

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE MULHERES COM CARCINOMA MAMÁRIO DUCTAL INVASIVO SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE¹

CLINICAL CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH DUCTAL INVASIVE BREAST CARCINOMA SUBMITTED TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Nara Macedo Botelho BRITO², Paula Cíntia Machado SAMPAIO³, Aline Andreza Henderson de CASTRO⁴ e Maíra Rodrigues de OLIVEIRA⁵

RESUMO

Objetivo: analisar as características clínicas das pacientes com carcinoma mamário ductal invasivo, submetidas à quimioterapia neoadjuvante atendidas no Hospital Ofir Loyola (HOL). **Método:** realizado um estudo transversal no HOL, em 44 mulheres com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo mamário submetidas à quimioterapia neoadjuvante atendidas no setor de oncologia clínica entre agosto de 2003 e dezembro de 2005, através de levantamento de prontuários. As variáveis escolhidas para estudo foram: idade, tamanho tumoral, status linfonodal, estadiamento clínico, receptores hormonais e Her-2. **Resultados:** observou-se que a faixa etária de maior acometimento foi a de 40 a 49 anos com 31,8% das pacientes; 59,1% apresentaram tumores T4, 93,2% linfonodos positivos e 95,4% estágio clínico III; 38,6% tiveram positividade para receptores hormonais e apenas 6,8% para Her-2. **Conclusão:** a faixa etária mais acometida foi a de 40 a 49 anos e a maioria das pacientes apresentou doença localmente avançada, linfonodos positivos, e estadiamento clínico avançado, sem positividade para receptores hormonais e para a proteína Her-2.

DESCRITORES: Câncer de mama, carcinoma ductal, terapia neoadjuvante.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa um grave problema de saúde pública pela alta incidência, morbidade, mortalidade e pelo elevado custo no tratamento.¹ Seu surgimento está relacionado a fatores de risco bem definidos, tais como: atraso na idade da primeira gestação, nuliparidade, idade avançada, menarca precoce, reduzido número de gestações e tempo de amamentação, uso de anticoncepcionais, terapia de reposição hormonal, sedentarismo, obesidade, dieta, uso de álcool,^{1,2} além de predisposição genética como a mutação dos genes BRCA 1 e 2.³

Nos tumores mamários, os receptores de estrogênio (RE) e os de progesterona (RP) parecem ser importantes indicadores prognósticos. A positividade para ambos geralmente se correlaciona com um melhor prognóstico e uma melhor resposta à quimioterapia, com ou sem o uso de tamoxifeno.⁴ Entre outros desses indicadores estão a presença de linfonodo comprometido, tamanho do tumor e grau mas o comprometimento linfonodal é o mais forte preditor do desfecho.⁵

Um outro marcador que vem merecendo grande atenção, e que também se impõe na prática diária, é o oncogene c-erbB-2, que determina a

Recebido em 16.08.2007 – Aprovado em 12.12.2007

¹ Trabalho realizado no Hospital Ofir Loyola (HOL).

² Professora adjunto da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Doutora em Ginecologia e Obstetrícia.

³ Médica oncologista clínica e Coordenadora da residência médica em oncologia clínica no HOL.

⁴ Graduanda do Curso de Medicina da UEPA.

⁵ Graduanda do Curso de Medicina da UEPA.

produção da proteína Her-2. Estudos demonstram que tumores que apresentam expressão aumentada (alto nível) deste oncogene respondem muito mal ao tratamento quimioterápico, sugerindo que o mesmo estaria relacionado a um desconhecido mecanismo de resistência aos agentes quimioterápicos.⁶

Devido à importância dos fatores mencionados no manejo do câncer de mama, os autores objetivaram estudar as características clínicas das pacientes com carcinoma ductal.

OBJETIVO

Analisar as características clínicas das pacientes com carcinoma mamário ductal invasivo, submetidas à quimioterapia neoadjuvante atendidas no Hospital Ofir Loyola.

MÉTODO

Realizado um estudo transversal no HOL, autorizado pelo comitê de Ética em Pesquisa, em 44 mulheres com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo mamário submetidas à quimioterapia neoadjuvante e cadastradas no setor de oncologia clínica entre agosto de 2003 e dezembro de 2005. Nenhuma das pacientes incluídas no estudo apresentava metástase à distância no início do tratamento. Os dados foram obtidos mediante levantamento de prontuários no DAME (Divisão de Arquivo Médico e Estatística).

Foram reunidas informações relacionadas às características pré-tratamento das pacientes: idade, que foi dividida em mínima, máxima e média; tamanho tumoral (T2, T3, T4), comprometimento linfonodal (N0, N1, N2, N3) e estadiamento clínicos (IIB, IIIA, IIIB, IIIC), de acordo com a classificação TNM; e imunohistoquímica. Em relação à imunohistoquímica, os sujeitos do estudo foram considerados receptor hormonal positivo quando possuíam receptor de estrógeno, progesterona ou ambos positivos. O Her-2 (produto do oncogene c-erbB-2) foi considerado positivo quando apresentava escore +++ (superexpressão).

As informações coletadas foram inseridas no programa EPI-INFO, versão 6.04 para análise estatística dos mesmos. Para análise da significância utilizado-se o Teste Qui-Quadrado, com o nível de significância adotado de $\alpha = 0,05$ (5%), através do software BioEstat 4.0. As tabelas e gráficos foram construídos no Microsoft EXCEL 2000.

RESULTADOS

TABELA I – Faixa etária das mulheres com carcinoma ductal invasivo mamário submetidas à quimioterapia neoadjuvante atendidas no Hospital Ofir Loyola, agosto de 2003 a dezembro de 2005, em Belém – Pará

Faixa etária	Frequência	%
< 30	1	2,3%
30 – 39	9	20,5%
40 – 49	14	31,8%
50 – 59	13	29,5%
60 – 69	6	13,6%
≥ 70	1	2,3%
TOTAL	44	100,0%

FONTE: Prontuários

TABELA II – Tamanho tumoral, de acordo com a classificação TNM, das mulheres com carcinoma ductal invasivo mamário submetidas à quimioterapia neoadjuvante atendidas no Hospital Ofir Loyola, agosto de 2003 a dezembro de 2005, em Belém – Pará

Tamanho tumoral	Frequência	%
T2	3	6,8%
T3	15	34,1%
T4*	26	59,1%
TOTAL	44	100,0%

FONTE: Prontuários.

* $p < 0,05$ (Qui-Quadrado)

TABELA III – Status linfonodal, de acordo com classificação TNM, das mulheres com carcinoma ductal invasivo mamário submetidas à quimioterapia neoadjuvante atendidas no Hospital Ofir Loyola, agosto de 2003 a dezembro de 2005, em Belém – Pará

Status linfonodal	Frequência	%
T2	3	6,8%
N0	3	6,8%
N1*	21	47,7%
N2	14	31,8%
N3	6	13,7%
TOTAL	44	100,0%

FONTE: Prontuários.

* $p < 0,05$ (Qui-Quadrado)

TABELA IV – Estadiamento clínico, de acordo com a classificação TNM, das mulheres com carcinoma ductal invasivo mamário submetidas à quimioterapia neoadjuvante atendidas no Hospital Ofir Loyola, agosto de 2003 e dezembro de 2005, em Belém – Pará

Estadiamento clínico	Frequência	%
T2	3	6,8%
II B	2	4,6%
III A	13	29,5%
III B*	23	52,3%
III C	6	13,6%
TOTAL	44	100,0%

FONTE: Prontuários.

* $p < 0,05$ (Qui-Quadrado)

TABELA V – Status dos receptores hormonais das mulheres com carcinoma ductal invasivo mamário submetidas à quimioterapia neoadjuvante atendidas no Hospital Ofir Loyola, agosto de 2003 a dezembro de 2005, em Belém – Pará

Receptor hormonal	Frequência	%
Positivo RE	8	18,2%
RE + RP	9	20,4%
Negativo	22	50,0%
Inconclusivo	1	2,3%
Não realizou pesquisa	4	9,1%
TOTAL	44	100,0%

FONTE: Prontuários

TABELA VI – Status da proteína Her-2 nas mulheres com carcinoma ductal invasivo mamário submetidas à quimioterapia neoadjuvante atendidas no Hospital Ofir Loyola, agosto de 2003 a dezembro de 2005, em Belém – Pará

Her – 2	Frequência	%
Positivo	3	6,8%
Negativo	36	81,8%
Inconclusivo	1	2,3%
Não realizou pesquisa	4	9,1%
TOTAL	44	100,0%

FONTE: Prontuários

DISCUSSÃO

Alguns estudos demonstraram que a mulher jovem com carcinoma de mama apresenta um pior prognóstico em consequência de uma doença mais avançada no momento do diagnóstico ou devido a divergências na biologia tumoral.^{7,8} Em pacientes abaixo dos 35 anos de idade, a doença é incomum, conseqüentemente o diagnóstico necessita de um alto índice de suspeição clínica.^{7,9} Aproximadamente, apenas 4% de todos os casos diagnosticados de câncer de mama ocorrem nessa faixa etária.⁷ Acima desta faixa, a sua incidência cresce rápida e progressivamente, atingindo seu pico entre 45 e 55 anos.⁹ Neste estudo, observou-se que a faixa etária mais acometida foi a de 40 a 49 anos, seguida pela de 50 a 59 anos, correspondendo a esse pico de incidência da doença.

O tamanho tumoral é o fator prognóstico mais importante quando a axila é negativa, relacionado com menores índices de sobrevida e fator preditor de recorrência. Pacientes com carcinomas de até 1 cm têm melhor prognóstico, apresentando 86% de sobrevida sem evidência de neoplasia após 20 anos de seguimento e 96% de sobrevida, sem recidiva da doença, aos cinco anos de seguimento.¹⁰ Já pacientes com tumores maiores que 2 cm apresentam risco maior de recidiva e de metástase.^{9,10} Neste trabalho, uma porcentagem significativa das pacientes (59,1%)

eram T4, sendo que a maioria (93,2%) apresentou doença localmente avançada (T3 ou T4) ao diagnóstico. Isso porque a casuística incluiu mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante, cujo objetivo é promover redução tumoral para melhorar a ressecabilidade cirúrgica. Afonso-Afonso et al. (2002), em estudo com pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante, encontraram 91,42% de doença localmente avançada.¹¹ Moraes et al.¹² verificaram que 75,8% das pacientes, quando diagnosticadas, tinham o tumor maior que 2cm, o que significa diagnóstico em fase mais tardia da doença – estadiamento clínico II. Deve-se considerar que, muito provavelmente, uma das causas no retardo de diagnóstico é a falta de uma política consistente de controle da doença através do diagnóstico precoce pela mamografia de rastreamento.¹²

Outro fator importante para o prognóstico das pacientes com câncer de mama é o comprometimento linfonodal, que revela, além da metástase local, uma elevada probabilidade de metástase à distância, sendo, em geral, a terapêutica sistêmica indicada na tentativa de destruir metástases subclínicas. Existe, portanto, uma relação inversa entre o número de linfonodos acometidos e as taxas de sobrevida e recidiva local da doença.⁹ Neste estudo, 93,2% das pacientes apresentaram gânglios clinicamente acometidos, semelhante aos dados de Afonso-Afonso et al.¹¹, provavelmente, devido possuírem doença avançada no momento do diagnóstico, já que eram candidatas à quimioterapia primária.

Também, por esta razão, observou-se que 95,4% das pacientes apresentaram estágio III, sendo que uma porcentagem significativa, 52,3% eram IIIB. Contrariamente, em séries brasileiras mais recentes, observa-se uma tendência de redução do tamanho do tumor e o estágio clínico mais freqüente para o diagnóstico foi o II, com tumores entre dois e cinco centímetros, embora ainda sejam encontrados 30 a 40% dos diagnósticos em estágio III e 4 a 5% dos casos em IV (presença de metástases à distância).¹

Com relação à pesquisa de receptores hormonais, 38,6% apresentaram positividade, sendo importante mencionar que 11,4% não realizaram a pesquisa ou tiveram resultado inconclusivo. A maioria dos autores mostra que existe uma associação positiva entre a presença de RH e um prognóstico mais favorável, respondendo melhor à hormonioterapia.¹³ É largamente conhecida a correlação da condição RE negativa com baixa diferenciação tumoral, alta taxa de proliferação celular e outras características desfavoráveis ao prognóstico das pacientes com

câncer de mama.⁶ Entretanto, mulheres portadoras de carcinoma de mama com receptor hormonal negativo e indiferenciado, provavelmente, respondem melhor à quimioterapia, tanto na neoadjuvância, na adjuvância, como também na doença metastática.¹⁴

Além dos receptores hormonais, o Her-2 é outro marcador que tem sido investigado, por sua utilidade clínica. Sua superexpressão é determinada pela amplificação do gene c-erbB-2 e constitui um fator tanto preditivo de resistência à quimioterapia quanto prognóstico.¹⁵ Entre as pacientes estudadas, apenas 6,8% apresentaram superexpressão desta proteína. Na literatura, esta alteração ocorre em aproximadamente 15 a 25% dos cânceres de mama,¹⁶ diferindo do dado encontrado, possivelmente, pela pequena casuística.

O câncer de mama apresenta importante incidência na região norte, sendo o terceiro mais freqüente.¹⁷ O Hospital Ofir Loyola, centro de

referência em oncologia, recebe pacientes muitas vezes em estádios avançados, apesar do melhor esclarecimento da população acerca do diagnóstico precoce e maior difusão dos métodos de rastreamento. Assim, é de grande valia a realização de trabalhos que estudem as características que podem influenciar sobre o curso clínico, tratamento e prognóstico de pacientes com câncer de mama, como neste realizado.

CONCLUSÃO

As pacientes com carcinoma mamário ductal invasivo submetidas à quimioterapia neoadjuvante, cadastradas no Hospital Ofir Loyola entre agosto de 2003 e dezembro de 2005, possuíam de 40 a 49 anos ao diagnóstico, a maioria com doença localmente avançada, linfonodos positivos, estadiamento clínico avançado e sem positividade para receptores hormonais e para a proteína Her-2.

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH INVASIVE DUCTAL BREAST CARCINOMA SUBMITTED TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Nara Macedo Botelho BRITO, Paula Cíntia Machado SAMPAIO, Aline Andreza Henderson de CASTRO e Maíra Rodrigues de OLIVEIRA

Objective: to study the clinical characteristics of patients with invasive ductal breast carcinoma submitted to neoadjuvant chemotherapy attended at the Ofir Loyola Hospital (OLH). **Methods:** a retrospective study was realized in 44 patients with invasive ductal breast carcinoma, which were submitted to neoadjuvant chemotherapy and attended at the OLH clinical oncology service between august of 2003 and december of 2005, through prontuaries research. The datas analysed were: age, tumor size, nodes involvement, clinical stage, hormonal receptors and Her-2. **Results:** it was observed that 31,8% had 40 to 49 years; 59,1% had T4 tumors, 93,2% positive nodes and 95,4% III clinical stage; 38,6% had positive hormonal receptors and 6,8% Her-2. **Conclusion:** the patients had 40 to 49 years and the majority had local advanced disease, positive nodes, advanced clinical stages and without positivity for hormonal receptors and Her-2.

KEY WORDS: Breast cancer, ductal carcinoma, neoadjuvant therapy.

REFERÊNCIAS

1. PAULINELLI, RR; JÚNIOR, RF; CURADO, M.P; SOUZA, AA. A situação do câncer de mama em Goiás, no Brasil e no mundo: tendências atuais para a incidência e a mortalidade. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2003; 3(1):17-24.
2. PINHO, VFP. Perfil de Risco para Câncer de Mama em uma População-alvo do Programa Viva Mulher: um inquérito epidemiológico nas Unidades de Saúde da Família do município de Teresópolis/Rio de Janeiro. 2004. 97 F. *Tese* (Mestrado em Ciências na área de Saúde Pública). Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública.
3. AMENDOLA, LCB; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Rev Bras Cancerol.* 2005; 51(4):325-30.
4. PEREIRA, WMM. Mortalidade e sobrevida por câncer de mama, no estado Pará. 2001. 103 F. *Tese* (Mestrado Interinstitucional em Saúde Pública). Rio de Janeiro – Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública; Pará: Universidade Federal do Pará – Centro de Ciências da Saúde.

5. MENDONÇA, GAS; SILVA, AM; CAULA, WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2004; 20(5):1232-39.
6. ABREU, E; KOIFMAN, S. Significância prognóstica dos receptores hormonais e do c-erbB-2 no câncer da mama feminina. *Rev Bras Mastol*. 2002; 12(2):33-40.
7. CRIPPA, CG; HALLAL, ALC; DELLAGIUSTINA, AR; TRAEBERT, EE; GONDIN, G; PEREIRA, C. Perfil Clínico e Epidemiológico do Câncer de Mama em Mulheres Jovens. *Arq Catarinenses Med*. 2003; 32(3):50-8.
8. KROMAN, N; JENSEN, MB; WOHLFAHRT, J; MOURIDSEN, HT; ANDERSEN, PK; MELBYE, M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ*. 2000; 320:474-9.
9. PALMEIRA, HT; NAIDU, S; JUAÇABA, S; FERREIRA, MVP; RABENHORST, SHB. Características anatomopatológicas e dados epidemiológicos de pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento cirúrgico na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand. *Rev Bras Mastol*. 2002; 12(1):31-4.
10. RAMOS FILHO, AOA; CASTRO, TWN; RÊGO, MAV; ALVES, FO; ALMEIDA, LC; SOUSA, MV et al. Fatores preditivos de recidiva do carcinoma mamário axila-negativo. *Rev Bras Cancerol*. 2002; 48(4): 499-503.
11. AFONSO-AFONSO, F; FUENTES, N; LION, L. Quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama: experiencia del servicio de medicina oncológica del Instituto Oncológico "Luis Razetti". *Rev Venez Oncol.*, 2002; 14(3):159-63.
12. MORAES, AB; ZANINI, RR; TURCHIELLO, MS; RIBOLDI J; MEDEIROS LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2006; 22(10):2219-28.
13. EISENBERG, ALA; KOIFMAN, S. Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão de literatura). *Rev Bras Cancerol*. 2001; 47(4):377-88.
14. KUERER, HM; NEWMAN, LA; SMITH, TL; AMES, FC; HUNT, KK; DHINGRA, K et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999; 17(2):460-9.
15. ROJAS-ATENCIO, AE; VALBUENA, I; URDANETA, K; SOTO-QUINTANA, M; ÁLVAREZ-NAVA, F; GONZÁLEZ, L et al. Relación entre la amplificación del oncogén C-erbB-2 y parâmetros histológicos con sobrevida libre de enfermedad en pacientes com câncer de mama. *Rev Méd Chile*. 2005; 133:151-157.
16. PICCART-GEBHART, MJ; PROCTER, M; LEYLAND-JONES, B; GOLDBIRSCHE, A; UNTCH, M; SMITH, I et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(16):1659-72.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil em 2006. On line. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/versaofinal.pdf>. Acessado em: 07 de dezembro de 2006.

Endereços para correspondência

Nara Macedo Botelho Brito

End: Trav. Padre Eutíquio, 2264, apto. 1101 – Batista Campos; CEP: 66.033-000.

Tel: (91) 8854-8896

e-mail: narabrito@amazon.com.br