

Artigo Original/Original Article

Comportamento evolutivo dos tumores invasivos da mama T2 com base nos factores preditivos clássicos

Classical predictive factors of T2 breast cancer and clinical behaviour

Sofia Custódio*, Sandra Lemos*, Sofia Saleiro*, Joana Migueis*, Margarida Dias**, Vítor Rodrigues***, Carlos Freire-de-Oliveira****

Serviços de Ginecologia e Saúde Pública, Hospitais da Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the effect of classical predictive factors in clinical behaviour of invasive T2 breast cancer patients.

Material and Methods: A total of 231 patients with clinical T2 breast cancer, diagnosed between January 1995 and December 2005, were retrospectively evaluated. Cases where it was not possible to determine the presence of classical predictive factors were excluded (n=51). The remaining cases were divided into two groups, according to the presence of predictive factors conveying a good prognosis (n=34) or intermediate risk predictive factors (n=146).

Results: Average age at time of diagnosis was 56.2 years (min. 24, max. 89). Most patients (63.2%) were post-menopausal and 84% presented a palpable mass. Average size of the palpable lesion was 3,2 ± 0,6 cm. Overall survival at 140 months was 91% in the group with good prognosis factors and 58% in the group at intermediate risk (p=0.002). Disease-free survival at 140 months was 96% and 66%, respectively (p=0.006).

Conclusions: A higher overall and disease-free survival at 140 months can be expected in women with invasive T2 breast cancer, showing good prognosis classical predictive factors, compared with those at intermediate risk.

Keywords: breast cancer, predictive factors, prognosis

OBJECTIVOS

O cancro da mama é o cancro mais frequente na mulher nos países ocidentais, com uma expressão clíni-

ca heterogénea e uma evolução imprevisível. O risco cumulativo, ao longo da vida, de desenvolver um cancro da mama é de 12%, enquanto que o risco de morte por cancro da mama é de 3,5%¹. O evento mais importante e determinante é a ocorrência de metastização à distância, sendo de maior importância a identificação dos factores de prognóstico e preditivos da evolução da doença e a adaptação do melhor tratamento a cada doente. Esses factores de prognóstico e preditivos clássicos podem ser clínicos como a classificação TNM, a

*Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia

**Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

***Professor Auxiliar de Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

****Professor Catedrático de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

localização do tumor na mama e a idade da doente; podem ser anátomo-patológicos como o tipo histológico, a componente in situ extensa, a qualidade da exérese cirúrgica (margens de segurança), o tamanho histológico, o grau histológico, o status dos gânglios linfáticos axilares e as embolias vasculares; e, finalmente, podem ser biológicos como os receptores hormonais e a expressão do receptor transmembranar CerbB2. Estão a ser feitos esforços no sentido de identificar novos marcadores de prognóstico para identificar as doentes de alto risco para o desenvolvimento de metástases como as assinaturas da expressão genética entre outros.

Este estudo tem como objectivo avaliar o comportamento evolutivo dos cancros invasivos da mama classificados clinicamente como T2 com base nos factores de prognóstico e preditivos clássicos, nomeadamente factores histológicos e biológicos como o tamanho histológico, o grau histológico, o status dos gânglios linfáticos, os receptores estrogénios e o CerbB2.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados, no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra entre Janeiro de 1995 e Dezembro de 2005, 231 casos de cancro da mama clinicamente classificados como T2, dos quais foram identificados 34 casos de cancro de bom prognóstico, considerando 5 factores (tamanho histológico - $pT \leq 1$ cm, status dos gg linfáticos axilares - $pN=0$, grau histológico - $G=1$ e 2 , receptores de estrogénios - RE positivos, CerbB2 negativo) e 146 casos de prognóstico intermédio (com 1 a 4 factores de bom prognóstico do total dos 5). Foram eliminados 51 casos de cancro da mama nos quais não foi possível identificar a totalidade dos factores de prognóstico.

Foram calculadas as curvas de sobrevivência com base no método de Kaplan-Meier para avaliação da sobrevivência global e livre de doença e as diferenças entre os dois grupos, de bom prognóstico e prognóstico intermédio, foram calculadas com o teste log rank.

RESULTADOS

Avaliando todos os tumores T2, encontramos uma idade média na data do diagnóstico de 56,2 anos (24 -

89). A maioria das doentes (63,2%) encontrava-se na pós-menopausa.

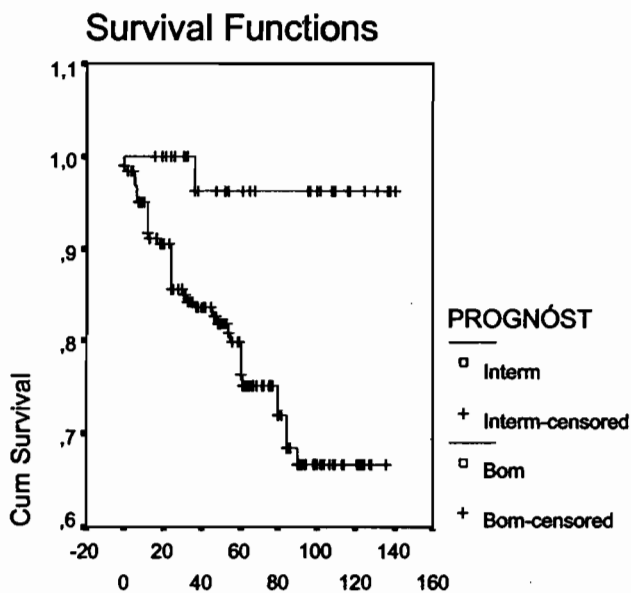
A forma de apresentação foi um nódulo palpável em 84% e uma imagem suspeita de malignidade em exames imagiológicos de rotina em 16%. O tamanho médio das lesões palpáveis foi de $3,2\text{cm} \pm 0,6$.

O tipo histológico mais frequentemente encontrado foi o carcinoma ductal invasivo em 210 casos (90%).

A taxa de recorrência foi de 16%: taxa de recidiva local de 6,7% e taxa de metastização à distância de 16,9%, sendo o local de metastização mais frequente o osso (56%). Em 11,7% dos casos de cancro da mama T2 houve ocorrência de metastização à distância nos primeiros 3 anos após o fim do tratamento curativo.

Avaliando unicamente o status dos gg linfáticos axilares desta série de 231 doentes com cancro da mama T2, 93 casos apresentavam invasão ganglionar, a taxa de metastização à distância deste grupo pN positivo foi de 33% enquanto que 138 casos não apre-

Quadro I: Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier com avaliação da sobrevivência livre de doença (ILD) comparando o grupo de bom prognóstico e o grupo de prognóstico intermédio ($p=0,006$).



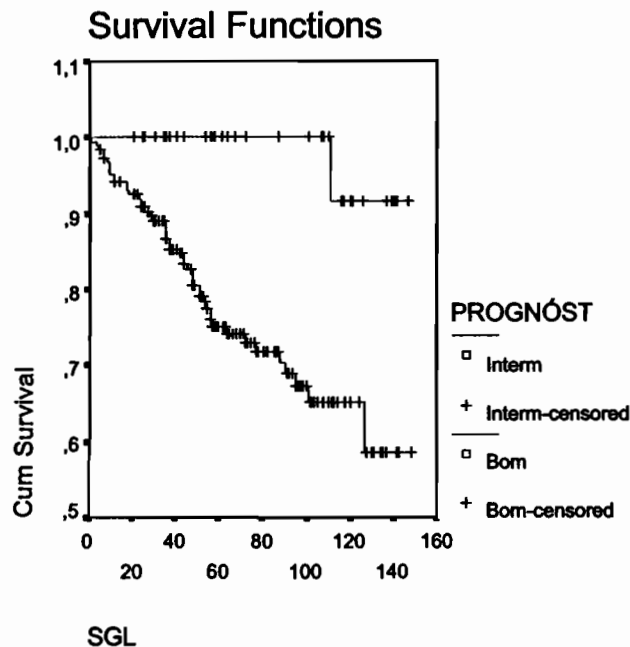
ILD

Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier com avaliação da sobrevivência livre de doença (ILD) comparando o grupo de bom prognóstico e o grupo de prognóstico intermédio ($p=0,006$). O valor do p foi calculado usando o log-rank test.

sentavam invasão ganglionar, a taxa de metastização à distância deste grupo pN negativo foi de 6,5% ($p < 0,005$).

A diferença estatística foi significativa entre o grupo dos cancros de bom prognóstico e o grupo dos cancros de prognóstico intermédio em relação aos seguintes parâmetros avaliados: a sobrevivência livre de doença avaliado aos 140 meses foi de 96% no grupo de bom prognóstico e de 66% no grupo de prognóstico intermédio ($p=0,006$). (Quadro I); a sobrevivência global avaliada aos 140 meses foi de 91% no grupo de bom prognóstico e de 58% no grupo de prognóstico intermédio ($p=0,002$). (Quadro II)

Quadro II: Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier com avaliação da sobrevivência global (SGL) comparando o grupo de bom prognóstico e o grupo de prognóstico intermédio ($p=0,002$).



Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier com avaliação da sobrevivência global (SGL) comparando o grupo de bom prognóstico e o grupo de prognóstico intermédio ($p=0,002$). O valor do p foi calculado usando o log-rank test.

DISCUSSÃO

O cancro da mama é o cancro mais frequente na mulher nos países ocidentais com uma idade média de aparecimento por volta dos 60 anos²; no nosso estudo, a idade média na data do diagnóstico foi de 56,2 anos.

Cerca de 10 a 15% das doentes com cancro da mama desenvolvem uma doença agressiva com metastização à distância nos primeiros 3 anos após o diagnóstico do tumor primitivo como se verificou no presente estudo (11,7%). No entanto a manifestação de metástases a distância 10 anos ou mais após o diagnóstico inicial também não é rara³. A natureza heterogénea da metastização dos cancros da mama torna difícil definir uma cura para esta doença mas, também, estabelecer factores de risco para a metastização.

Existe um largo espectro de subtipos histopatológicos de cancro da mama invasivos onde o carcinoma ductal invasivo (sem outra especificação) é o mais frequente⁴, como verificado no nosso estudo onde este tipo histológico corresponde a 90% dos casos. Apesar de alguns tipos histológicos, 5 a 10% de todos os cancros da mama, terem características de bom prognóstico, o tipo histológico é, em geral, um fraco marcador de prognóstico para o risco de metastização⁴.

Uma vez disseminados, as metástases do cancro da mama aparecem em vários órgãos. As localizações mais frequentes de disseminação metastática são o osso, o pulmão e o fígado. No nosso estudo a metastização óssea foi a mais frequente com 56% dos casos com metastização.

No nosso estudo, dividimos os cancros da mama T2 em dois grupos, cancros de bom prognóstico e cancros de prognóstico intermédio, considerando os factores de prognóstico e preditivos clássicos, o tamanho histológico, o status dos gg linfáticos axilares, o grau histológico, os receptores de estrogénios e a expressão de CerbB2.

O tamanho histológico (pT) está associado à invasão ganglionar. Cerca de 40 a 50% dos cancros da mama no estágio I e II apresentam invasão ganglionar⁵. A incidência de metástases ganglionares axilares (pN positivos) aumenta directamente com o tamanho do tumor primitivo⁶.

O estudo de Carter⁷ permitiu igualmente individualizar o tamanho histológico do tumor primitivo como factor de prognóstico independente. Nesse estudo com uma série de 24740 casos, a sobrevivência aos 5 anos para doentes pN negativo é de 96,3% quando o pT é

inferior a 2 cm, de 89,4% quando o pT é entre 2 e 5 cm e de 82,2% quando pT é superior a 5 cm. Essa relação entre o tamanho histológico e a sobrevivência mantém-se nos casos com pN positivo quer com invasão de 1 a 3 gânglios quer com invasão de mais de 3 gânglios⁸.

Múltiplos estudos têm confirmado que a invasão ganglionar é o factor de prognóstico mais importante para o risco de metastização⁸. É clássico subdividir a invasão ganglionar axilar em 3 tipos em função do número de gânglios atingidos: 1 a 3, 4 a 9 e superior a 9. A fiabilidade desta avaliação depende do número total de gânglios excisados⁹.

O grau histológico é um factor de prognóstico independente do tamanho histológico e do status dos gânglios axilares sendo um tumor de grau 3 de pior prognóstico¹⁰.

O valor dos receptores hormonais para prever a sensibilidade hormonal dos tumores já está bem estabelecido. No entanto, o seu valor prognóstico independente é controverso na literatura⁸. Os receptores de estrogénios estão associados à idade, à diferenciação, à ploidia e ao grau histológico. O seu valor prognóstico não foi confirmado em estudos multivariáveis e parece atenuar-se com o tempo¹¹. Alguns autores definem os receptores de estrogénios como marcadores da velocidade de crescimento tumoral, mais do que de risco metastático.

O *CerbB2* é um proto-oncogene que codifica um receptor transmembranar com actividade tirosinacina para um factor de crescimento epidérmico. A sua sobreexpressão por amplificação genética ocorre em 15 a 30% dos carcinomas da mama. A introdução do Trastuzumab abriu novas perspectivas na conduta terapêutica dos cancros da mama com *CerbB2* positivo. É considerado um factor preditivo para a resposta à quimioterapia adjuvante e hormonoterapia¹².

No nosso estudo estes factores de prognóstico clássicos permitiram identificar um grupo de bom prognóstico, com 5 factores de bom prognóstico, apresentando um pequeno tamanho histológico - pT≤1cm, ausência de invasão ganglionar - pN=0, grau histológico 1 ou 2, receptores de estrogénios positivos e *CerbB2* negativo tendo, este grupo, um comportamento clínico significativamente mais favorável que o grupo de risco intermédio com apenas 1 a 4 factores de

bom prognóstico. Do conjunto de 5 factores, obtivemos uma melhor sobrevivência livre de doença e uma melhor sobrevivência global nos tumores T2 de bom prognóstico com uma diferença estatística significativa para a sobrevivência livre de doença (p=0,006) e global (p=0,002).

No entanto, um terço das doentes pN negativo desenvolvem metástases à distância e cerca de um terço das doentes pN positivo permanecem livres de metástases à distância 10 anos após um tratamento local. No nosso estudo 67% das doentes pN positivo permaneceram livres de metástases à distância durante o período avaliado. Os tradicionais factores de prognóstico têm a capacidade de identificar um grupo de ± 30% das doentes que terão um desfecho ou muito favorável ou muito desfavorável. Para os restantes 70%, dos quais ± 30% desenvolverão metástases, novos factores de prognóstico serão necessários para ajudar a identificar grupos de baixo e alto risco, e assim identificar as doentes que melhor beneficiarão de tratamento sistémico¹³.

CONCLUSÃO

Na série estudada os tumores T2 classificados de bom prognóstico, segundo os 5 factores de prognóstico e preditivos clássicos, apresentam um comportamento clínico mais favorável com uma melhor sobrevivência livre de doença e uma melhor sobrevivência global que os tumores T2 de prognóstico intermédio com uma diferença estatística significativa. Estes resultados permitem confirmar a importância dos factores de prognóstico já estabelecidos; no entanto, a natureza heterogénea da metastização e a evolução imprevisível do cancro da mama tornam difícil não só definir uma cura mas, também, estabelecer factores de risco mais sensíveis para a ocorrência de metastização. Novos factores de risco são necessários para identificar as doentes de alto risco para o desenvolvimento de metástases, permitindo adaptar a cada doente o melhor tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U et al. Breast cancer, *N. Engl. J. Med.*, 327: 319-28, 390-98, 1992.
2. Espié M. Épidemiologie des lésions malignes du sein, *Encycl Méd Chir*

(Eds Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Gynécologie, 840-A-15, 2001.

3. Hellman S and Harris JR. Diseases of the breast (Eds J.R. Harris, M.E. Lippman, M. Morrow et C.K. Osborne). 407-23 (Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000).
 4. Travassoli FA and Devilee P (eds). World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. (IARC press, Lyon, 2003).
 5. Olivotto IA, Jackson JS, Mates D et al. Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma: a multivariate analysis, *Cancer*, 83: 948-55, 1998.
 6. Ohtake T, Abe R, Kimijima I et al. Intraductal extension of primary invasive breast carcinoma treated by breast conservative surgery, *Cancer*, 76: 32-45, 1995.
 7. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases, *Cancer*, 63: 181-87, 1989.
 8. Treilleux I and Brémont A. Prognostic des cancers du sein, *Encycl Méd Chir* (Eds Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). Gynécologie, 865-F-20, 2002.
 9. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update, *Cancer*, 52: 1551-57, 1983.
 10. Pinder SE, Murray S, Ellis IO et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy, *Cancer*, 83: 1529-39, 1998.
 11. Schmitt M, Thomssen C, Ulm K et al. Time-varying prognostic impact of tumor biological factors urokinase (uPA), PAI-1 and steroid hormone receptor status in primary breast cancer, *Br J Cancer*, 76: 306-08, 1997.
 12. Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ et al. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein, *Mol. Cell Proteomic*, 3: 379-98, 2004.
 13. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models, *Nat Rev Cancer*, 5: 591-602, 2005.
-