

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA  
CURSO DE MESTRADO**

**Anna Isabel Neto Cancela**

**IDADE COMO FATOR DE PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA  
ESTÁDIO CLÍNICO I E II**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Gerontologia Biomédica.

**Orientador: Prof. Dr. Bernardo Garicochea**

**Porto Alegre**

**2005**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

*Ao meu marido Edison*

*Aos meus pais Marisa e Loecyr*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Bernardo Garicochea, meu orientador, agradeço por seus ensinamentos, dedicação e por ter me propiciado excelentes oportunidades de amadurecimento durante as atividades da pesquisa desenvolvida.

Ao Prof. Dr. Ângelo José Gonçalves Bós, pelos ensinamentos, ajuda incessante, grande apoio e incentivo dispensados para a realização deste trabalho.

Aos colegas de equipe, Alessandra Morelle, Ana Elisa Andrighetti, Andréa D'Angelo, Silvana Lunardini Alves, Ana Cristina Oliveira Dias e Gabriela Devenz, pelas contribuições, apoio, amizade e carinho dispensado em todos os momentos.

Em especial aos meus familiares e amigos pela compreensão, carinho e estímulo.

## SUMÁRIO

**Lista de Figuras**

**Lista de Tabelas**

**Lista de Abreviaturas**

**Resumo**

**Abstract**

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
1.1 JUSTIFICATIVA .....	11
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>13</b>
2.1 ENVELHECIMENTO E CÂNCER.....	15
2.2 CÂNCER DE MAMA .....	18
2.2.1 FATORES DE RISCO .....	23
2.2.2 DIAGNÓSTICO .....	24
2.2.3 FATORES DE PROGNÓSTICO .....	24
2.2.4 ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA.....	27
2.2.5 CÂNCER DE MAMA E A IDADE .....	32
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>40</b>
3.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS:.....	40
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:.....	40
<b>4. PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>41</b>
4.1 DELINEAMENTO.....	41
4.2 AMOSTRA .....	41
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	42
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	42
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	42
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>43</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>50</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>55</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>57</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>62</b>
ANEXO 1 .....	62

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Pirâmide etária absoluta do Brasil para os anos de 1980, 2005, 2020 e 2050 .....	15
Figura 2: Distribuição proporcional das principais causas de morte no Brasil no ano de 2000 .....	16
Figura 3: Distribuição da taxa bruta de incidência de câncer de mama no mundo .....	18
Figura 4: Distribuição da taxa bruta de mortalidade de câncer de mama no mundo .....	19
Figura 5: Registros de mortes por câncer no Brasil entre o período de 1979 à 2000 e uma projeção para o ano de 2003 .....	20
Figura 6: Curva de probabilidade de sobrevida livre de recidiva de câncer de mama para pacientes maiores e menores ou iguais a 40 anos.....	48
Figura 7: Curva de probabilidade de sobrevida livre de recidiva de câncer de mama para pacientes de acordo com estágio clínico estudado. ....	49
Figura 8: Curva de probabilidade de sobrevida livre de recidiva de câncer de mama para pacientes maiores e menores ou iguais a 40 anos para cada estágio clínico estudado.....	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estimativas do INCA para incidência de casos novos de câncer no ano de 2005 por Regiões do Brasil.....	21
Tabela 2: Risco estimado de desenvolver câncer de mama em mulheres norte-americanas de acordo com a faixa etária.....	22
Tabela 3: Estadiamento do Câncer de Mama - Sistema TNM .....	28
Tabela 4 : Estadiamento do Câncer de Mama – Sistema TNM de Grupamentos por Estádio	29
Tabela 5: Distribuição de pacientes pelas características clínicas e histopatológicas no momento do diagnóstico de acordo com os diferentes grupos etários. ....	44
Tabela 6: Distribuição dos pacientes pelas características do tratamento adjuvante realizado de acordo com os grupos etários .....	44
Tabela 7: Distribuição quanto a recidiva para os diferentes grupos etários .....	45
Tabela 8: Distribuição de pacientes pelas características clínicas e histopatológicas de acordo com o <i>status</i> de recidiva .....	46
Tabela 9: Distribuição de pacientes pelas características do tratamento adjuvante realizado de acordo com o <i>status</i> de recidiva .....	46

## LISTA DE ABERVIATURAS

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

DNA – *Ácido Desoxirribonucléico*

EUROCARE - *European Concerted Action on Survival and Care of Cancer Patients*

HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor – Type 2*

(Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano – Tipo 2)

IBCSG – *International Breast Cancer Study Group*

INCA – *Instituto Nacional do Câncer*

NCI – *National Cancer Institute*

SBR – *Scarff-Bloom-Richardson*

SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

TNM – *Tumor, Nódulo, Metástase*

UICC – *Union Internationale Contre le Cancer*

## RESUMO

O aumento da expectativa de vida tem gerado conseqüências como o aumento das doenças crônico-degenerativas, entre elas o câncer de mama. Apesar de ser uma doença pouco comum antes dos 40 anos de idade, diversos estudos associam a idade jovem a um pior prognóstico. Os objetivos deste estudo voltam-se para analisar a freqüência de recidiva e as características clínicas e histopatológicas do câncer de mama estágio clínico I e II em pacientes maiores e menores ou iguais a 40 anos. Foram incluídas no estudo 280 pacientes atendidas no Hospital São Lucas da PUCRS entre o período de 1995 e 2000, divididas em dois grupos etários:  $40 >$  ou  $40 \leq$ . As idades variaram entre 25 e 81 anos ( $51,8 \pm 12$ ). Os resultados entre os grupos etários foram similares quanto ao estágio clínico, à histologia e à presença de expressão de receptores hormonais. Proporcionalmente, as pacientes mais jovens receberam mais terapia adjuvante que as pacientes mais velhas sendo 88,8% e 77,8% respectivamente. Entretanto, a proporção de pacientes que permaneceu livre de recidiva foi significativamente maior no grupo de mais idade (84%). As curvas de probabilidade para a recidiva da doença apresentaram diferença significativa para pacientes com câncer de mama estágio clínico I. As análises de recidiva não mostraram associação dos grupos etários com histologia e receptores hormonais. No presente estudo, é possível observar a confirmação dos achados prévios, onde mulheres com menos de 40 anos com câncer de mama em estágio precoce apresentaram pior prognóstico quando comparadas às pacientes com idade superior a 40 anos, especialmente as estágio clínico I. Contrário aos estudos prévios, esta evolução desfavorável não foi relacionada com a alta freqüência de receptores hormonais negativos. As pacientes mais jovens que permaneceram livres de recidiva receberam mais terapia adjuvante que aquelas que recidivaram, sugerindo, desta forma, um efeito positivo para realização de quimioterapia e hormonioterapia neste grupo de mulheres.

## ABSTRACT

Human span is increasing in the last decades. Diseases associated to ageing are naturally increasing their incidences and epidemiologically breast cancer is a typical example of this present public health reality. Invasive breast cancer is uncommon in women under age 40, and this group of patients has been associated to a worse prognosis. The purpose of this study was to analyze the outcomes and the clinical and pathological aspects of breast cancer patients with early disease. The study comprised a total of 280 patients with a diagnosis of invasive breast cancer recorded in the pathology registry on Hospital São Lucas, PUCRS between the years 1995 and 2000, divided in two subgroups: 40 years old or less. The aged was between 25 and 81 years old at time of diagnosis ( $51.8 \pm 12$ ). Older and younger patients groups were similar in clinical stage, histology and expression of hormone receptors. Proportionally, the younger group of the patients received more adjuvant therapy than our counterpart, 88.8% e 77,8% respectively. The proportion of patients who remained relapse-free was significantly higher in older group (84%) compared to the younger patients (70%). Significant differences in the probability to remain relapse-free were observed in older patients group (84%). Only stage I showed significant differences in terms of time to relapse between younger and older group. In the present series we confirmed previous findings that young women under 40 years old with early stage breast cancer presented worse prognosis than older counterparts, especially those with stage I disease. Contrary to previous studies, in our population this poorer outcome was not related to a higher frequency of hormone receptor negative cases. The young patients who remained relapse-free received more adjuvant treatment than the young patients who relapse suggesting a positive effect for chemo and hormone therapy in this group of women.

## 1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento humano é considerado como um processo que transcorre de forma natural e inevitável. A cada dia que passa, a população idosa aumenta consideravelmente. Os dados obtidos no “*The ageing of the world’s population*”, revelam que atualmente há, na população mundial, uma entre dez pessoas com 60 anos ou mais (1). A estimativa para 2025 é de que 14% da população compreenderá indivíduos com mais de 60 anos, e para 2050, uma entre 5 pessoas possuirá 60 anos ou mais. Os índices epidemiológicos demonstram que há um grande crescimento na população de adultos de meia idade e de idosos, colocando o Brasil em sexto lugar mundial em número de habitantes com mais de 60 anos (1). Esses dados conduzem a reflexões que se voltam para a prevenção de doenças, bem como para aspectos relativos ao estilo de vida dos indivíduos de um modo geral para que alcancem a idade avançada de modo saudável. Isso poder ser observado através da prática de uma Geriatria Preventiva. Segundo Moriguchi, a prevenção geriátrica divide-se em três fases: primária, secundária e terciária (2).

A prevenção primária está ligada à promoção da saúde, engloba o controle e adequação de variáveis relacionadas ao estilo de vida do indivíduo. Suas ações estão voltadas a diminuir ou a retardar o aparecimento de disfunções e morbidades crônico-degenerativas. A prevenção secundária está associada ao controle da saúde através de revisões periódicas que contribuem para a detecção precoce de doenças crônico-degenerativas. A prevenção terciária está associada à melhora da qualidade de vida dos indivíduos que já foram afetados por doenças crônico-degenerativas. Previne a recidiva dessas doenças e complicações a elas vinculadas, além de estabilizar a saúde do paciente, sendo também responsável pelo tratamento adequado e reabilitação (2).

Os três estágios da Geriatria Preventiva acima citados são cumulativos e devem ser iniciados durante a fase adulta jovem para que contribuam para a longevidade, com qualidade de vida (2).

Há diversas doenças que aumentam sua incidência com o passar dos anos, principalmente as crônico-degenerativas. O câncer, uma destas doenças relacionadas com a idade, apresenta-se como um grupo heterogêneo, sendo alvo de diversos estudos que permitem, de forma cada vez melhor, aperfeiçoar o conhecimento dos mecanismos do seu desenvolvimento.

O câncer de mama, uma das principais causas de morte entre as mulheres, pode ser destacado como um dos mais relevantes temas dos estudos da atualidade em Oncologia. De acordo com os dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer), o câncer de mama é provavelmente um dos mais temidos pelas mulheres devido à sua alta frequência e, sobretudo, pelos seus efeitos psicológicos. Desta forma, mostra a comunidade científica a importância do desenvolvimento das pesquisas nesta área (3).

### **1.1 Justificativa**

A comunidade científica mundial vem investindo significativamente para que se compreenda, cada vez mais, os processos envolvidos no desenvolvimento das doenças crônico-degenerativas associadas ao processo do envelhecimento.

O câncer de mama tem apresentado altos índices de incidência e mortalidade nas diversas partes do mundo. Estudos da população de várias áreas geográficas têm abordado os

diferentes fatores prognósticos associados a diferentes faixas etárias. Entretanto, sobre algumas populações, como os habitantes da América do Sul, não foram encontrados registros de pesquisas envolvendo esta abordagem.

Na construção do conhecimento científico, mostra-se necessário realizar estudos em populações ainda não abordadas. Desta forma, é significativo estudar as características prognósticas do câncer de mama na população da Região Sul do Brasil.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O envelhecimento humano é conceituado como dinâmico e progressivo. É um processo que gera uma série de modificações morfológicas, psicológicas, funcionais e bioquímicas que determinam a perda da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente. Essas modificações ocasionam maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológicos ao longo do tempo da vida dos seres vivos. De acordo com Papaléo Neto – 1996 (4),

*O envelhecimento é a fase do “continuum” que é a vida, começando esta com a concepção e terminando com a morte. Ao longo desse continuum é possível observar fases de desenvolvimento, puberdade e maturidade, entre as quais podem ser identificados marcadores biofisiológicos, que representam limites de transição entre as mesmas.*

Esse processo tem sido alvo de preocupações desde o início da civilização, porém somente no século XX que foram marcados os grandes avanços na ciência do envelhecimento, principalmente com a criação de uma nova área da ciência, a Gerontologia (4).

A Gerontologia é uma área da ciência do envelhecimento que estuda esse processo nos seres vivos de uma forma interdisciplinar, prevendo o fato comum. Atualmente, há uma série de conceitos destinados a descrever as variáveis que envolvem o processo de envelhecimento. Esses conceitos, por estarem formulados a partir de diferentes abordagens do processo de envelhecimento, são muitas vezes conflitantes, gerando diversas definições para um mesmo aspecto do fenômeno. Deste modo, resultam em várias teorias que se propõem a explicar o envelhecimento, porém cada uma com o próprio conjunto de conceitos, fatos e indicadores (5).

Dentro da concepção da área biológica, há diversas formas de abordar e classificar as teorias do envelhecimento. De acordo com Jeckel-Neto e Cunha os principais autores que descrevem estas teorias são Hart e Turturro em 1983, Hayflick em 1985, Finch em 1990 e Arking em 1998; este último propõe uma nova classificação baseada em dois aspectos principais: 1) de onde os efeitos são exercidos; e 2) como acontecem (5).

O primeiro aspecto referente à classificação de Arking surge para definir a origem dos efeitos, isto é, se os efeitos evidenciados são exercidos em todas as células ou na maioria delas, assim constituindo as teorias intracelulares; ou ainda, se os efeitos são exercidos principalmente sobre componentes estruturais ou sobre mecanismos reguladores, interligando grupos de diferentes células, constituindo assim as teorias intercelulares (5).

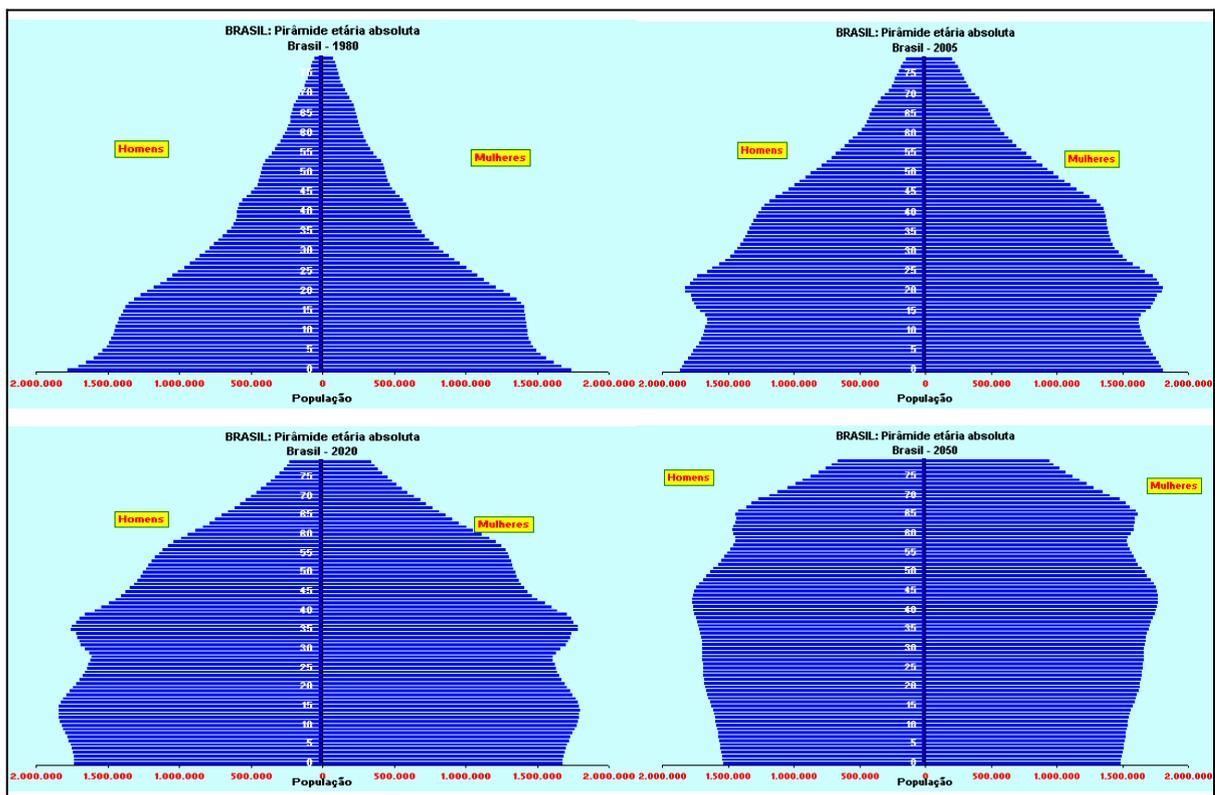
O segundo ponto abordado dentro da perspectiva de Arking – como acontecem - é se os efeitos ocorrem acidentalmente caracterizando as teorias estocásticas, ou como resultado da cascata de retroalimentação hierárquica, características das espécies, constituindo as teorias sistêmicas (5).

Devido às várias formas de abordagem das teorias biológicas e sua possibilidade de integração nos processos envolvidos no envelhecimento, torna-se difícil assumir uma única teoria para definir esta questão. Ao direcionar esta abordagem para o desenvolvimento das doenças crônico-degenerativas que estão diretamente associadas ao processo de envelhecimento, como as neoplasias, é possível identificar, principalmente nas teorias intercelulares, características significativas a serem consideradas. Porém, ao buscar compor informações sobre como estes efeitos ocorrem ao longo da vida, torna-se ideal uma

associação das teorias estocásticas e sistêmicas para a ocorrência das mutações do DNA e alteração das funções celulares devido ao dano ocorrido.

## 2.1 Envelhecimento e Câncer

O aumento da expectativa de vida com o conseqüente crescimento da população nas faixas etárias de média a avançada, está levando a uma alteração no perfil cronológico dos brasileiros (6). Esta constatação é demonstrada conforme os registros e projeções apresentados na figura 1.



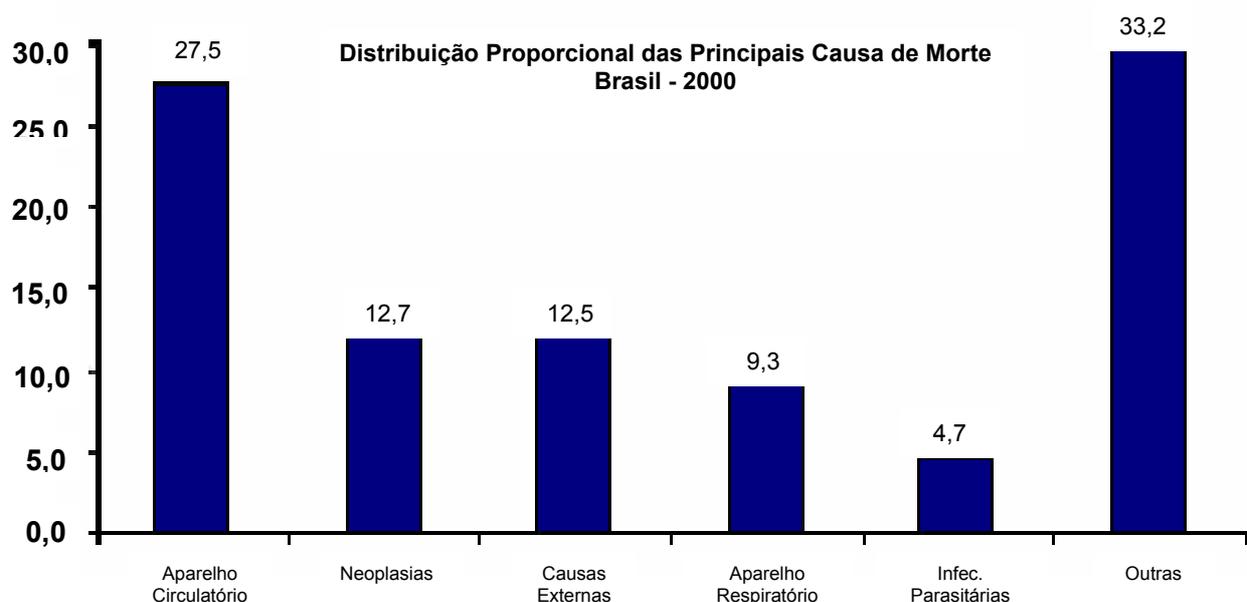
**Figura 1: Pirâmide etária absoluta do Brasil para os anos de 1980, 2005, 2020 e 2050**

Fonte: IBGE (6)

Associada a esta alteração da expectativa de vida vem sendo registrada uma modificação nas causas da mortalidade, com uma diminuição no número de óbitos por doenças infecciosas, que predominavam nas primeiras décadas do século XX, para um

predomínio das doenças do aparelho cardiovascular e das neoplasias (7,8). Segundo as estatísticas norte-americanas do SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), os óbitos decorrentes das causas cardiovasculares apresentaram declínio nas últimas décadas do século XX, desta forma o câncer passou a ser a primeira causa de morte em indivíduos abaixo de 65 anos, estimando-se que nos próximos anos deste século, o câncer poderá tornar-se também a causa mais freqüente de morte em indivíduos acima daquela faixa etária (9).

O câncer mata mais de 5 milhões homens e mulheres ao ano no mundo (10). Além do alto índice de mortalidade, o aumento da incidência de câncer é um fator alarmante. As estimativas realizadas para o ano de 2000 apontam que o número de casos novos de câncer no mundo corresponderia a mais de 10 milhões de indivíduos, sendo que, destes, 53% dos casos ocorreriam nos países em desenvolvimento (11). No Brasil, o câncer é considerado um problema de saúde pública, atualmente constituindo a segunda causa de morte por doença, após as doenças do aparelho circulatório, como demonstrado na Figura 2. De acordo com os registros nacionais, no ano de 2002 houve 129.923 mortes por câncer no Brasil (3,7).



**Figura 2: Distribuição proporcional das principais causas de morte no Brasil no ano de 2000**

Fonte: INCA (3)

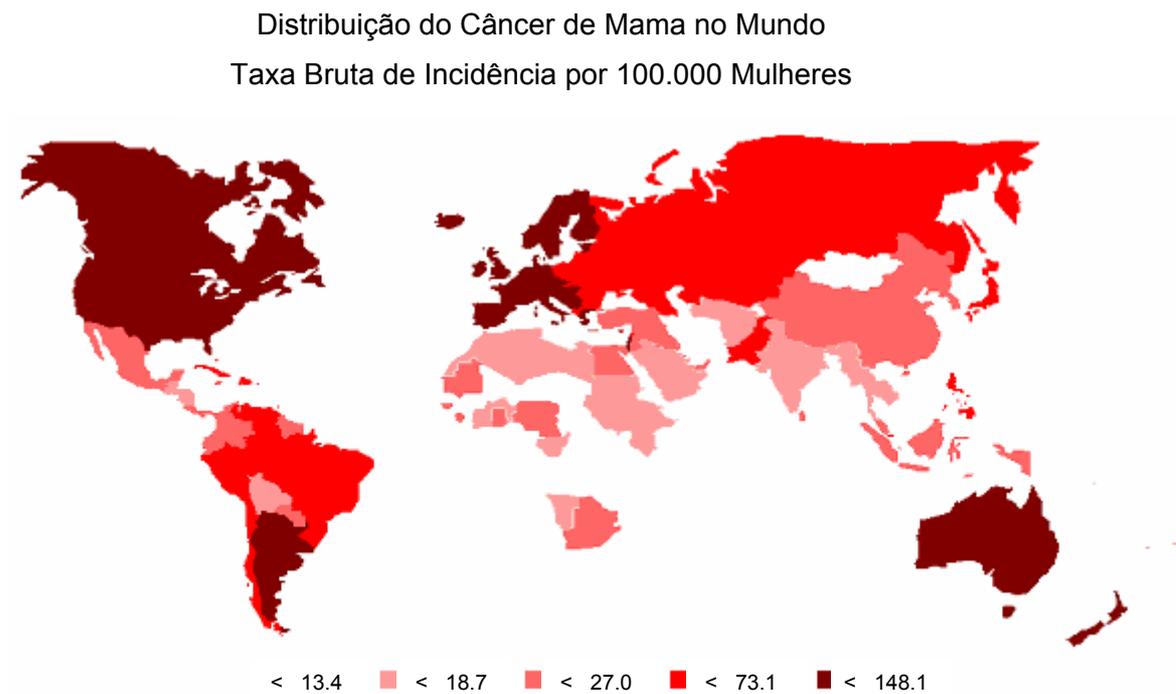
No Brasil, para o ano de 2005, as estatísticas nacionais estimaram 467.440 casos novos de câncer, sendo que os tipos de neoplasias mais incidentes, à exceção de câncer de pele não-melanoma, seriam próstata e pulmão para os homens, e mama e colo de útero para as mulheres, sendo esses dados semelhantes aos observados no mundo. A estimativa do aumento da taxa de câncer é provavelmente uma combinação da exposição aumentada e prolongada a carcinógenos e das alterações biológicas que ocorrem ao longo do processo de envelhecimento, fatores estes associados a uma vida mais longa (3,7).

Nas últimas décadas, é possível observar um grande avanço no conhecimento dos mecanismos biológicos que determinam a ocorrência de tumores malignos. O câncer hoje é compreendido como uma doença que se origina pelo acúmulo de alterações genéticas em um clone de células que passam a não mais responder aos mecanismos fisiológicos de controle do crescimento celular, multiplicando-se e expandindo-se de forma autônoma. Estas células apresentam a capacidade de formar novos vasos sanguíneos para seu aporte nutricional e de se desprender do clone inicial formado, mantendo assim suas atividades de crescimento descontrolado e potencial invasor (12,13).

O câncer não representa uma única doença, mas um processo comum a um grupo heterogêneo de doenças que diferem em sua etiologia, frequência e manifestações clínicas. Portanto, torna-se necessário utilizar critérios de classificação para seu estudo individualizado, como a localização primária, o tipo histopatológico e a extensão anatômica dos tumores (12,13).

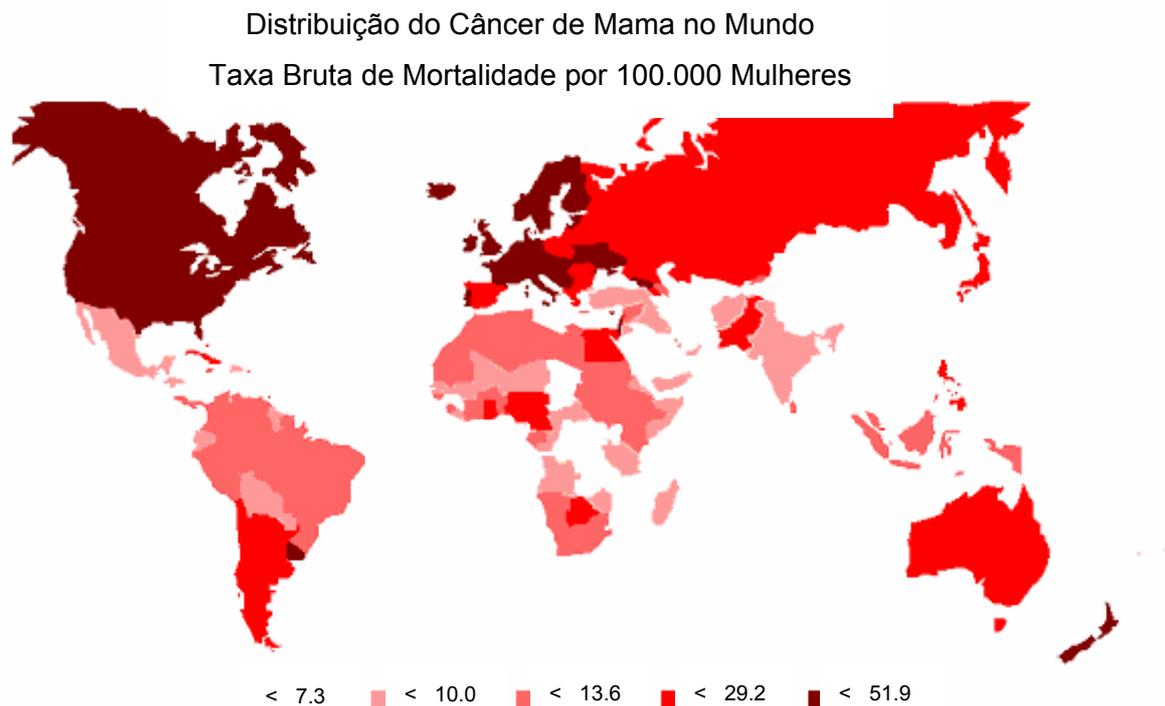
## 2.2 Câncer de Mama

Entre os tumores mais comumente presentes em nossa população, está o câncer de mama, que representa, nos países ocidentais, uma das principais causas de morte entre as mulheres. É o tipo de neoplasia mais diagnosticado após os cânceres de pele não-melanoma (3,10,14,15). A incidência e a mortalidade do câncer de mama são descritas como sendo distintas entre pacientes de diferentes áreas geográficas (16). As figuras 3 e 4 mostram a distribuição no mundo conforme as taxas brutas de incidência e mortalidade.



**Figura 3: Distribuição da taxa bruta de incidência de câncer de mama no mundo**

Fonte: GLOBOCAN, 2002 (10).



**Figura 4: Distribuição da taxa bruta de mortalidade de câncer de mama no mundo**

Fonte: GLOBOCAN, 2002 (10).

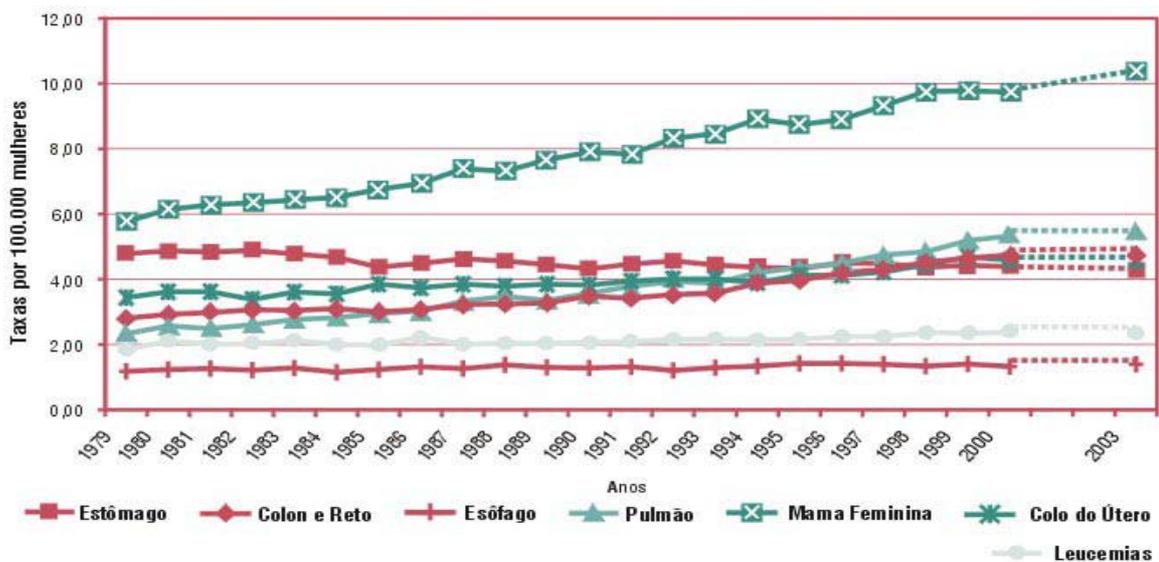
Dados estatísticos recentes demonstram que, a partir da década de 90, as taxas de mortalidade por câncer de mama nos Estados Unidos e no Reino Unido vêm diminuindo apesar do aumento da incidência desta neoplasia no mesmo período. Contudo, esta diminuição nas taxas de mortalidade não é observada no resto do mundo. Estes resultados são atribuídos ao desenvolvimento de programas de detecção precoce e ao acesso ao sistema de saúde para uma abordagem terapêutica adequada naqueles países (13).

As taxas brutas de incidência são claramente distintas entre os países ocidentais (>100 casos / 100.000 mulheres) e países asiáticos (10 a 15 casos / 100.000 mulheres), mesmo sabendo-se que as taxas de incidência tenham aumentado nos últimos anos em países como o Japão, aonde o estilo de vida vem mudando nos últimos 50 anos. Também foi observado que mulheres que migram de países asiáticos para países ocidentais, onde há uma área de maior

risco de desenvolvimento da doença, passam gradualmente a se inserir no grupo da população de maior risco. Para comprovar esses achados, estudos registram que possivelmente os fatores genéticos sejam os mesmos na população destas duas áreas; porém, os fatores ambientais e a exposição hormonal apresentam-se diferenciados (13,17).

Estima-se que a sobrevida média geral cumulativa para pacientes com câncer de mama 5 anos após o diagnóstico seja de 65% (variando de 53 a 74%) nos países desenvolvidos e de 56% (49 a 51%) nos países em desenvolvimento. Na população mundial, a sobrevida média após 5 anos é de 61% (3).

No Brasil, o câncer de mama é a maior causa de óbitos por câncer na população feminina, principalmente na faixa etária entre 40 e 69 anos. Os registros nacionais têm demonstrado um aumento significativo da taxa bruta de mortalidade nas últimas décadas, passando de 5,77 em 1979, para 10,15 mortes por 100.000 mulheres em 2002, quando foram registradas 9004 mortes (3,7). A figura 5 mostra os registros realizados de 1979 a 2000 e uma projeção para o ano de 2003.



**Figura 5: Registros de mortes por câncer no Brasil entre o período de 1979 a 2000 e uma projeção para o ano de 2003**

Fonte: INCA (3)

As estimativas para o ano de 2005 apontam como esperado o registro de 49.470 casos novos de câncer de mama com um risco estimado de 53 casos a cada 100 mil mulheres (3). Para as diversas regiões do país, a distribuição da estimativa fica conforme demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1: Estimativas do INCA para incidência de casos novos de câncer no ano de 2005 por Regiões do Brasil**

Região	Nº de casos novos / 100.000 mulheres em 2005
Sudeste	73
Sul	71
Centro-Oeste	38
Nordeste	27
Norte	15

Fonte: INCA (3)

No estado do Rio Grande do Sul, o câncer de mama para o ano de 2005 apresentou uma taxa bruta estimada de 91,43 casos para cada 100.000 mulheres, ficando atrás apenas do Rio de Janeiro, com uma taxa de 101,19/100.000 mulheres (3).

De acordo com dados norte-americanos, o risco estimado de desenvolver câncer de mama está em 1 a cada 26 mulheres com idade entre 60 e 69 anos comparado com 1 em 68 mulheres com idade de 40 a 49 e 1 em 229 com idade entre 30 e 39 anos conforme Tabela 2 (14,18,19). Sendo assim, o câncer de mama é considerado relativamente raro antes dos 40 anos de idade mas, acima desta faixa etária, sua incidência cresce rápida e progressivamente. (10,14,15).

**Tabela 2: Risco estimado de desenvolver câncer de mama em mulheres norte-americanas de acordo com a faixa etária**

Faixa Etária	Risco estimado
30 – 39 anos	1:229
40 – 49 anos	1:68
50 – 59 anos	1:37
60 – 69 anos	1:26
Maiores de 70 anos	1:8

Fonte: [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) (15)

A mama é constituída por vários tecidos diferentes (epitelial, conjuntivo, vascular e linfóide), os quais podem ser origem de neoplasias malignas. A maior parte dos casos de câncer de mama são carcinomas, que se originam do tecido epitelial da glândula. Os tipos histológicos mais freqüentes de carcinomas de mama são o ductal e o lobular. Dependendo do momento em que estes tumores são diagnosticados, eles podem ser muito precoces, sem ter invadido a lâmina basal do ducto mamário e classificados como intraductais ou *in situ*; ou ser um pouco mais avançados, já tendo invadido o estroma da glândula, além dos limites do ducto mamário. Estes são os chamados carcinomas invasores. Quando os carcinomas invasores vão além dos limites da glândula mamária, eles podem invadir localmente os tecidos vizinhos (pele e parede torácica) ou se disseminar por via vascular linfática ou sangüínea, envolvendo subseqüentemente os linfonodos regionais (axilares, da cadeia da mamária interna ou supraclaviculares), ou órgãos a distância (metástases para fígado, ossos, pulmões ou outros sítios distantes da mama). Além dos já citados, há outros tipos especiais de carcinoma de mama, como medular, tubular, mucinoso, papilar e secretor, que apresentam prognósticos diferentes do ductal ou do lobular (12,13).

### 2.2.1 Fatores de Risco

O câncer da mama feminina está associado a diversos fatores de risco, dentre os quais podem ser destacados, além da idade, a história reprodutiva e menstrual (diretamente relacionada com o fator de exposição hormonal), história familiar de câncer, fatores ambientais, e fatores hereditários, como mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2* e *p53* (3,12,13).

A idade parece ser um dos fatores de risco mais importantes, sabendo-se que o risco de desenvolver câncer de mama para cada indivíduo aumenta com o avançar da idade (3,13,20,21). Os fatores associados à exposição hormonal, tais como menarca precoce, menopausa tardia e nuliparidade, sugerem que a exposição prolongada aos níveis cíclicos dos hormônios estrógeno e progesterona está relacionada com um risco aumentado de desenvolver câncer de mama. Neste mesmo contexto, está inserido o uso de contraceptivos orais; porém o risco relativo do desenvolvimento da doença vai desaparecendo após a interrupção do seu uso: após 1 a 4 anos de interrupção, o risco relativo é de 1,16; após 5 a 9 anos, o risco diminui para 1,07; e, após 10 anos, o risco relativo é igual ao das mulheres que nunca utilizaram este tipo de medicamento (13).

A história familiar de câncer é um dos fatores de risco identificado há mais tempo para o câncer de mama. Sua existência foi determinada, inicialmente, por Paul Brocca em 1866, quando informou a existência de 10 casos de câncer de mama em quatro gerações na família de sua esposa (22). Desde então, vários estudos foram desenvolvidos para esclarecer fatores como a hereditariedade. O risco de desenvolver câncer de mama é aumentado se houver um parente em primeiro grau (mãe, irmã ou filha) que apresentou a doença. Entretanto, de todas as neoplasias de mama diagnosticadas, apenas cerca de 5% estão associadas a fatores

hereditários, como mutações germinativas nos genes *BRCA1*, *BRCA2* e *p53*; porém, entre as pacientes jovens, os carcinomas hereditários são os mais freqüentes (13,23).

### **2.2.2 Diagnóstico**

As formas tradicionais de diagnóstico incluem métodos por imagem, como mamografia e ecografia, além do exame clínico, sendo de fundamental importância a correlação com a história clínica e familiar da paciente. A utilização conjunta desses procedimentos leva a um diagnóstico mais rápido e preciso com o objetivo de identificar a doença em estágio assintomático e precoce. Quando o diagnóstico é realizado em estágios iniciais, o câncer de mama constitui-se em uma doença altamente curável, com baixas taxas de morbidade e mortalidade (3,12,13,20).

### **2.2.3 Fatores de Prognósticos**

Os fatores de prognósticos são definidos como avaliações clínicas e biológicas do tumor que estão diretamente associadas com a sobrevida global e livre de recidiva na ausência de tratamento. São utilizados para identificar subgrupos de pacientes que poderiam beneficiar-se ou não com determinadas abordagens terapêuticas. O sistema de estadiamento clínico TNM é considerado como principal fator de prognóstico a ser avaliado. Outros fatores de prognósticos incluem o grau de diferenciação e tipo do tumor, e invasão vascular e linfática (12,13,22).

Outra abordagem de fundamental importância é a análise dos fatores preditivos; estes são definidos como avaliações que estão diretamente associadas com a resposta ou falta desta

diante de uma determinada terapia. Dentre os fatores preditivos mais importantes estão incluídos a expressão de receptores hormonais e do gene *ERBB2*. (12,13,22).

Aproximadamente 70-80% das neoplasias da mama expressam receptores de estrogênio e/ou progesterona na superfície de suas células. A positividade na expressão de receptores hormonais é um fator preditivo importante do potencial responsivo das pacientes à terapia hormonal. Também pode ser relacionado ao prognóstico, porém de forma menos expressiva, uma vez que estes tumores apresentam um crescimento mais lento e, geralmente, são mais bem diferenciados, estando desta forma associados a um melhor prognóstico. (12,13,22).

A análise do comprometimento axilar em pacientes portadoras de carcinomas invasores de mama é o fator prognóstico clínico isolado mais importante. A simples detecção de comprometimento de linfonodos já é indicação de tratamento sistêmico. Quanto maior o número de gânglios positivos em axila, pior será o prognóstico. Quando a axila não apresenta comprometimento metastático, o prognóstico melhora consideravelmente, porém cerca de 30% das pacientes ainda serão atingidas pela recorrência da doença. É importante ressaltar que o comprometimento dos linfonodos regionais não é fator preditivo de resposta ao tratamento (12,13).

Nas pacientes que não apresentam metástases axilares, o tamanho do tumor passa a ser o fator mais importante associado à predição da recidiva tumoral (12,13). Em um estudo conduzido no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, em pacientes com câncer de mama acompanhadas por 20 anos, apenas 12% das pacientes com tumores menores de 1 cm apresentaram recorrência (24). Os resultados de estudos também demonstram que a relação

entre o tamanho do tumor e a capacidade metastática é imperfeita, pois tumores muito pequenos também podem se apresentar com uma alta capacidade invasiva (12,13).

O grau histológico é um indicador potente do curso clínico da doença. O sistema mais amplamente utilizado é o de *Scarff-Bloom-Richardson* (SBR), o qual avalia o grau nuclear e histológico. Esse sistema analisa o grau de formação ductal pelas células tumorais, a quantidade de variação no tamanho, forma e estrutura do núcleo e o número de mitoses por campo. Os resultados vão de I a III na medida progressiva de indiferenciação (22). Todavia a reprodutibilidade desse sistema tem sido afetada pela variabilidade de resultados obtidos, já que a inspeção do grau é uma avaliação subjetiva realizada por diferentes patologistas. Uma vez que este parâmetro é de grande importância, inclusive para os sistemas de registro de câncer, torna-se fundamental que seja reprodutível e uniforme de instituição para instituição.

Com o objetivo de tornar o sistema de graduação mais quantitativo, Elston e Ellis apresentaram uma modificação no sistema de graduação de SBR. O novo sistema, nomeado de Nottingham Grau Histológico Combinado, foi baseado em avaliações semiquantitativas de três abordagens morfológicas: percentagem da formação de túbulos, grau de pleomorfismo nuclear e número de mitoses em um campo definido (25).

O proto-oncogene *ERBB2* (*HER2/neu*) codifica o receptor HER2 (receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano), uma glicoproteína transmembrana. Essa proteína tem um papel regulador importante atuando como receptor de fator de crescimento das células epiteliais. Porém, um erro neste gene pode levar ao excesso dessa proteína nas células, as quais sinalizam para que a célula se divida, multiplique e cresça a uma velocidade superior à verificada em células normais. A superexpressão deste gene é encontrada entre 20 a 30% dos

casos de câncer de mama, estando associada a uma maior agressividade do tumor, uma diminuição na sobrevida das pacientes e uma maior resistência ao uso de quimioterápicos (12,13).

A análise conjunta de alguns desses fatores levou ao desenvolvimento de sistemas de estadiamento clínico, que busca orientar o plano de tratamento a ser realizado, com o objetivo de curar ou limitar a disseminação da doença.

#### **2.2.4 Estadiamento do Câncer de Mama**

O estadiamento do câncer de mama é realizado baseado no Sistema TNM (Tumor, Linfonodo, Metástase) adotado pela *UICC (Union Internationale Contre le Câncer)* e *AJCC (American Joint Committee on Cancer)* (25), para a classificação de tumores malignos e a descrição de sua extensão anatômica. A prática de dividir-se os casos de câncer em grupos, de acordo com os chamados estádios, surgiu do fato das taxas de sobrevida serem maiores para os casos nos quais a doença era localizada do que para aqueles nos quais a doença tinha se estendido além do órgão de origem, sendo o estágio da doença no momento do diagnóstico o reflexo da taxa de crescimento e extensão da neoplasia (26). O sistema TNM para descrever a extensão anatômica da doença está baseado na avaliação de 3 componentes: T = extensão do tumor primário, N = ausência ou presença e a extensão de metástases em linfonodos regionais e M = ausência ou presença de metástases a distância.

Em janeiro de 2003, o AJCC realizou a 6ª edição de revisão do sistema TNM para câncer de mama. Nessa revisão, foram incluídos os avanços nas técnicas de imagem e de

patologia, tais como estudos de imunohistoquímica e linfonodo sentinela (13,25). A tabela 3 mostra a classificação do Sistema TNM após a realização da última revisão.

Tabela 3: Estadiamento do Câncer de Mama - Sistema TNM

<b>Tumor primário (T)</b>	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma ductal “in situ” Carcinoma lobular “in situ” Doença de Paget do mamilo sem tumor associado
T1	Tumor menor ou igual a 2cm T1mic - Microinvasão $\leq 0,1$ cm T1a - Tumor $> 0,1$ cm e $\leq 0,5$ cm T1b - Tumor $> 0,5$ cm e $\leq 1,0$ cm T1c - Tumor $> 1,0$ cm e $\leq 2,0$ cm
T2	Tumor maior que 2 cm e menor ou igual a 5 cm
T3	Tumor maior que 5 cm
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão para: T4a - Parede torácica (não inclui músculo peitoral) T4b - Edema ou ulceração da pele T4c - 4a + 4b T4d - Carcinoma inflamatório
<b>Linfonodos Regionais (N)</b>	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases para linfonodos regionais
N1	Metástases para linfonodos axilares ipsilaterais móveis
N2	N2a - Metástase para linfonodos axilares coalescentes ou aderidos a estruturas adjacentes N2b - Metástase clinicamente aparente na mamária interna na ausência de metástase axilar.
N3	N3a - Metástase para linfonodo infraclavicular N3b - Metástase para linfonodos da mamária interna e axilar N3c - Metástase para linfonodo supra-clavicular
<b>Linfonodos Regionais (pN)</b>	
pNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
PN0	Linfonodos regionais sem metástases comprovadas histologicamente pN0(i-) - com imunohistoquímica negativa pN0(i+) - com imunohistoquímica positiva ( $> 0,2$ mm) pN0(mol--) - sem achados moleculares (RT-PCR) pN0(mol+) - com achados moleculares (RT-PCR)
pN1mi	Micrometástases ( $> 0,2$ mm e $\leq 2$ mm) em axila
PN1	Metástases em 1 a 3 linfonodos axilares e/ou da mamária interna com doença microscópica detectada por linfonodo sentinela mas não clinicamente aparente. pN1a - 1 a 3 linfonodos axilares ipsilaterais comprometidos incluindo pelo menos uma metástase $> 2$ mm pN1b - Linfonodos da mamária interna com metástase microscópica identificada em linfonodo sentinela mas não clinicamente aparente pN1c - 1 a 3 linfonodos axilares comprometidos incluindo pelo menos uma metástase $> 2$ mm e linfonodos da mamária interna com metástases microscópicas em linfonodo sentinela mas não clinicamente aparente
PN2	PN2a - 4 a 9 linfonodos axilares comprometidos incluindo pelo menos uma metástase $> 2$ mm PN2b - Linfonodos na mamária interna clinicamente aparentes na ausência de comprometimento axilar
PN3	pN3a - 10 ou mais linfonodos axilares comprometidos incluindo pelo menos uma metástase $> 2$ mm ou linfonodo infra-vascular ipsilateral comprometido pN3b - Linfonodos da mamária interna clinicamente comprometido na presença de comprometimento de linfonodos axilares ou mais de 3 linfonodos axilares comprometidos e linfonodos da mamária interna com metástase microscópica identificada em linfonodo sentinela mas não clinicamente aparente pN3c - Linfonodo supra-clavicular ipsilateral comprometido
<b>Metástases à distância (M)</b>	
Mx	Metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Presença da metástase à distância

Fonte: AJCC 6º edição (25)

A classificação pelo Sistema TNM fornece uma descrição razoavelmente precisa da extensão anatômica da doença, de forma que os dados são mais facilmente compreendidos,

comunicados e armazenados. Com a finalidade de tabulação e análise, exceto em grandes séries, é necessário condensar essas categorias em um número conveniente de estádios TNM. O grupamento adotado deve assegurar, tanto quanto possível, que cada grupo seja mais ou menos homogêneo, em termos de sobrevida, e que as taxas de sobrevida desses grupos para cada localização anatômica sejam distintas (13,25).

**Tabela 4 : Estadiamento do Câncer de Mama – Sistema TNM de Grupamentos por Estádio**

Grupamento por Estádio	T	N	M
0	Is	0	0
I	1	0	0
IIA	0	1	0
	1	1	0
	2	0	0
IIB	2	1	0
	3	0	0
IIIA	0	2	0
	1	2	0
	2	2	0
	3	1	0
IIIB	3	2	0
	4	0	0
	4	1	0
IIIC	4	2	0
	Qualquer T	3	0
IV	Qualquer T	Qualquer N	1

Fonte: AJCC 6º edição (25)

O sistema de estadiamento da doença permite comparar os resultados entre as terapêuticas empregadas, analisar a sobrevida global e a sobrevida livre de doença para os diferentes grupos de pacientes com uma uniformidade clara e objetiva. Excluindo-se o diagnóstico de doença *in situ*, os estádios clínicos I e II, considerados como doença invasora precoce, são os que apresentam o melhor prognóstico e, conseqüentemente, uma expectativa de sobrevida mais longa (13).

O estágio clínico I compreende as pacientes com tumores T1N0M0, ou seja, tumores menores ou iguais a 2 cm, sem comprometimento axilar metastático e sem metástases a distância, conforme as tabelas 3 e 4 (12,13).

O estágio clínico II encontra-se subdividido em IIA e IIB. O estágio IIA compreende pacientes com tumores T0, T1 ou T2, além de apresentar comprometimento ou não da axila, N1 ou N0. Os tumores T0 são ditos quando não há evidência do tumor primário, e T2 os que englobam tumores maiores que 2 cm, mas menores ou iguais a 5 cm. O comprometimento linfonodal N1 caracteriza-se por apresentar metástases em linfonodos axilares ipsilaterais móveis. Obtém-se, portanto, as seguintes combinações: T0N1M0, T1N1M0 e T2N0M0. O estágio clínico IIB caracteriza-se por apresentar tumores T2, que apresentam linfonodos comprometidos e T3, que não têm linfonodos axilares comprometidos. Os tumores T3 são aqueles tumores maiores que 5 cm. Este estágio compreende as seguintes combinações: T2N1M0 e T3N0M0 (12,13).

As pacientes diagnosticadas com câncer de mama estágio clínico I e II, possuem uma oportunidade maior de tratamento, podendo apresentar inclusive a cura da doença. De acordo com a *American Cancer Society*, a sobrevida em cinco anos para as pacientes norte-americanas com estágio clínico I é de 98%, enquanto que, para os estádios clínicos IIA e IIB, é de 88 e 76% respectivamente. As formas de tratamento incluem cirurgia, radioterapia, hormonioterapia, quimioterapia e mais recentemente imunoterapia (27).

A cirurgia é o tratamento mais importante para estas pacientes, pois está relacionado com a cura da doença. Nos casos da não possibilidade de cura, está associada a um melhor controle local. Esse procedimento deve ser sempre oferecido; porém, está contra-indicado nos raros casos em que as condições clínicas e co-morbidades da paciente não o permitam. A

cirurgia pode ser conservadora, como a setorectomia, ou uma forma mais radical, a mastectomia radical modificada, com ou sem reconstrução, sendo esta indicação dependente do tamanho e localização da lesão primária. Nos casos de cirurgia conservadora, faz-se necessário a complementação do tratamento com radioterapia local. A dissecação e o esvaziamento axilar outrora eram obrigatórios; porém, com o advento da técnica da pesquisa do linfonodo sentinela, atualmente o esvaziamento só é feito quando a amostra linfonodal for positiva para a presença de células tumorais. Em locais que não se dispõe dessa técnica, o esvaziamento axilar ainda é mandatório (13).

A radioterapia adjuvante, além do uso na complementação do tratamento conservador da mama, também está indicada, após mastectomia, nos casos em que o tumor exceda 5 cm ou que existam mais de 3 linfonodos comprometidos na axila (13).

O tratamento sistêmico adjuvante do câncer de mama nas fases iniciais vem sendo abordado desde a década de 50, tanto com a utilização de manipulação hormonal quanto com a utilização de quimioterapia. Os diversos estudos ao longo desses anos têm demonstrado os benefícios efetivos desses tratamentos, como a redução dos casos de recidiva e morte devido ao câncer de mama em todos os grupos etários (13).

A quimioterapia adjuvante reduz efetivamente o risco de recorrência e morte por câncer da mama, sendo que a associação de agentes quimioterápicos é mais eficaz que a monoterapia. Os protocolos com combinações de drogas contendo antraciclinas e taxanes têm mostrado resultados superiores quando comparados às demais combinações (13,28).

O uso de hormonioterapia só é efetivo para pacientes cujas células tumorais expressam receptores hormonais, como receptores de progesterona e de estrogênio. Nos últimos anos, o surgimento de uma nova classe de drogas, os inibidores da aromatase, tem demonstrado melhores benefícios às pacientes além daqueles já obtidos com o tamoxifeno no período pós-menopáusico (13).

As diversas modalidades terapêuticas indicam que o conhecimento específico e individualizado da população de pacientes com câncer de mama invasor precoce é de fundamental importância, para que os tratamentos disponíveis possam ser mais bem empregados com resultados cada vez mais efetivos e, neste contexto, também proporcionar um melhor conhecimento da biologia destes tumores para o desenvolvimento de novas abordagens diagnósticas e terapêuticas, visando à detecção da doença em fase inicial, a cura e melhor qualidade de vida destas pacientes.

### **2.2.5 Câncer de Mama e a Idade**

O câncer de mama é uma doença que acomete principalmente mulheres a partir dos 40 anos, com maior incidência na sexta década de vida (3,20,21). As pacientes com idade mais avançada apresentam a doença de forma mais heterogênea, por conta de uma exposição maior durante a vida a diferentes fatores ambientais. Os casos de câncer em pacientes mais jovens, geralmente, apresentam causas genéticas muito evidentes e os fatores ambientais podem ser menos importantes, sugerindo, desta forma, uma maior homogeneidade biológica. A detecção de variáveis biológicas, nestes casos mais homogêneos, pode apresentar caminhos significativos para uma melhor compreensão do processo da carcinogênese desta doença em grupos mais heterogêneos, como os de idade mais avançada.

O carcinoma invasor da mama, em mulheres com menos de 40 anos, é responsável por aproximadamente 7% de todos os casos de câncer de mama diagnosticados nos Estados Unidos (29). Quando esta neoplasia se manifesta antes dos 35 ou 40 anos, geralmente está associada a um pior prognóstico e a maior agressividade do tumor, quando comparada à doença que acomete mulheres de idade mais avançada. Isso foi demonstrado em muitos estudos epidemiológicos publicados nos últimos 20 anos (30-45). As justificativas para esses achados são controversas e variadas. Há discussões sobre ser um reflexo de uma doença em fase avançada em relação ao momento do diagnóstico ou ser uma característica da imunobiologia do tumor apresentando uma doença mais agressiva (31,32,43,46,47). A idade considerada para se determinar o grupo jovem para o desenvolvimento da doença variou de 35 e 40 anos nos diversos estudos.

Um estudo recente de base populacional realizado na Índia mostrou altas taxas de sobrevida para pacientes jovens com câncer de mama; porém esse estudo não foi controlado pelo estágio ou por outras características clínicas relevantes para esse desfecho (16). Em concordância com esse estudo, em Singapura foi observado que pacientes com câncer de mama abaixo dos 35 anos de idade apresentavam um melhor prognóstico que mulheres mais velhas (48). Estes dois estudos, realizados em populações asiáticas, não foram desenhados para observar diferenças entre os grupos de pacientes em diferentes idades através do estágio clínico da doença. Porém, Chunder e colaboradores estudaram as diferenças biológicas em dois grupos etários distintos atendidos em um Hospital da Índia, e concluíram que os aspectos moleculares do desenvolvimento do câncer de mama nos grupos estudados são distintos. Como as frequências de deleções em *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2* e *ATM* e a amplificação da Ciclina D1 são mais frequentes em mulheres com menos de 40 anos, esses achados foram

associados a um pior prognóstico, enquanto que a deleção de *RBI* e *BRCAX* são comparáveis em ambos os grupos (49).

Na Coréia do Sul, foi realizada uma revisão retrospectiva dos casos de câncer invasor de mama não-metastáticos de pacientes que foram submetidas a procedimento cirúrgico entre 1990 e 1999. Foram incluídas, no estudo, 2040 pacientes, das quais 12,5% apresentavam menos de 35 anos. A mediana do acompanhamento foi de 74 meses. Nesse estudo a incidência de carcinoma medular foi significativamente maior que de carcinoma ductal nas pacientes mais jovens, diferente da literatura. Similar aos dados já descritos, os achados demonstraram que as pacientes mais jovens apresentaram um pior prognóstico quanto à sobrevida livre de recidiva. Esse pior prognóstico também foi confirmado para sobrevida global neste grupo. Como conclusão, os autores apresentaram a análise multivariada, indicando que a idade jovem é um fator prognóstico negativo independente e que a biologia dos tumores de mama em pacientes jovens deve ser mais bem estudada (35).

Na população dinamarquesa, um estudo demonstrou que prognósticos diferentes são encontrados somente para mulheres mais jovens com um estadiamento precoce. Kroman e colaboradores, em conjunto com o “*Danish Breast Cancer Cooperative Group*”, realizaram um estudo com mulheres dinamarquesas abaixo de 50 anos (pré-menopausadas) com diagnóstico de câncer de mama entre 1978 e 1996, acompanhadas por 10 anos. Seus resultados, além de estarem de acordo com outras publicações onde idades mais jovens ao diagnóstico estão associadas a um pior prognóstico, sugerem que estas mulheres apresentam um risco maior de ter uma doença mais agressiva e que estes fatores poderiam estar associados a um diagnóstico mais tardio. O autor também sinaliza para os possíveis benefícios da terapia adjuvante em mulheres jovens consideradas de baixo risco, indicando que estas

mulheres devem ser consideradas de alto risco e, assim, candidatas a tratamento adjuvante citotóxico pelo simples fato da idade precoce para o desenvolvimento da neoplasia (31).

Sundquist e colaboradores estudaram 5394 pacientes da Suécia com diagnóstico de câncer de mama antes dos 40 anos, entre 1960 e 1995, para a análise da incidência e prognóstico do câncer de mama em pacientes jovens. Os achados, de acordo com outros estudos, indicaram que os tumores em pacientes mais jovens são potencialmente mais agressivos, desta forma associados a uma maior mortalidade (34).

Um estudo na Sérvia e Montenegro analisou 2.196 mulheres com câncer de mama não-metastático, entre 1985 e 1990, divididas em dois grupos: maiores que 65 anos e menores ou iguais a 65 anos de idade. Os resultados demonstraram que as mulheres mais velhas apresentavam fatores prognósticos mais favoráveis tais como presença de receptores hormonais para estrógeno no tumor. Porém as conclusões apontam que as taxas de sobrevida foram similares para os dois grupos de pacientes estudadas (26).

Colleoni e colaboradores analisaram 1.837 mulheres pré-menopausadas, tratadas no Instituto Europeu de Oncologia entre abril de 1997 e agosto de 2000. Destas, 135 apresentavam idade menor que 35 anos no momento do diagnóstico. Quando comparadas com mulheres mais velhas também pré-menopausadas, o grupo das mulheres jovens apresentava uma maior tendência a tumores receptores hormonais negativos, o que leva a um pior prognóstico, reafirmando a idade jovem como fator significativo para possibilidade de recidiva da doença (39).

Aebi e colaboradores revisaram retrospectivamente 3700 mulheres pré-menopausadas tratadas em estudos clínicos do Grupo Internacional de Estudo de Câncer de Mama (IBCSG) da Suíça. No momento do diagnóstico, 314 mulheres apresentavam 35 anos ou menos. Nesse estudo, mulheres jovens tratadas com quimioterapia apresentavam uma pior sobrevida global e sobrevida livre de doença que pacientes pré-menopausadas mais velhas, resultados que foram atribuídos a uma maior agressividade do tumor no grupo de pacientes com menos idade (43).

No *Institute Curie*, a análise de 1703 pacientes, entre 1981 e 1985, demonstrou que a idade jovem prediz um pior prognóstico. Na análise multivariada para sobrevida global e livre de doença, a idade jovem foi um fator prognóstico independente quando são incluídos nas análises o tamanho do tumor, o comprometimento nodal, grau de diferenciação tumoral, receptores hormonais, tratamento locorregional e terapia adjuvante sistêmica (36).

Na Áustria, um estudo realizado por Dubsy e colaboradores avaliou pacientes pré-menopausadas com câncer de mama com idade de 35 anos ou menos. Seus achados também demonstraram que a idade menor que 35 anos é um fator prognóstico independente, sendo o segundo mais importante fator após o envolvimento de linfonodos axilares (41).

Um estudo multicêntrico realizado com a colaboração de 12 países europeus (Suíça, Finlândia, Itália, França, Holanda, Alemanha, Dinamarca, Inglaterra, Escócia, Espanha, Estônia e Polônia) relacionou a sobrevida com a idade do diagnóstico de mais de 119 mil mulheres entre o período de 1978 e 1985. Este estudo mostrou que mulheres diagnosticadas entre os 40 e 49 anos apresentaram um melhor prognóstico, atribuído à proximidade da menopausa e busca por cuidados médicos. Em concordância com outros estudos, o

prognóstico para as pacientes abaixo dos 30 anos seria pior provavelmente por diferenças biológicas do tumor, nessa análise sendo relacionado às altas taxas de hormônios sexuais circulantes (51).

Um estudo de base populacional comparou os resultados da sobrevida de mulheres com câncer de mama na Europa e nos Estados Unidos utilizando os bancos de dados do EUROCORE (European Concerted Action on Survival and Care of Cancer Patients) e SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*). Na análise dos dados, foi observado que, na Europa, as pacientes foram diagnosticadas em estadiamento mais avançado. O estadiamento precoce (T1N0M0) compreendeu cerca de 41% das mulheres americanas e 29% das mulheres européias. Na população americana, o estadiamento precoce ocorreu principalmente entre as mulheres de 70 até 99 anos (43%), com as mulheres entre 15 e 39 anos e 40 e 49 anos correspondendo a 29 e 36% respectivamente; enquanto que o reverso foi verdadeiro na Europa, onde 24% das mulheres estavam acima dos 70 anos e 29 e 33% correspondiam respectivamente a mulheres entre 15 e 39, e 40 e 49 anos. A análise dos dados indicou uma maior sobrevida para as pacientes dos Estados Unidos quando comparadas às pacientes dos diversos países da Europa participantes do estudo EUROCORE. Porém, ao final das análises, após o ajuste de acordo com o estágio clínico, não foi possível identificar diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos (52).

Chan e colaboradores analisaram 1086 mulheres com 35 anos ou menos portadoras de carcinoma de mama invasor em uma única instituição no Canadá, seguidas durante 30 anos, entre o período de 1965 a 1994. Os objetivos eram avaliar mulheres jovens com neoplasia de mama para identificar fatores prognósticos para este grupo de pacientes. Os resultados foram

que estas pacientes apresentavam, em sua grande maioria, tumores maiores que 2cm ou axila comprometida, sugerindo, um diagnóstico tardio ou um tumor mais agressivo, ou ambos (32).

Um estudo de Gajdos e colaboradores, realizado em Nova York, comparou 101 pacientes com neoplasia mamária de 35 anos ou menos com pacientes de 36 anos ou mais. Verificou-se que as pacientes mais jovens apresentavam-se mais freqüentemente com lesões palpáveis, com maior envolvimento de linfonodos axilares e com estágio clínico II ou III. Os tumores destas pacientes eram também mais agressivos do ponto de vista histológico, menos diferenciados (80% versus 44%) e expressavam menos freqüentemente receptores estrogênicos (50% versus 31%). Os índices de recidiva local e a distância foram significativamente superiores nas pacientes mais jovens. Um dado interessante identificado neste estudo foi que as pacientes mais jovens tratadas com cirurgia conservadora apresentavam maior índice de recidiva local que as pacientes mais velhas que realizaram a mesma abordagem cirúrgica (53).

Nesta presente revisão, não foram encontrados estudos que relacionassem a idade com câncer de mama na população sul-americana. Entretanto, Schwartzmann salienta algumas observações pertinentes, nas quais a incidência do câncer de mama na América do Sul é comparada com a dos demais países. Neste estudo, a América do Sul foi dividida em duas regiões: tropical, compreendendo os países da Venezuela, Colômbia, Peru, Equador, Bolívia, Suriname, Guiana e região norte, nordeste e central do Brasil e temperada, compreendendo os países da Argentina, Chile, Uruguai e regiões sul e sudeste do Brasil. Observa-se que a incidência do câncer de mama na região temperada é quase tão alta quanto na América do Norte e Oceania, e mais alta que em muitas regiões da Europa Ocidental. Já na América tropical, a incidência do câncer de mama aproxima-se dos números do Leste Europeu. Esta

relação é atribuída a alterações na dieta, exposição hormonal e forte influência da imigração européia na formação genética da população da América do Sul de clima temperado (54).

Os artigos revisados de diversas áreas geográficas do mundo, em sua grande maioria, apresentam que a idade parece ser um fator independente para avaliar o prognóstico das mulheres com câncer de mama, no que se refere à sobrevida global e sobrevida livre de doença. Essa avaliação tem grande importância para pacientes com doença localizada e potencialmente curável, uma vez que a observação dessas pacientes pode indicar a necessidade de uma abordagem mais agressiva. No caso dos países em desenvolvimento, a observação que pacientes mais jovens com o diagnóstico de doença limitada apresentando um pior prognóstico, pode direcionar para falhas nos recursos da saúde e no desenvolvimento de políticas específicas para uma abordagem de forma mais efetiva do câncer de mama nessa população (55).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo primário:

Analisar a frequência de recidivas de câncer de mama em pacientes estágio clínico I e II.

#### 3.2 Objetivos secundários:

Relacionar o grupo etário ( $>40$  e  $\leq 40$  anos) com as características clínicas e histopatológicas registradas nos prontuários das pacientes incluídas no estudo;

Relacionar o grupo etário ( $>40$  e  $\leq 40$  anos) e comparar com a realização de tratamento adjuvante para as pacientes incluídas no estudo.

## **4. PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento**

O presente estudo de coorte histórico e retrospectivo foi baseado na análise dos dados dos prontuários referentes ao período de janeiro de 1995 a dezembro de 2003, de pacientes do sexo feminino com diagnóstico de câncer de mama, atendidas no Hospital São Lucas da PUC-RS. Este estudo foi aprovado pelo Comitê Científico e Comitê de Ética em Pesquisa deste Hospital. Todos os documentos com identificação dos pacientes cujo material foi utilizado para este estudo foram mantidos de forma confidencial.

Os dados para o estudo foram coletados em formulário único e específico para a finalidade deste estudo, conforme Anexo I. As informações de cada paciente foram identificadas somente por um número de alocação. Desta forma, todos os dados das pacientes estudadas estão mantidos de forma anônima.

### **4.2 Amostra**

Foram consideradas, para este estudo, pacientes do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), registradas no Serviço de Patologia por indicação de procedimento cirúrgico local entre o período de 1995 e 2000.

### **4.3 Critérios de Inclusão**

Os critérios de inclusão para o estudo compreenderam pacientes do sexo feminino, com diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma invasor de mama estágio clínico I e II, registradas no serviço de patologia do hospital São Lucas da PUCRS entre o período de 1995 e 2000. Foram consideradas apenas pacientes com estágio clínico I e II, de acordo com AJCC 6ª edição, que foram submetidas a procedimento cirúrgico nessa instituição.

### **4.4 Critérios de Exclusão**

Foram excluídas todas as pacientes que não apresentavam registros médicos referentes aos dados epidemiológicos da doença, tratamento e acompanhamento médico após o procedimento cirúrgico.

### **4.5 Análise estatística**

A distribuição das variáveis estudadas foi analisada através do teste Qui-quadrado. Quando uma célula da tabela foi menor que 5, foi utilizado o teste exato de Fisher. O tempo entre a cirurgia inicial e o diagnóstico da recidiva foi medido em meses. A variável de pacientes que se mantiveram livre de doença durante o período de acompanhamento foi censurada até o momento em que não foi registrado novo sinal da doença. As curvas de sobrevida de recidiva foram construídas para os dois grupos e para cada estágio, utilizando o método de Kaplan-Meier desde o momento do diagnóstico. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa EPIInfo versão 3.3 para Windows. Uma probabilidade de erro alfa com nível  $< 0,05$  foi considerada estatisticamente significativa.

## 5. RESULTADOS

Foram analisados 291 prontuários; destes, 11 pacientes foram excluídas por não estarem atendendo os critérios de elegibilidade do estudo.

O estudo compreendeu um total de 280 pacientes consideradas para as análises, com idade entre 25 e 81 (média de 51,8) anos ao momento do diagnóstico. Foi considerado como idade jovem para o desenvolvimento da doença pacientes com 40 anos ou menos. Portanto as pacientes foram incluídas em dois subgrupos: 1) maiores de 40 anos e 2) iguais ou menores de 40 anos. Houve 54 pacientes com 40 anos ou mais jovens (19,3%), e 226 pacientes maiores de 40 anos (80,7%).

Dados do tumor primário e informações específicas sobre o tratamento, incluindo estágio clínico, histologia, receptores hormonais, uso prévio de quimioterapia e hormonioterapia foram analisados e comparados entre estes dois grupos de pacientes.

A histologia do tumor primário foi classificada como carcinoma ductal invasor e outros. A extensão de componente intraductal não foi categorizada. As pacientes foram submetidas à cirurgia conservadora ou mastectomia radical modificada, todas com dissecação axilar. O acompanhamento foi observado até o ano de 2003 e foram registradas todas as recidivas da doença ou morte.

Os resultados podem ser observados de forma esquemática conforme tabelas 5 e 6. A tabela 5 apresenta a distribuição das características clínicas e histopatológicas do momento do

diagnóstico nos dois grupos etários, e a tabela 6 mostra a distribuição das características correspondentes aos tratamentos adjuvantes realizados para os dois grupos de pacientes.

**Tabela 5: Distribuição de pacientes pelas características clínicas e histopatológicas no momento do diagnóstico de acordo com os diferentes grupos etários.**

Parâmetro	Faixa etária		Total (%)	P
	40 ≤ (%)	40 > (%)		
Estádio				
I	12 (22,2)	69 (30,5)	81 (28,9)	0,450
IIA	22 (40,7)	87 (38,5)	109 (38,9)	
IIB	20 (37,0)	70 (31,0)	90 (32,2)	
Histologia				
Ductal Invasor	46 (85,2)	202 (89,4)	248 (88,6)	0,385
Outros	8 (14,8)	24 (24,6)	32 (11,4)	
Receptor de Estrogênio				
Positivo	32 (59,3)	146 (64,6)	178 (78,8)	0,417
Negativo	18 (33,3)	72 (31,9)	90 (39,8)	
Indeterminado*	4 (7,4)	8 (3,5)	12 (5,4)	
Receptor de Progesterona				
Positivo	29 (53,7)	126 (55,8)	155 (55,4)	0,276
Negativo	20 (37,0)	91 (40,3)	111 (39,6)	
Indeterminado*	5 (9,3)	9 (3,9)	14 (5,0)	
Ambos receptores				
Duplo negativos	27 (50)	102 (45,1)	129 (46,1)	0,622
Duplo positivos	27 (50)	124 (54,9)	151 (53,9)	

\* Excluído do cálculo qui-quadrado.

N.S. = Não Significativo

**Tabela 6: Distribuição dos pacientes pelas características do tratamento adjuvante realizado de acordo com os grupos etários**

Parâmetro	Faixa etária		Total (%)	P
	40 ≤ (%)	40 > (%)		
Terapia				
Quimioterapia	17 (31,5)	45 (19,9)	62 (22,1)	0,013
Hormonioterapia	5 (9,3)	45 (19,9)	50 (17,9)	
Ambas	26 (48,1)	86 (38,1)	112 (40,0)	
Nenhuma	4 (7,7)	46 (20,7)	50 (18,2)	
Indeterminado*	2 (3,7)	4 (1,8)	6 (2,1)	
Radioterapia				
Sim	40 (74,1)	189 (83,6)	229 (81,8)	0,151
Não	12 (22,2)	33 (14,6)	45 (16,1)	
Indeterminado*	2 (3,7)	4 (1,8)	6 (2,1)	

\* Excluído do cálculo qui-quadrado

N.S. = Não Significativo

As pacientes, tanto as menores como as maiores de 40 anos, apresentaram registros semelhantes quanto ao estágio clínico, histologia e presença de receptores hormonais positivos, conforme tabela 5. Entretanto, os dois grupos apresentaram diferenças significativas quando foi analisada a realização da terapia após o tratamento cirúrgico conforme tabela 6. Proporcionalmente, o grupo das pacientes com 40 anos ou menos recebeu mais terapia adjuvante, sendo que menos de 8% das pacientes pertencentes a este grupo do estudo não receberam nenhuma terapia medicamentosa após a cirurgia, enquanto que mais de 20% do grupo de mais idade não apresentaram nenhuma intervenção.

Após a análise dos dados histopatológicos e a abordagem terapêutica empregada nas pacientes, foi observada a proporção de pacientes que permaneceram livres de recaída em um período médio de 54,6 ( $\pm$  34,8) meses. Os resultados demonstrados na tabela 7 apresentam um número significativamente mais alto de pacientes livres de recidiva, no grupo com mais idade (84%) quando comparado com o grupo mais jovem de pacientes (70%).

**Tabela 7: Distribuição quanto a recidiva para os diferentes grupos etários**

Parâmetro	Faixa etária		Total (%)	P
	40 $\leq$ (%)	40 > (%)		
Recidiva				
Livre	38 (70,4)	190 (84,1)	228 (81,4)	0,033
Presente	16 (29,6)	36 (15,9)	52 (18,6)	
Recidiva presente				
Local	4 (25)	11 (30,5)	15 (28,8)	0,494
Sistêmica	11 (68,7)	19 (52,7)	30 (57,6)	
Ambas	0 (0)	4 (11,1)	4 (7,7)	
Indeterminado	1 (6,2)	2 (5,5)	3 (5,8)	

Durante o período de acompanhamento, 52 (18,6%) pacientes apresentaram recidiva da doença e 28 (10%) mortes foram documentadas. Devido ao pequeno número de mortes observadas durante o período de andamento do estudo, somente eventos de recidiva foram possíveis ser analisados. A tabela 8 mostra a distribuição dos dados das pacientes de acordo

com as características clínicas e histopatológicas dos dois grupos de idade sobre aquelas que permaneceram livres de doença e dos que apresentaram recidiva. A tabela 9 mostra a distribuição das pacientes pelas características do tratamento adjuvante realizado para os dois grupos etários estudados conforme o *status* de recidiva.

**Tabela 8: Distribuição de pacientes pelas características clínicas e histopatológicas de acordo com o *status* de recidiva**

Parâmetro	Livre de recidiva		<i>P</i>	Recidiva presente		<i>P</i>
	40 ≤ (%)	40 > (%)		40 ≤ (%)	40 > (%)	
Estádio						
I	9 (23,7)	67 (35,3)	0,378	3 (18,8)	2 (5,6)	0,321
IIA	16 (42,1)	70 (36,8)		6 (37,5)	17 (47,2)	
IIB	13 (34,2)	53 (27,9)		7 (43,8)	17 (47,2)	
Histologia						
Ductal Invasor	32 (84,2)	170 (89,5)	0,861	14 (87,5)	32 (88,9)	0,886
Outros	6 (15,8)	20 (10,5)		2 (12,5)	4 (11,1)	
Receptor de Estrogênio						
Positivo	12 (31,6)	61 (32,1)	0,958	6 (37,5)	11 (30,6)	0,414
Negativo	24 (63,2)	121 (63,7)		8 (50,0)	25 (69,4)	
Indeterminado*	2 (5,3)	8 (4,2)		2 (12,5)	0 (0,0)	
Receptor de Progesterona						
Positivo	14 (36,8)	75 (39,5)	0,719	6 (37,5)	16 (44,4)	0,919
Negativo	21 (55,3)	106 (55,8)		8 (50,0)	20 (55,6)	
Indeterminado*	3 (7,9)	9 (4,7)		2 (12,5)	0 (0,0)	
Ambos receptores						
Duplo negativos	11 (28,9)	60 (31,5)	0,912	5 (31,2)	10 (27,7)	0,463
Duplo positivos	20 (52,63)	105 (55,3)		7 (43,7)	19 (52,7)	

\* Excluído do cálculo qui-quadrado

N.S. = Não Significativo

**Tabela 9: Distribuição de pacientes pelas características do tratamento adjuvante realizado de acordo com o *status* de recidiva**

Parâmetro	Livre de Recidiva		<i>P</i>	Recidiva presente		<i>P</i>
	40 ≤ (%)	40 > (%)		40 ≤ (%)	40 > (%)	
Terapia Medicamentos						
Quimioterapia	10 (26,3)	33 (17,4)	0,022	7 (43,8)	12 (33,3)	0,686**
Hormonioterapia	4 (10,5)	41 (21,6)		1 (6,3)	4 (11,1)	
Ambos	20 (52,6)	67 (53,3)		6 (37,5)	19 (52,8)	
Nenhum	3 (7,9)	45 (23,7)		1 (6,3)	1 (2,8)	
Indeterminado*	1 (2,6)	4 (2,1)		1 (6,3)	0 (0,0)	
Radioterapia						
Não	9 (23,7)	29 (15,3)	0,197	3 (18,8)	4 (11,1)	0,405
Sim	28 (73,7)	157 (82,6)		12 (75,0)	32 (88,9)	
Indeterminado*	1 (2,6)	4 (2,1)		1 (6,3)	0 (0,0)	

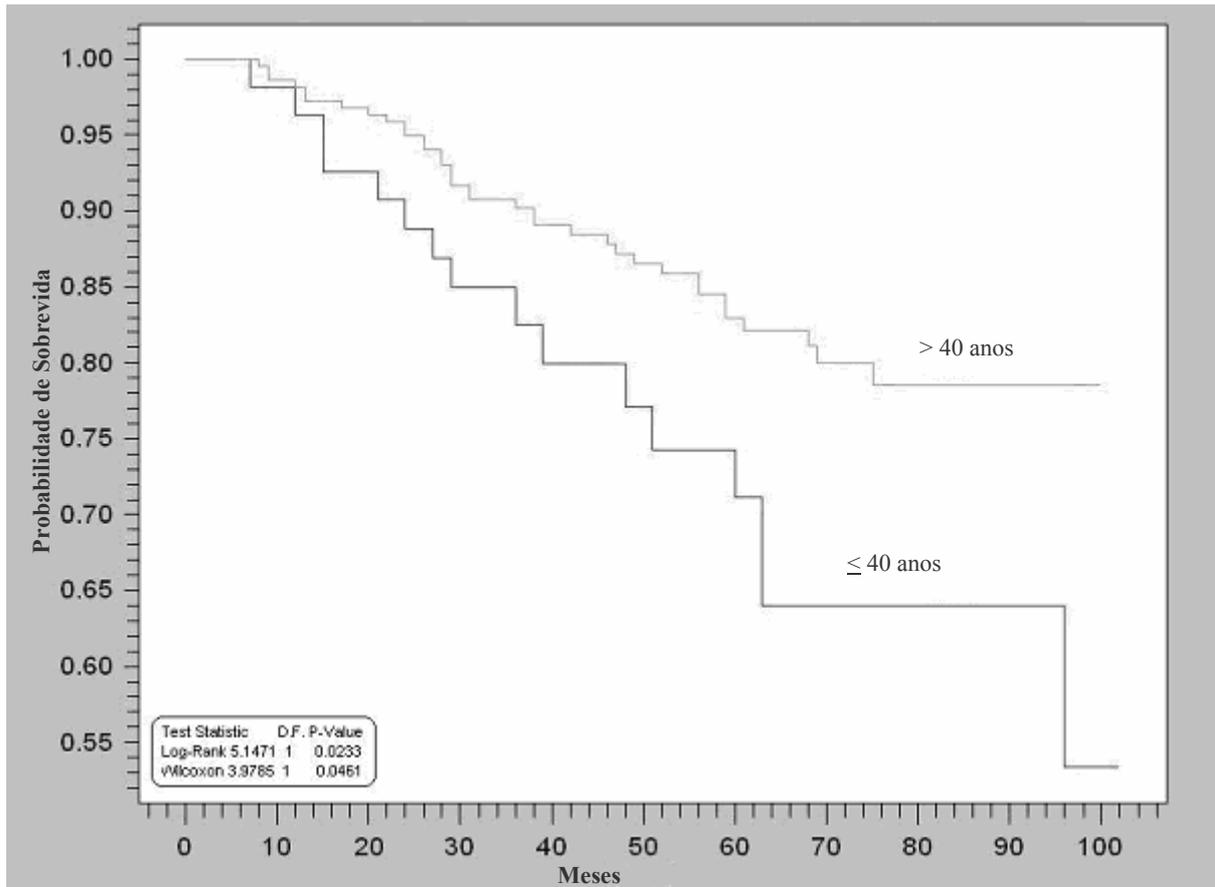
\* Excluído do cálculo Qui-quadrado

\*\* Qui-quadrado não válido

N.S. = Não Significativo

Para as pacientes livres de doença e as que apresentaram recidiva, não foi possível demonstrar nenhuma associação entre os grupos de idades diferentes e estágio clínico, histologia, receptores hormonais. Porém a realização de terapia com medicamentos pós-cirurgia foi significativamente associada com o grupo etário das pacientes que se apresentaram livres de recidiva. Os dados são demonstrados na tabela 9. A distribuição da terapia medicamentosa no grupo das pacientes que recidivaram apresentou um cálculo Qui-quadrado inválido devido ao pequeno número de pacientes que receberam alguma dessas terapias nos dois grupos etários.

As curvas de probabilidade para a recidiva do câncer de mama em cada grupo de idade são mostradas na figura 6. A curva obtida para mulheres acima de 40 anos de idade mostra uma alta e significativa probabilidade de estas pacientes estarem livres da recidiva da doença a qualquer momento durante o período mediano de acompanhamento de 54,6( $\pm$ 24,88) meses. Oitenta e sete por cento do grupo de pacientes  $> 40$  anos permaneceram livres de recidiva após 4 anos de acompanhamento, comparado com 75% das pacientes do grupo  $\leq 40$  anos.



**Figura 6:** Curva de probabilidade de sobrevida livre de recidiva de câncer de mama para pacientes maiores e menores ou iguais a 40 anos

Diferenças significativas na probabilidade de permanecerem livres de recidiva foram observadas nos diferentes estádios no momento do diagnóstico. A figura 7 mostra que pacientes com doença em estágio clínico I apresentaram alta probabilidade de permanecerem livres de recidiva. As curvas para estágio IIA e IIB foram muito próximas uma da outra. Porém, em qualquer estágio, o grupo das pacientes  $> 40$  anos apresentou uma maior probabilidade de permanecer livre de recidiva que o grupo  $\leq 40$  anos. As curvas de probabilidade de recidiva do câncer de mama para pacientes dos dois grupos etários foram construídas para cada estadiamento ao diagnóstico. Apenas o estágio clínico I mostrou diferença significativa em termos de tempo de recidiva entre os dois grupos, conforme demonstrado na Figura 8.

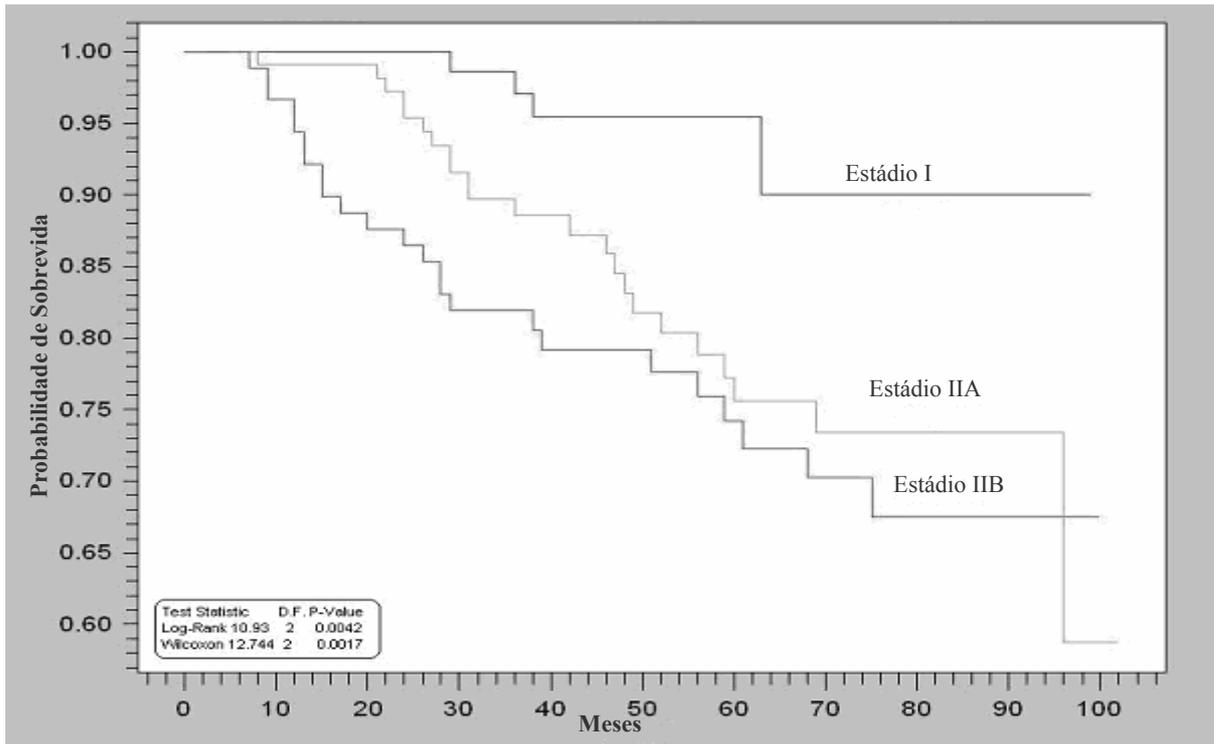


Figura 7: Curva de probabilidade de sobrevida livre de recidiva de câncer de mama para pacientes de acordo com estágio clínico estudado

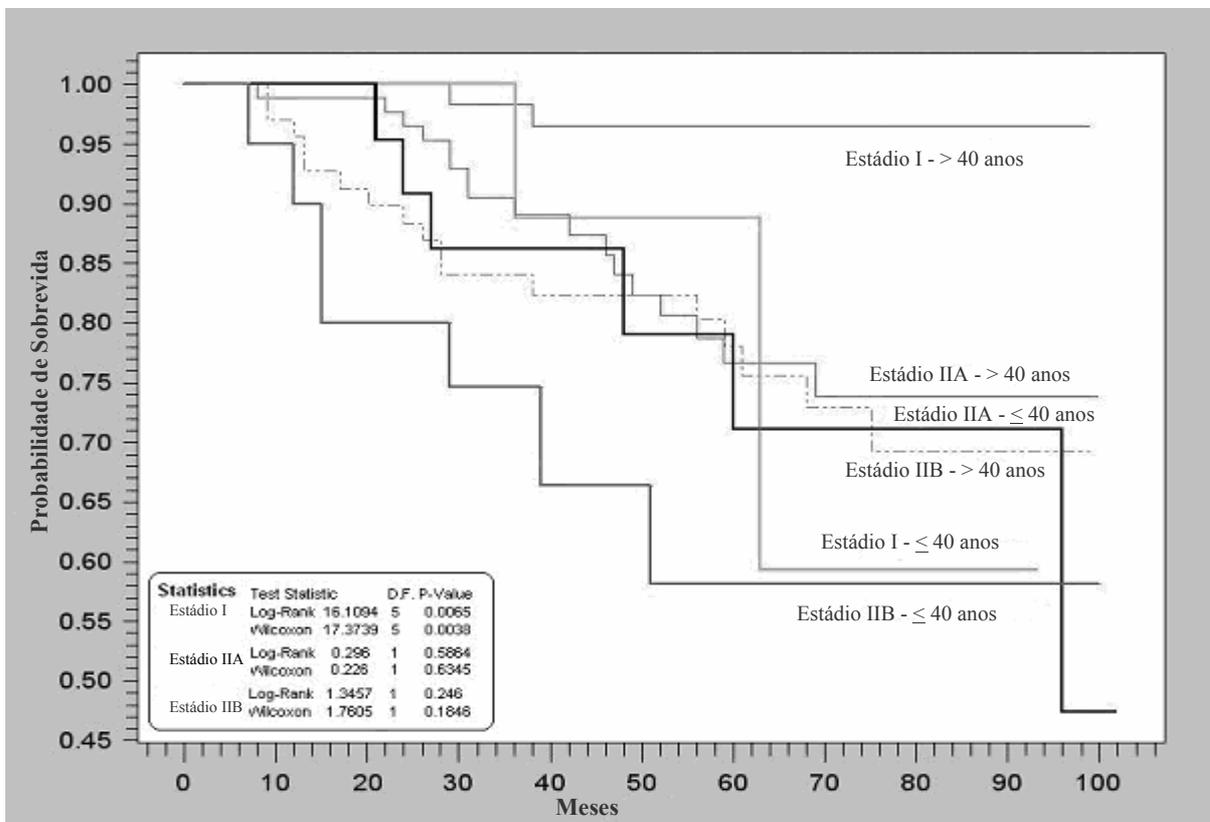


Figura 8: Curva de probabilidade de sobrevida livre de recidiva de câncer de mama para pacientes maiores e menores ou iguais a 40 anos para cada estágio clínico estudado.

## 6. DISCUSSÃO

O câncer de mama que acomete pacientes com idade mais avançada é considerado distinto e com um prognóstico mais favorável quando comparado com aqueles que ocorrem em pacientes mais jovens (43,44,56). A razão específica para que as mulheres mais jovens com câncer de mama apresentem um prognóstico desfavorável que pacientes mais velhas ainda não está clara. Conforme diversos estudos nos últimos 20 anos, o pior prognóstico das pacientes mais jovens pode ser atribuído às características biológicas do tumor, tais como: um elevado grau de anaplasia e ausência de receptores hormonais de estrógeno e progesterona, conferindo uma maior agressividade (32,35,38,40,43). Alguns autores ainda sugerem que o pior prognóstico também pode ser atribuído ao diagnóstico tardio neste grupo de pacientes (32,37). No presente trabalho, não foi verificada esta última questão, uma vez que os grupos analisados apresentam o mesmo estadiamento clínico. Porém, vale lembrar que detectar tumores em estágio precoce de desenvolvimento em pacientes com menos de 40 anos através de mamografia é uma atividade complexa, uma vez que a glândula mamária ainda se apresenta muito densa, podendo dificultar a identificação de pequenos tumores nesta faixa etária (57).

As variáveis biológicas analisadas no presente trabalho, como expressão de receptores hormonais, estágio clínico e histologia do tumor primário, não apresentaram diferenças significativas para os grupos de idades estudados quando aplicado o teste qui-quadrado, não sendo relacionadas ao prognóstico desfavorável.

Diversos estudos têm considerado receptores hormonais negativos como fator de pior prognóstico em pacientes jovens com câncer de mama precocemente invasor (33). Porém, não

foram encontrados registros de estudos que possam comprovar que apenas a expressão de receptores hormonais negativos, de forma isolada, possa explicar as diferenças de recaída relacionada à idade jovem em mulheres com câncer de mama. Ao contrário dos achados prévios de que os receptores hormonais negativos conferem um pior prognóstico, um estudo realizado no Hospital Universitário da Suíça demonstrou que pacientes jovens com receptores de estrógeno positivo também apresentam uma pior evolução quando comparadas ao grupo de pacientes mais velhas estudadas naquele Hospital (50). Estes dados revelam a necessidade de estudos que possam melhor esclarecer o papel da presença dos receptores hormonais relacionados com o pior prognóstico em pacientes jovens.

As diferenças nas taxas de sobrevida e índice de recorrência, relacionando a idade jovem como pior prognóstico, observadas em diversos estudos, parecem estar mais evidenciadas em pacientes consideradas de baixo risco (31,36,40-42). No presente estudo, não foi possível obter respostas para a sobrevida global devido ao pequeno número de óbitos e um tempo reduzido de acompanhamento. Porém nossos dados confirmam os achados referentes a sobrevida livre de recidiva, onde pode ser observado que mulheres com menos de 40 anos, com câncer de mama precocemente invasor (estágio clínico I e II), são mais suscetíveis a apresentarem recidiva do que mulheres de mais idade. A diferença foi evidenciada principalmente em pacientes com estágio clínico I, nas quais a taxa de recidiva foi significativamente mais alta no grupo mais jovem. Para as pacientes com estadiamento clínico II, foi registrada uma tendência maior de recidiva para pacientes jovens, porém sem significância estatística.

Os achados de que pacientes jovens consideradas de baixo risco seriam mais suscetíveis à recidiva da doença sinalizam para algumas discussões. Uma explicação pode ser

que pacientes consideradas jovens com câncer de mama precocemente invasor, acabam recebendo menos tratamento, ou um tratamento menos agressivo que o necessário. O estudo retrospectivo de coorte realizado na Dinamarca sugeriu que isso realmente estaria acontecendo. Neste estudo, o efeito negativo da idade mais jovem no prognóstico foi quase que exclusivamente observado em mulheres classificadas inicialmente com doença de baixo risco e que, portanto, não haviam recebido terapia adjuvante citotóxica (34).

Em nosso estudo, o grupo de mulheres mais jovens que permaneceu livre de recidiva recebeu mais terapia adjuvante que o grupo de pacientes mais velhas. Isso pode ser reflexo tanto da avaliação clínica criteriosa, onde o médico, baseado nas evidências científicas, identifica que as pacientes mais jovens apresentam maior risco de recidiva, como nas diferenças das escolhas dos pacientes para os tratamentos a serem realizados. Portanto, nossos dados parecem suportar as explicações de que tratamentos mais agressivos em pacientes consideradas mais jovens resultam em menos recidivas, estando de acordo com diversos estudos (31,38,41,45).

Outra interpretação para os achados é que, apesar de receberem menos terapia, as pacientes mais velhas ainda mantêm taxas de sobrevida maiores, o que permite supor que o câncer de mama apresenta características biológicas diferentes para os diferentes grupos etários estudados. Todavia, deve ser enfatizado que nosso estudo não foi desenhado para análise dessa questão específica.

Gajdos e colaboradores abordaram essa questão em um estudo que avaliou a evolução de pacientes idosas que realizaram tratamento menos agressivo. Foram comparados dois grupos de pacientes com idades menores que 70 e superiores ou iguais a 70 anos, tratadas com

objetivos curativos no *Mount Sinai Medical Center*. Foi observado que mais da metade das pacientes idosas receberam menos tratamento que o descrito nas normas padronizadas na Instituição. Os resultados obtidos não mostraram uma significância estatística para sobrevida global e livre de doença quando comparados os grupos que realizaram tratamento convencional *versus* menos agressivo na idade avançada. Essa ausência de impacto significativo de um tratamento menos agressivo na idade avançada é atribuída a uma biologia menos agressiva do câncer de mama em pacientes idosas. Além disso, foi observado que estas pacientes são mais responsivas à terapia endócrina (56).

O fato de que pacientes jovens têm sido identificadas como menos responsivas à terapia endócrina em estudos prévios (38,39) tem sido considerado uma evidência de que o câncer de mama em mulheres com menos de 40 anos de idade segue uma via carcinogénica distinta. Como o diagnóstico dessas neoplasias é considerado anormal em idade jovem, estes são frequentemente associados com síndromes hereditárias. Isso leva a conceber que muitas das pacientes possam ter herdado genes que predispõem ao desenvolvimento de neoplasias, como BRCA1 e BRCA2. A alta frequência de neoplasias com receptores hormonais negativos apresentada em alguns estudos nesta população de pacientes, o qual é um achado comum para tumores BRCA1 e BRCA2 positivos, deve apresentar mais evidências de que deficiências no mecanismo de reparo celular orquestrados por vias dependentes de BRCA são centrais para o desenvolvimento do câncer de mama em indivíduos jovens. A história familiar não foi avaliada neste estudo.

Ao finalizar as análises, é possível afirmar que este estudo confirma os achados prévios da maioria dos estudos realizados em diversas áreas geográficas, indicando que a idade deve ser considerada um fator prognóstico independente para a análise de sobrevida

livre de recidiva do câncer de mama. Assim, mulheres jovens com câncer de mama apresentam um alto risco de recidiva quando comparadas com mulheres de mais idade, especialmente aquelas com estágio clínico I. Contrário aos estudos prévios, em nossa população, estes piores resultados não foram atribuídos a uma alta frequência de casos de receptores hormonais negativos. As pacientes jovens que permaneceram livres de recidiva receberam mais terapia adjuvante que pacientes que recidivaram sugerindo um efeito positivo para realização de tratamento com quimioterapia e hormonioterapia neste grupo de pacientes. Portanto, isso demonstra que a política de saúde de nossa região já está direcionada a esta população de pacientes.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A indicação de terapia adjuvante como tratamento do câncer de mama melhora a sobrevida livre de recidiva e sobrevida global das pacientes com a avaliação de prognóstico que permitam essa indicação. Até então, a análise do prognóstico era baseada na idade, tamanho do tumor, *status* linfonodal, grau patológico e receptores hormonais. Conforme Isaacs e colaboradores, diversos outros estudos foram realizados para prever o prognóstico, porém apresentaram um poder preditivo limitado (58).

Atualmente, a biologia molecular tem permitido um crescimento significativo nas pesquisas, levando a identificação de elementos-chave para avaliação de prognóstico das pacientes com câncer de mama. Perou, Sorlier e colaboradores publicaram estudos que identificaram, através da análise molecular de tecidos de câncer de mama, pelo menos cinco tipos de neoplasias: luminal A/B, basal, Her2 e não especificadas, as quais se manifestam de formas distintas nos diferentes grupos de pacientes (59,60). Essa pesquisa foi seguida por diferentes estudos que associaram as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, receptores hormonais e *status* linfonodal. Van't Veer, Van De Vijver e colaboradores publicaram estudos que identificaram um perfil de expressão genética o qual demonstrou ser um fator preditivo de alta significância para determinação de prognóstico das pacientes com câncer de mama. Neste estudo, após as análises de mais de 70 genes associados ao perfil prognóstico, foi possível classificar as pacientes com carcinoma de mama com uma assinatura de expressão de genes associada a um bom ou mau prognóstico. As análises do estudo que consideraram o poder preditivo, identificaram que os dados encontrados apresentaram uma maior significância quando comparados às avaliações padrão baseadas em critérios clínicos e histopatológicos (61,62). Com base nesses achados foi possível observar que a expressão genética de mau

prognóstico já estava presente naqueles tumores classificados inicialmente pelos métodos convencionais como de prognóstico favorável (61-63).

Desta forma, podemos considerar que o avanço da tecnologia está permitindo que a pesquisa científica possa direcionar de forma mais precisa e específica as abordagens clínicas, com uma previsão mais segura do prognóstico, proporcionando um tratamento mais específico a população dos pacientes com câncer de mama. Essa tecnologia possivelmente explique porque tumores em mulheres jovens têm pior prognóstico, revelando precisamente que diferentes vias carcinogénicas estão atuando neste grupo e porque estes genes conferem um caráter mais agressivo, logo desvendando as diferenças biológicas atribuídas às diferentes faixas etárias.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. The Ageing of the World's Population. United Nations: DESA: Gateway to Social Policy and Development: Ageing Source: Population Division, Department of Economic and Social Affairs, United Secretariat. Last Updated: 15 January 2003. Disponível em: < [www.un.org/esa/socdev/ageing/agewpop1.htm](http://www.un.org/esa/socdev/ageing/agewpop1.htm) > Acesso em 24 de maio de 2005.
2. Moriguchi Y. Aspectos práticos e objetivos da medicina preventiva em Geriatria. In: Freitas EV, Py L, Neri AL, Cançado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM (orgs). Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002 p.603-8
3. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer INCA. Disponível em: < <http://www.inca.org.br/epidemiologia> > Acesso em 20 de maio de 2005.
4. Papaléo Neto M. O estudo da velhice no século XX: Histórico, Definição do Campo e Termos básicos. In: Freitas EV Py L, Neri AL, Cançado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM (orgs). Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.p.2-12.
5. Jeckel-Neto E, e Cunha GL. Teorias Biológicas do Envelhecimento. In: Freitas EV Py L, Neri AL, Cançado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM. (orgs). Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.p.13-9.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br> > Acesso em: 20 de maio de 2005.
7. Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva DATASUS. Disponível em: < <http://www.datasus.gov.br> > Acesso em 10 de junho de 2005.
8. Moreira LF. O câncer no paciente idoso. In: Clemente E, Jeckel Neto EA (orgs). Aspectos biológicos e geriátricos do envelhecimento. 2ª ed. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2002. P. 191-204.
9. Surveillance, Epidemiology, and End Results- SEER. Disponível em: < <http://seer.cancer.gov> > Acesso em: 20 de junho de 2005.
10. GLOBOCAN 2002 database project. Disponível em < <http://www-dep.iarc.fr> > Acesso em 05 de abril de 2005.
11. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics in the year 2000 Lancet Oncol 2001;2:533-43.
12. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2004.

13. Abelof MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. Clinical Oncology. 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2004.
14. Cancer Information Service – CIS/USA. Disponível em: < <http://cis.nci.nih.gov> > Acesso em 22 de abril de 2005.
15. National Cancer Institute – NCI/USA. Disponível em: < [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) > Acesso em: 22 de abril de 2005.
16. Yeole BB, Kumar AV, Kurkure A, Sunny L. Population-based survival from cancers of breast, cervix and ovary in women in Mumbai, India. Asian Pac J Cancer Prev. 2004 Jul-Sep;5(3):308-15.
17. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migrations patterns and breast cancer risk in Asian-American Women. J Nat Cancer Inst 1993; 85: 1819-27
18. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E: Epidemiologic Breast Cancer. Lancet Oncology 2001;2:133-40
19. Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. Cancer J Clin 2003;53:227-44.
20. Sociedade Brasileira de Mastologia. Disponível em <<http://www.sbmastologia.com.br>> Acesso em 22 de abril de 2005.
21. Ministério da Saúde. Disponível em: < <http://www.saude.gov.br> > Acesso em: 22 de abril de 2005
22. Basegio DL. Câncer de mama: Abordagem Multidisciplinar. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.
23. Polyak K. Breast cancer gene discovery. Expert reviews in molecular medicine. Disponível em: <[www.expertreviews.org](http://www.expertreviews.org)> Acesso em: 25 de maio de 2005.
24. Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N0M0) breast carcinoma. J Clin Oncol 1989;7:355-66.
25. Sobin LH, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumors. 6<sup>a</sup> edição. John Wiley & Sons, INC. Publication 2002.
26. Djorajevic N, Karanikolic A, Pesic M. Breast cancer in elderly women. Arch Geront and Geriatrics. 2004;39:291-9.
27. American Cancer Society. Disponível em: < <http://www.cancer.org> > Acesso em 20 de maio de 2005.
28. American Society of Clinical Oncology – ASCO. Disponível em: < <http://www.asco.org> > Acesso em 20 de maio de 2005.

29. Winchester DP. Breast Cancer in Young Women. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 279-87.
30. Bertram JS. The Molecular biology of cancer. *Mol Aspects Med.* 2000;21:167–223.
31. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK e Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *Brit Med J* 2000,320:474–9.
32. Chan A, Pintilic M, Vallis K, Girourd C, Goss P. Breast Cancer in women  $\leq$  35 years: Review of 1002 cases from a single institution. *Ann Oncol* 2000;11:1255-1262.
33. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, et al. The Influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(1):23-3.
34. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Wingren S, Nordenskiöld B. Incidence and Prognosis in early onset breast cancer. *The Breast* 2002;11:30-5.
35. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC* 2004;4:82. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/4/82> Acesso em 27 de junho de 2005.
36. De La Rochefordiere A, Asselain B, Campana, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341:1039-43.
37. Anderson BO, Senie RT, Vetto JT, Wong GY, McCormick B, Borgen PI. Improved survival in Young women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995;2:407-15.
38. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes D, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *JCO* 1994;12(5):888-94.
39. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol.* 2002 Feb;13(2):273-9.
40. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (<35 years) are different. *Br J Cancer.* 1996;74(11):1796-800.
41. Dubsy PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002;3(1):65-72.
42. Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2001;92(10):2523-8.

43. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo H. Younger Women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77(1):97-103.
44. Yildirim E, Dalgiç T, Berberoglu U. Prognostic Significance of Young Age in Breast Cancer. *J Surg Oncol* 2000;74:267-72.
45. Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *Eur J Cancer* 2003;39:2632-42.
46. Sattin RW, Rubin GL, Webster LA, Huenzo CM, Wingo PA, Ory HW, Layde PM. Family history and the risc of breast cancer. *JAMA* 1985;253(13):1908–13.
47. Holli K, Isola J. Effect of age on the survival of breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 1997;33(3):425-8.
48. Chia KS, Du WB, Sankaranarayanan R, Sankila R, Wang H, Lee J, Lee HP. Do younger female breast cancer patients have a poorer prognosis? Results from a population-based survival analysis. *Int J Cancer* 2004;108(5):761-5.
49. Chunder N, Mandal S, Roy A, Roychoudhury S, Panda CK. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(12):1045-55.
50. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thürlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate therapy for young women with oestrogen-receptor positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-74.
51. Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, Esteves J, Gatta G, Micheli A, et al. Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. *Int J Cancer* 1998;77:679-83.
52. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, Coebergh JW, et al. Breast Carcinoma Survival in Europe and the United States. *Cancer* 2004;100(4):715-22
53. Gadjos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000;190(5):523-9.
54. Schwartzmann G. Breast Cancer in South America: Challenges to Improve Early Detection and Medical Managementof a Public Health Problem. *J Clin Oncol* 2001;19(18):118s-124s.
55. Anderson BO, Braun A, Carlson RW, Gralow JR, Lagios MD, Lehman C, et al. Consensus Statements. Overview of Breast Health Care Guidelines for Countries with Limited Resources. *The Breast Journal*, 2003;9Sup2:s42-s50.
56. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Lopchinsky RA, Bernstein JL. The Consequence of Undertreating Breast Cancer in the Elderly. *J Am Coll Surg* 2001;192(6):698-707.
57. Petrek JA. Breast cancer and pregnancy. *Monogr Natl Cancer Institute* 1994;16:113-121.

58. Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New Prognostic Factors for Breast Cancer Recurrence. *Sem Oncol* 2001;28(1):53-67.
59. Perou CM, Sorlie T, Elsen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular Portraits of Human Breast Tumors. *Nature* 2000;406:747-52.
60. Sorlie T, Perou C, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS* 2001;98(19):10869-74.
61. Van de Vijver J, He YD, Van't Veer L, Dai H, Hart AAM, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl j Med* 2002;347(25):1999-2009.
62. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-6.
63. Ma X, Salunga R, Tuggle T, Gaudet J, Enright E, Mc Quary, et al. Gene expression profiles of human breast cancer progresion. *PNAS* 2003;100(10):5974-9



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)