input type="checkbox"/> 2.1 – 3cm  | <input type="checkbox"/> 3.1 – 4cm   |
| <input type="checkbox"/> 4.1 – 5cm   | <input type="checkbox"/> > 5cm  |  |
| <b>DERRAME PAPILAR</b>   |   |  |
| <input type="checkbox"/> Sim   | <input type="checkbox"/> Inespecifico   | <input type="checkbox"/> Bilat.  |
| <input type="checkbox"/> Monoficial  | <input type="checkbox"/> suspeito   | <input type="checkbox"/> Unitat.   |
| <input type="checkbox"/> Multifocal  | <input type="checkbox"/> Não  | <input type="checkbox"/> Mama Direita  |
| <input type="checkbox"/> Mama Esquerda   |   |  |
| <b>AUXILIAR HOMOLATERAL</b>  |   |  |
| <input type="checkbox"/> Gânglios Não Palpável   | <input type="checkbox"/> Gânglios Inespecíficos   | <input type="checkbox"/> Gânglios suspeitos  |
| <b>AUXILIAR CONTRALAT.</b>   |   |  |
| <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>   |
| <b>SUPRA CLAVICULAR</b>  |   |  |
| <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>   |

| EXAMES COMPLEMENTARES                                       |   |  |
|---|---|--|
| <b>CITOLOGIA ASPIRATIVA</b>                                 |   |  |
| <input type="checkbox"/> Não Realizada                      | <input type="checkbox"/> Positiva                 | <input type="checkbox"/> Paucicelular  |
| <input type="checkbox"/> Negativa                           | <input type="checkbox"/> Suspeita                 | <input type="checkbox"/> Hemorrágico   |
| <input type="checkbox"/> Outro _____                        |   |  |
| <b>MANOGRAFIA</b>   |   |  |
| <input type="checkbox"/> Não Realizada _____                |   |  |
| <input type="checkbox"/> Normal _____                       |   |  |
| <input type="checkbox"/> AFBM _____                         |   |  |
| <input type="checkbox"/> Nódulo Benigno _____               |   |  |
| <input type="checkbox"/> Nódulo suspeito _____              |   |  |
| <input type="checkbox"/> Nódulo Maligno _____               |   |  |
| <input type="checkbox"/> Microcalcificações Suspeitas _____ |   |  |
| <input type="checkbox"/> Calcificações Benignas _____       |   |  |
| <input type="checkbox"/> Densidade Assimétrica _____        |   |  |
| <input type="checkbox"/> Outro _____                        |   | Localização: Mama D <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> BIL <input type="checkbox"/> |
|   |   | Sítio: _____   |
| <b>ECOGRAFIA</b>  |   |  |
| <input type="checkbox"/> Não Realizada _____                |   |  |
| <input type="checkbox"/> Nódulo Benigno _____               |   |  |
| <input type="checkbox"/> Nódulo Maligno _____               |   |  |
| <input type="checkbox"/> Nódulo suspeito _____              |   |  |
| <input type="checkbox"/> AFBM (cisto) _____                 |   |  |
| <input type="checkbox"/> Outro _____                        |   | Localização: Mama D <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> BIL <input type="checkbox"/> |
|   |   | Sítio: _____   |
| <b>HISTOLOGIA</b> Técnica: _____                            |   |  |
| <input type="checkbox"/> Não Realizada _____                |   |  |
| <input type="checkbox"/> Negativa _____                     |   |  |
| <input type="checkbox"/> Positiva _____                     |   |  |
| <b>EXAME SUSPEITO DE MESTÁSTASE</b>                         |   |  |
| <input type="checkbox"/> Não                                | <input type="checkbox"/> RX Tórax _____           |  |
|   | <input type="checkbox"/> RX Ósseo _____           |  |
| <input type="checkbox"/> Sim                                | <input type="checkbox"/> Cintografia Ósseo _____  |  |
|   | <input type="checkbox"/> Ecografia Hepática _____ |  |
|   | <input type="checkbox"/> Outro _____              |  |
| <b>EXAMES LABORATORIAIS</b>                                 |   |  |
| Transaminaes _____  | Fosfatase Alcalina _____                          | DHL _____  |
| Outros _____  |   |  |
| <b>ESTADIAMENTO PRÉ-OPERATÓRIO</b>                          |   |  |
| T _____   | N _____   | M _____ Estádio: _____   |
| Cirurgia _____ Data: ___/___/___                            |   |  |

| ANATOMO PATOLÓGICO   |   |   |
|--|---|---|
| Laboratório: _____   |   | Nº Exame: _____   |
| Tipo Histológico: _____                                    |   |   |
| <b>TAMANHO DO TUMOR</b>                                    |   |   |
| <input type="checkbox"/> <= 1cm                            | <input type="checkbox"/> 2.1 – 5cm        | <input type="checkbox"/> Multicêntrico                                |
| <input type="checkbox"/> 1 – 1.5cm                         | <input type="checkbox"/> 5.1 – 10cm       | <input type="checkbox"/> Prejudicado                                  |
| <input type="checkbox"/> 1.6 – 2cm                         | <input type="checkbox"/> Difuso ou > 10cm |   |
| <b>Nº GÂNGLIOS DISSECADOS</b>                              |   |   |
| <input type="checkbox"/> <= 10                             | <input type="checkbox"/> 16 – 20          | <input type="checkbox"/> 26 – 30                                      |
| <input type="checkbox"/> 11 – 15                           | <input type="checkbox"/> 21 – 25          | <input type="checkbox"/> > 30   |
| <b>Nº GÂNGLIOS COMPROMETIDOS</b>                           |   |   |
| <input type="checkbox"/> Zero                              | <input type="checkbox"/> 4 – 10           | <input type="checkbox"/> Prejudicado                                  |
| <input type="checkbox"/> 1 – 3                             | <input type="checkbox"/> > 10             |   |
| <b>COMPRIMENTO DO NÍVEL III</b>                            |   | <b>GÂNGLIOS INTERPEITORAIS</b>  |
| <input type="checkbox"/> Não                               | <input type="checkbox"/> Não              | COMPROMETIMENTO   |
| <input type="checkbox"/> Sim Nº _____                      | <input type="checkbox"/> Sim              | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não             |
| <b>MARGENS</b> <input type="checkbox"/> Livres             | <input type="checkbox"/> Comprometidas    | <input type="checkbox"/> Prejudicial                                  |
| <b>GRAU HISTOLÓGICO</b> <input type="checkbox"/> I         | <input type="checkbox"/> II               | <input type="checkbox"/> III  |
| <b>GRAU NUCLEAR</b> <input type="checkbox"/> I             | <input type="checkbox"/> II               | <input type="checkbox"/> III  |
| <b>INVASÃO</b>   |   |   |
| <input type="checkbox"/> Linfáticos                        | <input type="checkbox"/> Pele             | <input type="checkbox"/> Vascular                                     |
|  |   | <input type="checkbox"/> Mamilo                                       |
|  |   | <input type="checkbox"/> Músculo                                      |
| <b>MULTICENTRICIDADE</b> <input type="checkbox"/> Sim      | <input type="checkbox"/> Não              | Multifocal: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| <b>NECROSE TUMORAL</b> <input type="checkbox"/> Sim        | <input type="checkbox"/> Não              |   |
| <b>RECEPTOR NORMAL</b> <input type="checkbox"/> Sim        | <input type="checkbox"/> Não              |   |
| <b>TRATAMENTO COMPLEMENTAR</b>                             |   |   |
| <input type="checkbox"/> Radioterapia _____                |   |   |
| <input type="checkbox"/> Quimioterapia _____               |   |   |
| <input type="checkbox"/> Hormonioterapia _____             |   |   |
| <b>SEGMENTO</b>  |   |   |
| <input type="checkbox"/> Livre de Doença _____             |   |   |
| <input type="checkbox"/> Recidiva Local-Regional _____     |   |   |
| <input type="checkbox"/> Metástase a Distância Sítio _____ |   |   |
| <input type="checkbox"/> Óbito _____                       |   |   |
| Tempo de Segmento _____                                    |   |   |
| 3 meses _____  | 18 meses _____                            |   |
| 6 meses _____  | 21 meses _____                            |   |
| 9 meses _____  | 24 meses _____                            |   |
| 12 meses _____   | 31 meses _____                            |   |
| 15 meses _____   | 34 meses _____                            |   |

Anexo C - Estadiamento anátomo-patológico do carcinoma mamário<sup>63</sup> (pT).

- pTx Tamanho não pode ser avaliado
- pT0 Sem evidência de tumor primário
- pTis Carcinoma “in situ” (ductal, lobular ou Paget sem tumor)
- pT1 < ou = 2,0 cm
- pT1a < ou = 0,5 cm
- pT1b >0,5 cm a 1,0 cm
- pT1c >1,0 a 2,0 cm
- pT2 >2,0 cm a 5,0 cm
- pT3 >5,0 cm
- pT4 Parede torácica e/ou pele (parede torácica inclui costelas, músculos intercostais e músculo serrátil anterior, mas não os músculos peitorais)
- pT4a Parede torácica
- pT4b Edema de pele ou ulceração ou nódulos satélites de pele
- pT4c 4 a e 4b
- pT4d Carcinoma inflamatório (retrações papilares ou de pele não representam carcinoma inflamatório. É necessário a embolização linfática maciça, clinicamente identificável)

Linfonodos regionais (pN)

- pNx Não podem ser avaliados
- pN0 Sem metástases
- pN1 Metástases a linfonodos axilares ipsilaterais móveis
- pN1a somente micrometástases (menores ou iguais a 0,2 cm)
- pN1b metástases
- pN1bi 1 a 3 linfonodos com metástases entre 0,2 e 2,0 cm
- pN1bii 4 ou mais linfonodos com metástases entre 0,2 e 2,0 cm
- pN1biii metástase menor que 2,0 cm que atravessa a cápsula do linfonodo
- pN1biv metástase linfonodal maior ou igual a 2,0 cm

pN2 Metástases a linfonodos axilares ipsilaterais fixos entre si ou a outras estruturas

pN3 Metástases a linfonodos ipsilaterais de cadeia mamária interna

Metástases à distância (pM)

pMX Presença de metástase à distância não pode ser avaliada

pM0 Sem metástase à distância

pM1 Metástases à distância (incluindo linfonodos considerados não regionais)

|              |            |            |    |
|--------------|------------|------------|----|
| Estadio 0    | Tis        | N0         | M0 |
| Estadio I    | T1         | N0         |    |
| Estadio IIa  | T0         | N1         | M0 |
|              | T1         | N1         | M0 |
|              | T2         | N0         | M0 |
| Estadio IIb  | T2         | N1         | M0 |
|              | T3         | N0         | M0 |
| Estadio IIIa | T0         | N2         | M0 |
|              | T1         | N2         | M0 |
|              | T2         | N2         | M0 |
|              | T3         | N1,N2      | M0 |
| Estadio IIIb | T4         | Qualquer N | M0 |
|              | Qualquer T | N3         | M0 |
| Estadio IV   | Qualquer T | Qualquer N | M1 |

Anexo D - A graduação mais comumente estabelecida para carcinomas mamários é a modificada da classificação proposta por Scarff, Bloom e Richardson<sup>85</sup> (esse sistema se baseia na associação de três parâmetros graduados por pontos).

Quadro 7 - Critérios histológicos para graduação pela classificação modificada de Scarff, Bloom e Richardson.

| CARACTERÍSTICA   | SCORE |
|--|-------|
| <b>FORMAÇÃO TUBULAR</b>                                |       |
| Alta formação tubular (>75%)                           | 1     |
| Moderado formação tubular(10-75%)                      | 2     |
| Baixo grau ou nenhuma formação tubular (<10%)          | 3     |
| <b>PLEOMORFISMO NUCLEAR</b>                            |       |
| Baixo (células pequenas uniformes, núcleos regulares)  | 1     |
| Moderado (aumento moderado do tamanho e variabilidade) | 2     |
| Acentuado pleomorfismo e variação nuclear              | 3     |
| <b>CONTAGEM MITÓTICA</b>                               |       |
| 0-5  | 1     |
| 6-10   | 2     |
| >11  | 3     |

#### Grau histológico (SBR)

|                    |                                       |
|--------------------|---------------------------------------|
| 3 a 5 pontos ..... | grau I ou bem diferenciado            |
| 6 a 7 pontos.....  | grau II ou moderadamente diferenciado |
| 8 a 9 pontos.....  | grau III ou pouco diferenciado        |

## Anexo E - Índice Prognóstico de Nottingham (IPN).

$$\text{IPN} = \text{tamanho (cm)} \times 0,2 + \text{grau (1 a 3)} + \text{estadio linfonodal (*)}$$

(\*) O estadio linfonodal recebe um valor numérico:

(1): sem envolvimento linfonodal;

(2): com envolvimento de até três linfonodos axilares baixos (ou de nível 1) ou cadeia mamária interna;

(3): envolvimento de quatro ou mais linfonodos baixos e/ou linfonodo apical (ou de nível 3) ou qualquer linfonodo nível 1 com mamária interna simultaneamente.

IPN: inferior a 3,4 (bom prognóstico)

IPN: entre 3,41 e 5,4 (prognóstico intermediário)

IPN: superior a 5,4 (mau prognóstico)