

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**APLICAÇÃO DO ÍNDICE PROGNÓSTICO DE NOTTINGHAM EM PACIENTES COM  
CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM UM HOSPITAL PÚBLICO**

**MIGUEL ANGELO SPINELLI VARELLA**

Orientador: Prof. Dr. James Freitas Fleck

Dissertação de Mestrado

2006

**V293a** Varella, Miguel Angelo Spinelli  
Aplicação do índice prognóstico de Nottingham em pacientes  
com câncer de mama atendidos em um hospital público/ Miguel  
Angelo Spinelli Varella – 2007.  
64 f. ; 30 cm.

Dissertação de Mestrado (Pós-graduação em Ciências  
Médicas) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto  
Alegre, 2006.

Orientação: Prof. Dr. James Freitas Fleck.

1.Ginecologia – Câncer de Mama – Prognóstico de Nottingham  
I.Título

CDU 618.19-006.6(043.3)

Catálogo elaborado por Izabel A. Merlo, CRB 10/329.

## AGRADECIMENTOS

- Ao Dr James Freitas Fleck pela confiança depositada em um aluno egresso há quase 20 anos da Universidade e pela oportunidade do aprendizado e da convivência fraterna.
- Ao meu pai Lauro Varella e minha mãe Maria Spinelli Varella (*in memoriam*) pelo afeto, e pelo exemplo de luta e perseverança nunca dissociados do equilíbrio no manejo com as situações e as pessoas.
- À minha esposa e colega Ivana Varella, misto de companheira e consultora, pois sem o seu apoio a jornada teria sido muito mais difícil.
- Às minhas filhas Alethea e Lívia que através do afeto e convívio diário recarregavam constantemente minha energia.
- Às mulheres com câncer de mama do Hospital Femina que me proporcionaram crescimento pessoal e profissional ao permitirem que eu fizesse parte de seu tratamento e de suas vidas.

## **DEDICATÓRIA**

*Dedico esta pesquisa aos  
colegas, funcionários e pacientes do Hospital  
Femina, onde tudo aconteceu.*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO GERAL.....</b>	<b>8</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>11</b>
2.1 Fatores preditivos e prognósticos.....	11
2.2 Tipo histológico.....	11
2.3 <i>Status</i> axilar.....	11
2.4 Tamanho tumoral.....	12
2.5 Grau histológico.....	12
2.6 Invasão linfovascular.....	13
2.7 Receptores hormonais.....	13
2.8 Proto-oncogenes e gens supressores.....	14
2.8.1 HER2neu ou C-erb-2.....	14
2.8.2 P53.....	15
2.9 Bcl2 e BAG1.....	16
2.10 Catepsina D, uPA e PAI1.....	16
2.11 Ploidia e fração de fase S.....	17
2.12 Índice mitótico e timidina.....	18
2.13 Ki67 e PCNA e BrdU.....	18
2.14 Filamentos citoplasmáticos do citoesqueleto.....	18
2.14.1 Vimetin.....	19
2.15 Proteínas transmembrana de adesão celular.....	19
2.15.1 Caderinas.....	19
2.15.2 Integrinas.....	19
2.16 Proteínas da matriz extra celular.....	20
2.16.1 Fibronectina.....	20
2.16.2 Tenascina.....	20
2.17 Fatores de crescimento.....	21
2.17.1 Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).....	21
2.17.2 Fator de crescimento transformador alfa (tgf $\alpha$ ).....	21
2.17.3 Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF).....	22
2.18 Idade da paciente no momento do diagnóstico e a afro descendência.....	22
2.19 Marcadores séricos.....	23
2.19.1 CA 15.3.....	23
2.20 Índice Prognóstico de Nottingham (IPN).....	24
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
3.1 Objetivo Geral.....	28
3.2 Objetivos Específicos.....	28
<b>4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>29</b>
<b>5 ARTIGO EM INGLÊS - APPLICATION OF THE NOTTINGHAM PROGNOSIS INDEX IN BREAST CANCER PATIENTS TREATED AT A PUBLIC HOSPITAL.....</b>	<b>34</b>
Abstract.....	35
Introduction.....	35
Material and Methods.....	36
Results.....	37
Discussion.....	39

Bibliography .....	43
<b>6 ARTIGO – APLICAÇÃO DO ÍNDICE PROGNÓSTICO DE NOTTINGHAM EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM UM HOSPITAL PÚBLICO.....</b>	<b>45</b>
Resumo.....	46
Introdução.....	47
Métodos.....	48
Resultados.....	49
Discussão.....	52
Bibliografia.....	56
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>58</b>
APÊNDICE A – Ficha de Coleta de Dados.....	59
APÊNDICE B – Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	63
APÊNDICE C – Termo de Compromisso para Utilização de Dados de Prontuários Médicos	64

## LISTA DE ABREVIATURAS

INCA	—	Instituto Nacional do Câncer do Brasil
BIRADS	—	<i>Breast Imaging Reporting And Data System</i>
LN	—	Linfonodos
CerbB2	—	Oncoproteína – proto-oncogen (marcador tumoral)
Catepsina D	—	Protease (marcador tumoral)
MiB1	—	Anticorpo monoclonal (marcador tumoral)
PCNA	—	Antígeno nuclear (marcador tumoral)
P53	—	Gen supressor (marcador tumoral)
RR	—	Risco Relativo
RH	—	Receptores Hormonais
NSABP	—	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
Her2neu	—	Oncoproteína (marcador tumoral)
FISH	—	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
G1	—	Fase do ciclo celular
TNM	—	Tumor, Nódulos axilares, Metástase à distância
BCI2	—	Proteína inibidora da apoptose (marcador tumoral)
BAG1	—	Proteína inibidora da apoptose (marcador tumoral)
uPA	—	Protease (marcador tumoral)
PAI1	—	Protease (marcador tumoral)
DNA	—	Ácido desoxirribonucléico
Fase S	—	Fase de síntese do ciclo celular
Ki67	—	Anticorpo monoclonal (marcador tumoral)
BrdU	—	<i>Bromodeoxiuridina labeling index</i> (marcador tumoral)
EGFR	—	<i>Epidermal Growth factor receptor</i>

tgfa	—	<i>Transforming growth factor</i>
VEGF	—	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
CD34	—	Anticorpo monoclonal (marcador tumoral)
IPN	—	Índice Prognóstico de Nottingham
I	—	Índice
BCSS	—	<i>Breast Cancer Severity Scale</i>
CA15.3	—	Anticorpo monoclonal
SPSS	—	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
FAC	—	5 Fluoracil, Adriamicina e Ciclofosfamida
IC 95%	—	Intervalo de Confiança de 95%
T3	—	Tumor de mama maior do que 5 cm
T4	—	Tumor de mama com invasão de pele ou parede torácica

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

O câncer de mama tem sido preocupação de autoridades de saúde pública no mundo todo, sendo responsável por mais de um milhão de casos a cada ano (1). Em países desenvolvidos como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Holanda, Dinamarca e Noruega, embora a incidência continue crescente parece haver uma tendência à diminuição da mortalidade devido ao rastreamento mamográfico e aos avanços da terapia sistêmica. Apesar destas mais recentes estatísticas apontarem para uma diminuição da mortalidade, ainda nos Estados Unidos uma a cada oito mulheres irá desenvolver câncer de mama ao longo de sua vida, resultando em 44.000 mortes anualmente (2). No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para o ano de 2006, em torno de 48.930 novos casos da doença, sendo o Rio Grande do Sul o segundo estado em número de casos, com aproximadamente 4.960 casos incidentes (3). Infelizmente no Brasil o diagnóstico muitas vezes é feito em estágios avançados da doença (4).

Através de pesquisas se conseguiu algum progresso principalmente na diminuição da radicalidade dos procedimentos cirúrgicos e melhora dos resultados estéticos (5). Além disso, mesmo em procedimentos radicais alguns autores têm demonstrado ser possível utilizar técnicas de preservação de maior quantidade de pele da mama usando técnicas de reconstrução imediata, sem comprometer o resultado oncológico da cirurgia (6).

A mamografia de alta resolução quando realizada anualmente após os 50 anos de idade atinge um grau de sensibilidade para diagnóstico de câncer de mama que varia de 71% a 96%. Infelizmente esta sensibilidade pode não passar de 33% para pacientes abaixo dos 40 anos, especialmente quando possuem mamas densas. Nestes casos, o uso da ecografia, e mais recentemente da ressonância nuclear magnética poderiam diminuir as taxas de falsos negativos (7).

As biópsias diagnósticas percutâneas (*core biopsy* e mamotomia) e cirúrgicas orientadas por fio metálico guia podem fazer o diagnóstico cada vez mais precoce de lesões não palpáveis associadas ao câncer de mama.

Na tentativa de padronizar resultados e de correlacionar os achados mamográficos com seu respectivo risco de câncer, em 1993 o *American College of Radiology* aprovou o *Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)* que é um sistema dividido em categorias de zero a cinco. Muitos autores relacionam estes achados com a histologia da lesão sendo que Giannotti e cols. encontraram 100% de lesões benignas para a categoria 2, 98,8% de lesões benignas na categoria 3 e 97,2% de lesões malignas na categoria 5 (8).

Mais recentemente, foi introduzida no arsenal diagnóstico-terapêutico a técnica da biópsia do linfonodo sentinela para pacientes com câncer de mama em fases iniciais e axila clinicamente negativa. Esta técnica tem o poder de detectar com segurança em 98% das vezes a negatividade da axila, quando o linfonodo sentinela ressecado for negativo. Isto diminui muito os riscos cirúrgicos e as seqüelas indesejáveis de um esvaziamento axilar radical (9). Estas tentativas poderiam influenciar favoravelmente nos índices de sobrevida global e doença livre de progressão (10,11).

Ainda baseados na possibilidade da realização de diagnósticos muito precoces, alguns autores falam das novas perspectivas minimamente invasivas no tratamento cirúrgico de pequenas lesões, com o uso de excisão estereotáxica, criocirurgia, ablação a laser e ablação por radiofrequência para a retirada ou destruição de lesões iniciais e não palpáveis. Embora ainda em fase de experimento, seus resultados são promissores (12).

Ao longo dos anos destacaram-se alguns fatores prognósticos como o *status* axilar, o tamanho do tumor e o grau histológico. Estes têm sido usados para prever risco de metástases e recidiva, porém mesmo quando a axila é negativa, em torno de 30% das pacientes apresentam recidiva da neoplasia no período de 10 anos (13).

Atualmente muito se têm pesquisado na busca de fatores prognósticos de câncer de mama que possam auxiliar na decisão terapêutica adequada visando uma melhora nos resultados obtidos, porém os fatores anatomoclínicos parecem que ainda ocupam lugar de destaque, principalmente nos países em desenvolvimento.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Fatores preditivos e prognósticos**

São considerados fatores preditivos os marcadores que indicam o grau de resposta de um tumor a determinado tratamento.

Já os fatores prognósticos são definidos como marcadores que estão associados à sobrevida global ou a sobrevida livre de doença. Isto é, um indicador de como será o curso clínico de determinada paciente. Atualmente sua maior importância é na identificação de pacientes que se beneficiariam da terapia adjuvante sistêmica (14).

### **2.2 Tipo histológico**

Os tipos histológicos que se relacionam com o melhor prognóstico são os tipos especiais de carcinoma ductal, como o tubular, o papilífero, o medular e o mucinoso. Estes tipos constituem menos de 10% dos carcinomas de mama. O carcinoma *in situ* destaca-se pelo seu excelente prognóstico e taxa de cura de 98%.

### **2.3 Status axilar**

É o mais importante fator para a recorrência de doença e para a morte. Além da positividade o número de linfonodos (LN) acometidos também muda o prognóstico. A sobrevida em 10 anos é relacionada com a quantidade de linfonodos acometidos. Quando a axila for negativa, a sobrevida em 10 anos atinge 75%. Se houver comprometimento de 1 a 3 linfonodos, a sobrevida cai para 63%, diminuindo para 42% se o número de linfonodos comprometidos for de 4 a 9. Quando houver mais de 10 linfonodos com metástases a sobrevida não ultrapassa 20%.

A importância do status axilar é que as paciente com LN positivos se beneficiam do tratamento adjuvante sistêmico, não estando bem claro quanto às pacientes com axila negativa. As micrometástases (< 2mm) não têm uma definição clara, parecendo não haver diferença na sobrevida global comparado às pacientes sem comprometimento axilar.

Em um estudo caso-controle com 306 pacientes portadoras de carcinomas ductais infiltrantes, Eisenberg e cols. estudando variáveis relacionadas às pacientes e ao tumor, através de análise multivariável encontraram associação entre tamanho do tumor, pleomorfismo nuclear e invasão vascular/linfática com metástase para linfonodos axilares. Além disso, encontraram diferença estatisticamente significativa entre a presença dos oncomarcadores CerbB2, catepsina D, MIB1, PCNA e P53 e metástases em linfonodos axilares (4).

## **2.4 Tamanho tumoral**

Quanto maior o tamanho tumoral, maior o risco de comprometimento linfonodal, recorrência de doença e morte. Na ausência de comprometimento axilar o tamanho do tumor passa a ser o principal preditor de recidiva. Em uma análise de 297 pacientes com câncer de mama e axila negativa Nikolic-Vukosauljevic e cols. do Instituto de Oncologia e Radiologia de Belgrado - Iugoslávia, encontraram que o tamanho do tumor tinha um risco relativo de 2,09 para recidiva, superando o obtido com o grau histológico (RR=2,03) e a idade (RR=0,97) (15).

Os tumores de menor tamanho estão invariavelmente relacionados a um melhor prognóstico tanto para a sobrevida global quanto para doença livre de progressão (16).

## **2.5 Grau histológico**

Pela classificação de Bloom-Scarff-Richardson, modificada pelo grupo de Nottingham, os tumores são definidos como grau 1, 2 e 3. Estes autores propuseram usar o grau de formação tubular, glandulares ou papilares, o número de mitoses e o pleomorfismo nuclear para classificação dos tumores. Há uma tendência de pior prognóstico para as pacientes com tumores de grau 3. Estas pacientes apresentam um risco relativo de 4,4 para diminuição do intervalo livre de doença quando comparadas às pacientes com tumores de grau 1. O grau histológico tende a aumentar com o tamanho tumoral com importante influência negativa no prognóstico (14).

## **2.6 Invasão linfovascular**

A invasão linfovascular peritumoral está associada à metástases para linfonodos axilares e pior prognóstico. Em 2005, Ying Cao e cols. avaliando 234 pacientes com câncer de mama invasor nas quais foi realizada biópsia do linfonodo sentinela, encontrou que aquelas pacientes com invasão linfovascular peritumoral apresentaram 9,8 vezes o risco de apresentar metástase no linfonodo sentinela quando comparadas com as pacientes sem invasão linfovascular (17).

## **2.7 Receptores hormonais**

Os receptores de estrogênio e progesterona são fatores preditivos de resposta ao tratamento hormonal, mas também têm sido considerados como fatores prognósticos, sendo que as pacientes que apresentam receptores hormonais (RH) positivos teriam melhor curso clínico da doença. Alguns autores questionam sua importância prognóstica, pois quando os RH foram avaliados, com modelo multivariável, com outros fatores prognósticos e por longos seguimentos não houve efeito independente (18).

Os receptores hormonais podem ser medidos por métodos bioquímicos ou imunohistoquímica, sendo que esta permite análises retrospectivas de material armazenado em blocos de parafina. Swain chama atenção para a alta porcentagem de pacientes com receptores de estrogênio negativos no grupo de mulheres pré-menopausa e lembra que a taxa de falsos-negativos com a técnica da imunohistoquímica é de 15 a 20% devido a falhas técnicas. Isto explicaria a fração dos 10% de pacientes com receptores de estrogênio negativos que respondem à manipulação hormonal (19).

Em uma atualização dos dados do protocolo de pesquisa NSABP – P1, Fisher e cols. encontraram em uma população de 13.388 pacientes com alto risco para desenvolver câncer de mama uma incidência da doença de 24,8/1.000 mulheres, após sete anos de uso de tamoxifen em comparação com o grupo placebo que atingiu 42,5/1.000 mulheres (20). Outros autores questionam o uso quimiopreventivo do tamoxifen em pacientes consideradas de alto risco para câncer de mama devido a efeitos indesejáveis como carcinoma endometrial e eventos tromboembólicos (21).

## **2.8 Proto-oncogenes e gens supressores**

### **2.8.1 HER2neu ou C-erb-2**

A sua superexpressão é encontrada em torno de 25% dos casos e está relacionada com pior prognóstico. Her2neu, também conhecido como C-erb-2, é um gene localizado no cromossoma 17q21 que codifica uma proteína transmembrana com atividade tirosinoquinase similar ao fator de crescimento epidérmico. Alguns autores têm encontrado associação entre Her2neu, grau de diferenciação nuclear e pior prognóstico (22). Outros têm relacionado Her2neu e tumores com receptores hormonais negativos (23). Até o momento as pesquisas têm tido dificuldades em determinar associação de

prognóstico de Her2neu no grupo de pacientes com axila negativa, levando alguns grupos de pesquisadores a buscarem a construção de índices com associação de mais de um fator prognóstico. Pinto e cols. estudaram 306 pacientes com câncer de mama, associando C-erb-2, fração de fase S e ploidia celular identificando pacientes com mau prognóstico entre àquelas com receptores hormonais positivos. Já no grupo de pacientes com comprometimento axilar, a análise multivariável mostrou significância estatística na relação entre Her2neu e número de linfonodos positivos tendendo a ter menor sobrevida livre de progressão e sobrevida global as pacientes com maior número de linfonodos comprometidos (24). Além disso, pacientes que recidivaram e tinham Her2neu positivo tenderam à doença metastática mais grave principalmente em fígado e pulmão (25). Alguns autores evidenciam resistência ao tratamento com tamoxifen no grupo de pacientes com receptores de estrogênio positivo e Her2neu positivo (26).

Birner e cols. sugerem que, devido à variabilidade no resultado da dosagem do Her2neu realizada pela técnica de imunohistoquímica (0, +, ++, +++), resultados positivos devem ser confirmados pela técnica de hibridização *in situ* (FISH ou Herceptest) (27).

### 2.8.2 P53

A proteína P53 é o defeito genético mais detectado em cânceres humanos. Por ter o P53 selvagem a função de reparação do genoma alterado, quando mutado perde esta característica conferindo pior prognóstico (28). O P53 selvagem parece inibir a progressão de células da fase G1 para S no ciclo celular com função de supressão tumoral. Shao e cols. encontraram que a expressão de P53 por imunohistoquímica no tumor e no plasma foi um fator prognóstico independente com relação à sobrevida livre de progressão e sobrevida global, e ainda, que 59% dos pacientes com recidiva e ou metástases apresentavam P53 mutada (29).

Em um estudo caso-controle, partindo de 21 casos de câncer de mama invasor (T1N0M0) com recidiva e 45 controles, Kronqvist e cols. concluíram que a forte imunorreatividade para a proteína P53 estava associada a um prognóstico desfavorável (OR=1,4; IC95%: 1,09 – 1,97; P=0,003) (30).

## **2.9 Bcl2 e BAG1**

Estes fatores pertencem a uma família de proteínas multifuncionais que contém promotores e inibidores da apoptose. A Bcl2 é expressada em 80% dos cânceres de mama e se relaciona com a expressão de receptores de estrogênio e progesterona positivos. A positividade de Bcl2 com ação antiapoptótica, surpreendentemente confere melhor prognóstico para as pacientes (31).

A BAG1, descoberta mais recentemente, também tem ação de bloqueio da apoptose e quando positiva está associada com aumento da sobrevida livre de progressão e sobrevida global nas pacientes com câncer de mama nos estágios I e II e axila negativa. Turner e cols. avaliaram 122 pacientes com câncer de mama invasor e encontraram 79 pacientes com imunohistoquímica fortemente reativa para BAG1. Estas pacientes tiveram sobrevida global de 79% quando comparada com 34% de sobrevida nos casos de imunorreatividade fraca para BAG1 (P<0,01) (32).

## **2.10 Catepsina D, uPA e PAI1**

São proteases sintetizadas por tecidos normais que podem ser expressas por alguns cânceres de mama. São encontrados valores altos em aproximadamente um terço dos tumores de mama e tendem a ter níveis mais altos em tumores com linfonodos axilares positivos. Embora ainda haja muita controvérsia, Harbeck e cols. encontraram

num grupo de 276 pacientes com *follow up* médio de 109 meses, que o grupo de pacientes linfonodos negativos com altos níveis de proteases tiveram uma pior sobrevida em 5 anos (33). Este mesmo grupo, estudando uma amostra de 269 pacientes com câncer de mama e axila negativa encontrou um risco relativo de recidiva em 60 meses de 4.8 quando tanto o ativador de plasminogênio tipo uroquinase (uPA) quanto o inibidor da ativação de plasminogênio (PAI-1) eram positivos, concluindo que estes marcadores poderiam ser usados na individualização da terapêutica adjuvante das pacientes axila negativa (34).

### **2.11 Ploidia e fração de fase S**

A citometria de fluxo pode medir o conteúdo de DNA das células, determinando em que fase do ciclo encontra-se a célula e pode definir também a ploidia desta. A aneuploidia tende a estar associada a um tamanho tumoral e a um grau histológico maiores e a alta fração de fase S a um risco aumentado de recorrência e morte. Aumento do conteúdo de DNA e aumento da proliferação medida pela fração de fase S mostrou relação com recidiva, sobrevida e ainda pode ser um marcador de resposta à quimioterapia e à endocrinoterapia (35).

## **2.12 Índice mitótico e timidina**

Medem a capacidade de proliferação celular. O índice mitótico é medido como número de mitoses por número de campos microscópicos e o índice de Timidina mede diretamente a quantidade de células na fase S do ciclo. Ambos em altas taxas estão associados a mau prognóstico. Em um estudo com 631 pacientes com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos, Meyer e cols. Avaliaram tanto o índice proliferativo quanto o índice de Timidina, encontrando resultados que sugerem serem estes índices superiores ao grau histológico para predizer pacientes com mau prognóstico (36).

## **2.13 Ki67 e PCNA e BrdU**

O Ki67 é um anticorpo monoclonal que identifica antígenos em núcleos de células em fase proliferativa. Mede a capacidade proliferativa do tumor. Altas taxas estão associadas a pobre diferenciação histológica e metástases em linfonodos axilares. Alguns estudos têm mostrado associação entre Ki67 positivo e diminuição do intervalo de doença livre de progressão e sobrevida global, sugerindo ser um fator prognóstico independente (37). O PCNA é uma proteína nuclear não histônica envolvida na síntese de DNA. Tanto o Ki67 quanto o PCNA são medidos por imunohistoquímica e têm vantagens sobre a contagem do número de figuras de mitose por campo microscópico, que às vezes é subjetiva (28).

O BrdU é um índice proliferativo análogo à timidina e é incorporado ao DNA na fase S. Os resultados são comparados àqueles do índice de Timidina e ainda são conflitantes na literatura.

## **2.14 Filamentos citoplasmáticos do citoesqueleto**

### 2.14.1 Vimetin

É um importante componente do citoesqueleto interno da célula. Embora tenha sido descrito para tumores mesenquimais o componente metaplásico do carcinoma de mama pode apresentá-lo. Vimetin tem sido detectado em 17% dos tumores de mama e está relacionado com alta taxa de proliferação celular, sendo associado com pior prognóstico em pacientes com axila negativa (38).

## 2.15 Proteínas transmembrana de adesão celular

A diminuição na expressão das moléculas de adesão celular tem sido relacionada com a dissociação e o aumento da invasividade das células do carcinoma.

### 2.15.1 Caderinas

Em uma análise de 120 carcinomas de mama a E-Caderina (caderina de células epiteliais) estava ausente ou diminuída em 53% dos casos, tendo uma forte correlação com carcinomas indiferenciados; com metástases axilares e à distância. Além disso, mostraram associação positiva com receptor do fator de crescimento epidérmico (39).

Em 2005, Nagi e cols. publicaram os resultados de um estudo onde analisaram 114 tumores de mama e encontraram associação da diminuição tanto da E-Caderina quanto da N-Caderina com doença metastática, sendo esta mais evidente no grupo de pacientes com carcinomas invasivos tipo papilares (40).

### 2.15.2 Integrinas

São moléculas que ligam célula à célula e célula ao estroma. A marcada diminuição ou ausência de integrinas está relacionada com tumores indiferenciados. Estudos mostraram que a diminuição de integrina está associada ao efeito do gen Her2neu mutado (41), e outros com comprometimento axilar (42).

## **2.16 Proteínas da matriz extra celular**

### **2.16.1 Fibronectina**

É uma glicoproteína de alto peso molecular que influencia o crescimento, motilidade e diferenciação das células. Foram identificadas em abundância no tecido de granulação e em câncer de mama. Em câncer de mama a densa formação de fibronectina ao redor do tumor tem sido chamada de reação desmoblástica. Parece que a presença de fibronectina ao redor do tumor confere proteção contra doença metastática (43).

### **2.16.2 Tenascina**

A sua expressão está aumentada em carcinoma de mama, o que sugere que as células deste tumor induzem a síntese de tenascina por fibroblastos e miofibroblastos.

Alguns autores correlacionam a presença de tenascina ao redor do tumor com melhor prognóstico (44).

## 2.17 Fatores de crescimento

Alguns fatores de crescimento e receptores de fatores de crescimento são codificados por oncogenes que podem causar expressão alterada e influenciar o crescimento das células tumorais.

### 2.17.1 Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)

É uma glicoproteína transmembrana que é membro da família dos receptores de crescimento da tirosinoquinase. O EGFR Está presente em carcinomas mamários humanos e é detectado em altos níveis em associação com receptores de estrogênio e progesterona positivos. A expressão de EGFR é inversa ao *status* dos receptores de estrogênio e progesterona, e tumores EGFR positivos são relatados serem relativamente não responsivos ao Tamoxifen (45) . Os relatos da frequência da positividade do EGFR são muito variáveis com uma média de 45%.

### 2.17.2 Fator de crescimento transformador alfa ( $\text{tgf}\alpha$ )

A imunoreatividade para  $\text{TGF}\alpha$  tem sido detectada nas células do estroma peritumoral de carcinomas de mama, sendo muito mais freqüente em pacientes com linfonodos axilares positivos que desenvolveram recidiva. Recentemente Valabrega e cols. sugerem que a resistência ao tratamento com o anticorpo monoclonal Trastuzumab em pacientes Her2neu positivas estaria associado ao aumento da expressão de  $\text{TGF}\alpha$  (46).

### 2.17.3 Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)

A angiogênese é estimulada por vários peptídios que induzem proliferação de células e é um fator essencial para o crescimento do tumor e desenvolvimento de metástases. O VEGF tem importantes efeitos nas células do endotélio vascular, sendo o mais mitogênico dos fatores. Também aumenta a permeabilidade vascular, altera a troca iônica, a proliferação e migração celular, bem como a liberação de proteínas envolvidas na invasão tumoral. Linderholm e cols. estudando 362 pacientes com câncer de mama e linfonodos axilares positivos, encontraram que a positividade de VEGF em análise multivariada mostrou ser independente preditor de positividade dos linfonodos axilares (RR=2,58), receptores hormonais negativos (RR=5,19) e sobrevida global (RR=1,82) (47).

Em recente publicação Guerreiro da Silva e cols. avaliaram 62 pacientes submetidas a tratamento cirúrgico por câncer de mama invasivo pesquisando as expressões dos marcadores angiogênicos CD34 e VEGF para correlação com metástases axilares, não encontrando correlação estatisticamente significativa (48).

## 2.18 Idade da paciente no momento do diagnóstico e a afro descendência

Alguns autores, através de estudos retrospectivos observacionais chamam a atenção para o perfil mais agressivo de tumores de mama em pacientes mais jovens. Em uma série de 2879 pacientes com câncer de mama, Kollias e cols. estudaram um subgrupo de 120 pacientes com idade abaixo de 35 anos, comparando com outros dois subgrupos de idade mais avançada. Estes autores encontraram mais freqüentemente nestas pacientes tumores com alto grau histológico e invasão linfovascular e quando aplicavam nestas pacientes o índice prognóstico de Nottingham a grande maioria ficava no grupo de mau prognóstico. Porém, em posterior análise multivariável, com regressão

de Cox, o fator de risco idade não manteve sua independência (49).

Em uma série de 5.751 pacientes com câncer de mama invasor, Woods e cols encontraram 632 mulheres afro-americanas e 5.119 caucasianas. Nesta série as pacientes afro-americanas tiveram menor média de idade ao diagnóstico, menopausa mais precoce, menor frequência de história familiar de câncer de mama e de positividade para RH. Os autores concluíram que pacientes afro-americanas têm 1,5 vezes o risco de apresentar diagnóstico da doença em estágio avançado quando comparadas à população de pacientes caucasianas (50).

## **2.19 Marcadores séricos**

### **2.19.1 CA 15.3**

Há alguns anos o aumento sérico da oncoproteína CA15.3 vem sendo relacionado com câncer de mama. A dificuldade dos pesquisadores tem sido seu ponto de corte e a sua real aplicabilidade no manejo de pacientes com câncer de mama. Em uma recente publicação, com base em um estudo prospectivo em que foi feita a dosagem pré-operatória do CA15.3 em 600 pacientes com diagnóstico histológico confirmado de câncer de mama, foram estratificadas àquelas pacientes cuja dosagem era maior do que 30 unidades/Litro. Estas pacientes tiveram pior evolução clínica após acompanhamento por um período de 6,27 anos. Este efeito se manteve após análise multivariável, permanecendo como fator prognóstico independente de outros (51).

## 2.20 Índice Prognóstico de Nottingham (IPN)

Em 1982, Haybittle e cols. publicaram um estudo de análise retrospectiva sobre a aplicação de um índice prognóstico em pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital da cidade de Nottingham e no Instituto Tenovus de Cardiff, Reino Unido. Após análise multivariável, por regressão de Cox, para avaliar associação de fatores prognósticos com recidiva e morte, somente três variáveis mantiveram efeito independente: o *status* axilar, o tamanho do tumor e grau histológico. Partindo destes dados propuseram a construção de um índice prognóstico usando somente estes fatores (52).

Em 1987, Todd e cols. do grupo de Nottingham publicaram um estudo de confirmação do Índice Prognóstico, definindo o Índice (53):

$$I = 0,2 \times \text{Tamanho tumoral} + \text{Estágio} + \text{Grau}$$

O tamanho tumoral é medido em centímetros. O estágio é dividido em A,B e C, considerando:

A=1- LN negativos

B=2- LN positivos no primeiro nível

C=3- LN positivos no ápice axilar ou mamária interna.

Outros autores fizeram adaptações na pontuação atribuída ao status axilar, devido à dificuldade e grande variabilidade para a obtenção da informação relativa ao nível axilar comprometido. Como o que separa anatômica e conceitualmente os três níveis axilares é o músculo peitoral menor, e este não é retirado conjuntamente na cirurgia, se o cirurgião não marcar os diferentes níveis na peça cirúrgica, fica muito difícil para o patologista

definir o nível axilar com precisão. Como há uma relação bem próxima entre o nível e o número de LN afetados, alguns autores (54) propuseram a seguinte modificação no IPN original, com a qual seguiremos em nossa pesquisa:

1. LN axilares negativos
2. < 50% LN positivos
3.  $\geq 50\%$  LN positivos

A avaliação do grau é feita pela classificação de grau histológico (Scarff- Bloom e Richardson) que quantifica a atipia nuclear e porcentagem de formação tubular/glandular encontradas por campos de grande aumento, definindo assim, grau 1, 2 e 3. A principal crítica feita ao longo dos anos a esta classificação é que ela pode ser subjetiva e dependente do observador. Baseado nisto, Elston e Ellis propuseram um protocolo mais rigoroso para aumentar o índice de concordância entre observadores diferentes quando se usa a classificação de Scarff-Bloom e Richardson (55).

Os autores de Nottingham embasados nestes três fatores prognósticos definiram três categorias de pacientes com prognósticos diferentes:

- |           |                     |
|-----------|---------------------|
| Bom:      | $IPN \leq 3,4$      |
| Moderado: | $IPN > 3,4$ a $5,4$ |
| Pobre:    | $IPN \geq 5,4$      |

Em 1992, Galea e cols. do mesmo grupo de pesquisadores da cidade de Nottingham publicaram um estudo prospectivo de 320 pacientes com o objetivo de validar o estudo retrospectivo anterior. Estes confirmaram, após a aplicação do Índice, três subgrupos de pacientes: bom prognóstico (29% dos pacientes), moderado prognóstico (54% dos pacientes), e pobre prognóstico (17% dos pacientes), com sobrevida em 15 anos de 80%, 42% e 13%, respectivamente. Após comparação dos resultados dos dois estudos as curvas de sobrevida foram muito semelhantes, validando a importância dos três fatores prognósticos apontados pelo estudo retrospectivo feito dez anos antes (56).

Alguns pesquisadores de fatores prognósticos em câncer de mama têm sugerido que embora existam atualmente inúmeras novas proteínas associadas a evolução clínica da doença, no estado atual de nosso conhecimento, as variáveis anatomoclínicas (comprometimento axilar, tamanho do tumor e grau histológico), ainda superam os marcadores tumorais como fatores prognósticos (57).

Em 2003, Jimenez-Lee e cols. publicaram a construção de um novo índice prognóstico chamado: *Breast Cancer Severity Scale (BCSS)* que utiliza as variáveis diâmetro do tumor, número de linfonodos axilares positivos e *status* de receptores hormonais. Os autores aplicaram o índice em 417 pacientes, tendo encontrado uma forte correlação do índice com a evolução clínica da doença. Aquelas pacientes com índice abaixo de 7 tiveram um bom prognóstico com sobrevida em 5 anos de 92%, enquanto às com índice acima de 7 tiveram mau prognóstico atingindo sobrevida em 5 anos de 44% (58).

Ainda na tentativa de correlacionar índices prognósticos com a evolução clínica da doença, Sidoni e cols. aplicaram numa população de 82 pacientes tratadas por câncer de mama no período de 1987 a 1990, na unidade de pesquisa de câncer da Universidade de Perugia (Itália), o Índice Prognóstico de Nottingham e o de Adelaide que usa as variáveis tamanho tumoral, receptores de estrogênio e cinética celular. Comparou cada índice com a evolução clínica da doença e concluiu que o Índice Prognóstico de Nottingham mostrou-se superior ao Adelaide, predizendo com maior exatidão as pacientes de risco com relação ao intervalo livre de progressão e sobrevida global (59).

Anderson fez uma crítica aos tradicionais índices prognósticos numéricos, entre eles o IPN, por entender que nos países desenvolvidos o diagnóstico cada vez mais vem sendo feito por *screening* mamográfico implicando em tumores cada vez menores. Como estes índices foram idealizados há mais de vinte anos, e portanto em outra realidade, deveria haver uma readaptação para a atualidade (60).



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Conhecer as características da população de pacientes com câncer de mama, encaminhadas da rede básica de assistência, quando tratadas em um hospital público terciário.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

Aplicar o Índice Prognóstico de Nottingham na população de pacientes com câncer de mama invasor.

Avaliar possível associação entre o Índice Prognóstico de Nottingham e a recidiva da doença.

#### 4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Aapro MS. Adjuvant Therapy of Primary Breast Câncer: A Review of Key Findings from the 7<sup>th</sup> International conference, St Gallen, February 2001. *Oncologist* 2001; 6:376-85.
2. Mendonça GAS, Silva AM, Caula WM. Características Tumorais e Sobrevida de Cinco Anos em Pacientes com Câncer de mama Admitidas no Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2004; 20(5):1232-9.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil. 2006. Disponível em: URL: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2006/tabelaestados.asp>. Acesso em 15/09/2006.
4. Eisenberg ALA, Koifman S, Rezende LMMC. Predictive factors to lymph node involvement on breast cancer. *Rev Bras Cancerol*. 2001;47(4):389-96.
5. Spina LAR, Marana HRC, Andrade JM, Carrara HA, Mathes ACS, Bighetti S. Análise dos Resultados Estéticos da Cirurgia Conservadora para Câncer de Mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2000; 22 (2):79-87.
6. Chagpar AA. Skin-Sparing and Nipple-Sparing Mastectomy: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Considerations. *Am Surg*. 2004; 70(5):425-32.
7. Mincey BA, Perez EA. Advances in screening, diagnosis, and treatment of breast cancer. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004; 79(6): 810-6.
8. Giannotti IA, Giannotti Filho O, Scalzaretto AP, Visentainer M, Elias S. Correlação entre diagnóstico por imagem e histologia de lesões não palpáveis de mama. *Rev Bras Cancerol*. 2003; 49(1): 87-90.
9. Tuttle TM. Technical Advances in Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer. *Am Surg*. 2004; 70(5):407-13.
10. Clímaco FMS, Tourinho EK, Reis AFF, Fabrício MIM, Maia MFR, Balen JL, Soares MCG. Biópsia Percutânea Estereotáxica no Diagnóstico das Lesões Mamárias Subclínicas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1999; 21(2): 69-76.
11. Clímaco FMS, Reis FFR, Fabrício MIM, Maia MFR, Tourinho EK. A Mamografia como Método de Rastreamento do Câncer de Mama. *GO Atual*. 1998; 11-12: 39-42.
12. Ricci MD, Pinotti M, Giribela AHG, Pinotti JA. Novas Perspectivas Minimamente Invasivas no Tratamento Cirúrgico do Câncer de Mama. *Rev Bras Mastol*. 2003; 13(3):133-6.
13. Lester SC, Cotran RS, A Mama. In: Robbins Pathologic Basis Disease, ed. Cotran RS, Kumar V, Collins T. 6<sup>a</sup> edição. W. B. Company. 2000; p. 979-1002.
14. Menke CH, Biazus JV, Xavier NL et al. Classificação histológica e fatores prognósticos. In: Rotinas em Mastologia. 2<sup>a</sup> ed. Artmed, 2006; p.149-62.

15. Nikolic-Vukosavljevic D, Kanjer K, Markicevic M et al. Natural Course of Node Negative Breast Cancer: High risk-related subgroups. *J Exp Clin Cancer Res.* 2003; 22(4):543-9.
16. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos em câncer da mama feminina. *Rev Bras Cancerol.* 2002, 48(1): 113-31.
17. Cao Y, Paner GP, Rajan PB. Sentinel node status and tumor characteristics. A study of 234 invasive breast carcinomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2005, 129:81-4.
18. Rosen PP, Biological Markers of Prognosis. In: Rosen PP, Breast Pathology. 1<sup>a</sup> ed. Lippincott- Raven Publishers; 1997. p. 295-320.
19. Swain SM. Tamoxifen for patients with estrogen receptor-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 93s-97s.
20. Fisher B, Costantino JP, Wickerham D, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Instit.* 2005; 97(22):1652-62.
21. O'Reagan RM. Chemoprevention of breast cancer. *Lancet.* 2006;367:1382-3.
22. Parkes HC, Lillycrop K, Howell A, Craig RK. C-erb B2 mRNA expression in human breast tumors: comparison with c-erb B2 DNA amplification and correlation with prognosis. *Br J Cancer.* 1990; 61:39-45.
23. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. Her-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1120-8.
24. Pinto AE, André S, Pereira T, Nóbrega S, Soares J. c-erb B-2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of estrogen receptor positive (ER+) breast cancer patients with poor prognosis. *Ann oncol.* 2001; 12:525-33.
25. Yazunori E, Kitamura K, Shikada Y, Kakeji Y, Takahashi I, Tsutsui S. Metastatic breast cancer with HER2/neu-positive cells tends to have a morbid prognosis. *Surgery.* 2002; 131(1): 207s-221s.
26. Knopp AS, Bentzen SM, Nielsen MM, Rasmussen BB, Rose C. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19(14):3376-84.
27. Birner P, Oberhuber G, Stani J et al. Evaluation of the United States Food and Drug Administration- approved Scoring and Test System of Her-2 Protein Expression in Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2001; 7:1669-75.
28. Pascalicchio JC, Fristachi CE, Baracati FF. Câncer de mama: fatores de risco, prognósticos e preditivos. *Rev Bras Mastol.* 2001; 11(2):71-84.
29. Shao ZM, Wu J, Shen ZZ, Nguyen M. p53 mutation in plasma DNA and its prognostic value in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2001; 7:2222-7.
30. Kronqvist P, Kuopio T, Nykanen M, Helenius H, Anttinen J, Klemi P et al. Predicting Aggressive Outcome in T1N0M0 Breast Cancer. *Br J Cancer.* 2004; 91(2):277-81.

31. Parton M, Dowsett M, Smith I. Studies of apoptosis in breast cancer. *Br Med J*. 2001; 322:1528-32.
32. Turner BC, Krajewska M, Takayama S, Gumbs AA, Carter D, Rebbeck TR et al. BAG-1: a novel biomarker predicting long-term survival in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19(4): 992-1000.
33. Harbeck N, Alt U, Berger U, Krüger A, Thomssen C, Jänicke F et al. Prognostic impact of proteolytic factors (urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 1, and cathepsins B, D and L) in primary breast cancer reflects effects of adjuvant systemic therapy. *Clin Cancer Res*. 2001; 7:2757-64.
34. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M. Clinical Relevance of Invasion Factors Urokinase-Type Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 for Individualized Therapy Decisions in Primary Breast Cancer Is Greatest When used in Combination. *J Clin Oncol*. 2002; 20(4):1000-7.
35. Chang J, Powles TJ, Allred DC, Ashley SE, Clark GM, Makris A et al. Biologic markers as predictors of clinical outcome from systemic therapy for primary operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17(10):3058-63.
36. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol*. 2005; 18:1067-78.
37. Weikel W, Beck T, Mitze M, Knapstein PG. Immunohistochemical evaluation of growth fractions in human breast cancer using monoclonal antibody Ki-67. *Breast Cancer Res Treat*. 1991; 18:149-54.
38. Domagala W, Lasota J, Dukowicz A, Markiewski M, Striker G, Weber K et al. Vimetin expression appears to be associated with poor prognosis in node-negative ductal NOS breast carcinomas. *Am J Pathol*. 1990; 137(6):1299-304.
39. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Inoue M, Tahara H, Kobayashi T et al. Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res*. 1993; 53:1696-1701.
40. Nagi C, Guttman M, Jaffer S, Qiao R, Keren R, Triana A et al. N Cadherin expression in breast cancer: correlation with an aggressive histologic variant – invasive micropapillary carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;94:225-35.
41. Zutter MM, Mazoujian G, Santoro SA. Decreased expression of integrin adhesive protein receptors in adenocarcinoma of the breast. *Am J Pathol*. 1990; 137(4): 863-70.
42. Gui GPH, Wells CA, Browne PD, Yeomans P, Jordan S, Puddefoot JR et al. Integrin expression in primary breast cancer and its relation to axillary nodal status. *Surgery*. 1995; 117(1): 102-8.
43. Christensen L, Nielsen M, Andersen J, Clemmensen I. Stromal fibronectin staining pattern and metastasizing ability of human breast carcinoma. *Cancer Res*. 1988;49:6227-33.
44. Shogi T, Kamiya T, Tsubura A, Hamada Y, Hatano T, Hioki K et al. Tenascin staining positivity and the survival of patients with invasive breast carcinoma. *J Surg Res*. 1993; 55:295-7.

45. Malmström P, Bendahl PO, Boiesen P, Brünner N, Idvall I, Fernö M et al. S-phase fraction and urokinase plasminogen activator are better markers for distant recurrences than Nottingham prognostic index and histologic grade in a prospective study of premenopausal lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19(7):2010-9.
46. Valabrega G, Montemurro F, Saroto I et al. TGF alpha expression impairs Trastuzumab – induced HER2 downregulation. *Oncogene.* 2005; 24(18):3002-10.
47. Linderholm B, Grankvist K, Wilking N, Johansson M, Tavelin B, Henriksson R. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment. *J Clin Oncol.* 2000; 18(7):1423-31.
48. Guerreiro da Silva IDC, Rinaldi JF, Macéa JR, Pereira V. Relação da Angiogênese no Carcinoma Ductal Primário da mama e a existência ou Superveniência de Metástases nos Linfonodos Axilares. *Rev Bras Mastol.* 2004; 14(1):15-20.
49. Kollias J, Elston CW, Ellis IO et al. Early-Onset Breast Cancer- Histopathological and Prognostic Considerations. *Br J Cancer.* 1997; 75(9):1318-1323.
50. Woods SE, Luking R, Atkins B, Angel A. Association of race and breast cancer stage. *J Natl Med Assoc.* 2006; 98:683-6.
51. Duffy MJ, Duggan C, Keane R, Hill ADK, McDermott E, Crown J et al. High Preoperative CA 15-3 Concentrations Predict Adverse Outcome in Node-Negative and Node Positive Breast Cancer: Study of 600 Patients with Histologically Breast Cancer. *Clin Chem.* 2004; 50(3):559-63.
52. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer.* 1982; 45: 361-6.
53. Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer.* 1987; 56: 489-92.
54. Rostgaard K, Mouridsen HT, Vaeth M, Holst H, Olesen KP, Lynge E. A modified nottingham prognostic index for breast cancer patients diagnosed in denmark 1978-1994. *Acta Oncol.* 2001; 40(7): 838-43.
55. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Nordenskjold B. Applying the Nottingham prognostic index to the Swedish breast cancer. *Breast Cancer res treat.* 1999; 53(1): 1-8.
56. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992; 22: 207-2.
57. Uemura G, De Luca L, Rodrigues JRP, Vespoli HM, Carvalho LR, Traiman P et al. Um Estudo da Expressão de Marcadores Imunohistoquímicos (Receptor de Estrogênio, P53 e Her2neu) e Fatores Anatomoclínicos de Câncer de Mama em Pacientes Axila-Negativas. *Rev Bras Mastol.* 2003; 13(3):127-32.
58. Jimenez-Lee R, Ham B, Vetto J, Pommier R. Breast Cancer Severity Score is an Innovative System for Prognosis. *Am J Surg.* 2003; 186: 404-8.

59. Sidoni A, Belezza G, Cavalieri A, Del Sordo R, Scheibel M . Prognostic Indexes in Breast Cancer: Comparison of the Nottingham and Adelaide Indexes. *Breast*. 2004; 13(1):23-7.
60. Anderson TJ. Editorial: Breast cancer prognostication in the 21st century and the Nottingham prognostic index. *J Clin Pathol*. 2002; 55(2): 86-7.

## **5 ARTIGO EM INGLÊS - APPLICATION OF THE NOTTINGHAM PROGNOSIS INDEX IN BREAST CANCER PATIENTS TREATED AT A PUBLIC HOSPITAL**

Miguel Ângelo Spinelli Varella<sup>1</sup>, James Freitas Fleck<sup>2</sup>, Paulo Pinto Machado<sup>3</sup>,  
João Batista Andreola<sup>3</sup>, Pablo Varella Goulart<sup>4</sup>

1. General Surgeon and Mastologist of the Femina Hospital, Conceição Hospital Group, Health Ministry- Porto Alegre, RS. Master of the Medical Sciences Postgraduate Programme from the Federal University of Rio Grande do Sul.
2. Professor-doctor from the Federal University of Rio Grande do Sul, Clinical Oncologist from the Clinic Hospital of Porto Alegre and Holly House Hospital from Porto Alegre.
3. Medical Doctor from The Mastology Service of the Femina Hospital, Conceição Hospital Group, Health Ministry- Porto Alegre, RS.
4. Medicine student from the Catholic Pontifical University of Rio Grande do Sul.

Work performed at the Femina Hospital, Conceição Hospital Group, Health Ministry- Porto Alegre, Rio Grande do Sul for the Master dissertation of the Medical Sciences Postgraduate Programme from the Federal University of Rio Grande do Sul.

### **Correspondence address:**

Dr Miguel Ângelo Spinelli Varella  
Martim Aranha Street, Nº 100, apto 1104  
Boa Vista, Porto Alegre, RS  
CEP 90520 - 020  
e-mail: miguel.varella@gmail.com

## **ABSTRACT**

A history cohort study that included 116 breast cancer patients treated at the Femina Hospital, Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Health Ministry (HM), between September 1997 to December 2000 was conducted. The Nottingham Prognostic Index (NPI) and its association with the disease recidivation was assessed in the study population.

The NPI identified two groups; good prognosis group (n =26) with 7.7% recidivation and a poor prognosis group (n=32) with 75% recidivation at 5 years. The tumor size in our study population was  $3.1 \pm 1.8$  cm and it was less than 2 cm in only 25% of the patients at the first consultation at a tertiary hospital.

These observations suggested that the breast cancer diagnosis is performed late in our environment.

### **Key Words**

Mammary neoplasias, prognostic factors, breast cancer, Nottingham Prognostic Index.

## **INTRODUCTION**

Breast cancer is a major concern to public health since there are more than one million cases per year in the world [2]. Although the incidence of breast cancer in developed countries such as the United States, Canada and the United Kingdom is still growing, mortality rate shows a decreasing trend perhaps due to mammography and advances in systemic therapy [12]. However, one out eight women will develop breast cancer resulting in 40, 000 deaths per year (15% of all cancer deaths) in the United States (9). The Cancer National Institute in Brazil estimates that there will be approximately 4960 new cases of breast cancer in Rio Grande do Sul (population 48, 930) in 2006, [20]. Unfortunately in Brazil, the breast cancer diagnosis is frequently done at advanced stages of the disease, mainly in relation to tumor size [1]. Haybittle et al. (1982) in a retrospective

study reported application of a prognostic index in breast cancer patients treated at the Nottingham city hospital and Tenovus Institute of Cardiff city, United Kingdom. Multivariate analysis to assess the association of prognostic factors with recidivation and deaths showed that only the axillary *status* factor, tumor size and histological degree had independent effect. On the basis of this data they created Nottingham Prognostic Index (NPI) using only the axillary status, tumor size and histological degree which was confirmed in a later study [8, 17].

The aim of our study was to apply the NPI and assess its association with breast cancer recidivation and to learn the characteristics of breast cancer patient population treated at a tertiary public hospital in Brazil.

## **MATERIAL AND METHODS**

A history cohort study was performed on patients with invasive breast cancer as determined by the anatomopathological diagnostics.

Patients were enrolled from the mastology ambulatory of the Femina Hospital, Grupo Hospitalar Conceição, Health Ministry, Porto Alegre/RS.

All patients were from the basic net of health assistance, the emergency or the gynecology ambulatory from this hospital. For the sample size calculation, the distribution of patients with recidivation in the three categories of the NPI was considered according to Galea et al. [5]. A minimum sample size of 96 patients was determined for the study (PEPI 4.0 PM Gahlinger & JH Abramson 1993-2001).

Six hundred and ninety six women with invasive breast cancer were studied between September 1997 to December 2000, while 231 of these consulted in two ambulatories participated in the study. Patients that did not receive any treatment were included in the study and 107 (46.3%) were excluded due to neo-adjuvant chemotherapy treatment. The final sample size was 116 patients since eight women were not located.

Clinical history, age, color, histological type, tumor size, histological degree, axillary *status*, estrogen receptors and disease recidivation of all patients were evaluated. Anatomico-pathological, cytological, or imaging diagnostic examination -echography, computerized tomography or nuclear magnetic resonance were used for recidivation detection. The Nottingham Prognostic Index was applied in this population and its possible association with recidivation was investigated.

The NPI index was calculated using the following formula:

$$\text{NPI} = 0.2 \text{ tumor size (cm)} + \text{axillary status (1 to 3)} + \text{histological degree (1 to 3)}$$

The Axillary *status* was considered as either 1, 2 or 3, when lymph nodes were negative, less than half of resected lymph nodes were positive or more than half of resected nodes were positive, respectively.

The histological grade received a score of 1, 2 or 3 when the tumor was well differentiated (G1), moderately differentiated (G2) or undifferentiated (G3), respectively.

The association measure (RR) between the evaluated prognostic factors and the tumor recidivation was calculated and analyzed by Chi-square test with Yates correction and confidence interval of 95%. Survival analysis was performed using the Kaplan - Meier curve to estimate the recidivation time and possible differences between NPI categories.

SPSS software version 12.0 (*Statistical package for the social sciences*) was used for data analysis.

## RESULTS

Total patient population (116) included 50 (43.1%), 38 (32.8%) and 26 (22.4%) patients from Porto Alegre, metropolitan belt and the interior of the Rio Grande do Sul state, respectively. The average age of the patients was  $52.4 \pm 12.9$  years (23 to 82 years) and 112 patients (96.6%) were of white race.

A modified radical mastectomy was performed in 80 patients (69.0%), followed by sectorectomy with axillary lymphadenectomy in 36 cases (31.0%). Chemotherapy was applied in 65 patients (56.0%) and the most frequently employed scheme was 5 fluoroacyl associated with adriamicin and cyclophosphamide (FAC). Radiotherapy was performed in 78 women (67.2%) and hormone-therapy in 69 (59.5%) cases.

The tumor histological type was invasive ductal carcinoma without other specifications in 108 patients (93.1%) with histological grades of 2, 3 and 1 in 58 (50%), 35 (30.2%) and 23 (19.8%) patients, respectively. The mean tumor size was  $3.1 \pm 1.8$  cm (range 0.9 to 10 cm) while the tumors were less than 2 cm only in 29 patients (25%).

Negative axillary lymph nodes were present in 54 patients (46.6%), While more than half resected lymph nodes compromised by metastasis were observed in 21 (18.1%) patients.

At the time of surgery, good, moderate and poor NPI was identified in 26 (22.4%), 58 (50%) and 32 (27.6%) patients, respectively. The frequency and the risk of developing recidivation according to the three NPI categories of study patients is depicted in Table1. Only 11 patients (9.5%) were below the age of 35 years and 63.6% of them had poor NPI prognosis.

**Table 1: Assessment of the association between Nottingham Prognostic Index categories and breast cancer recidivation (n= 116).**

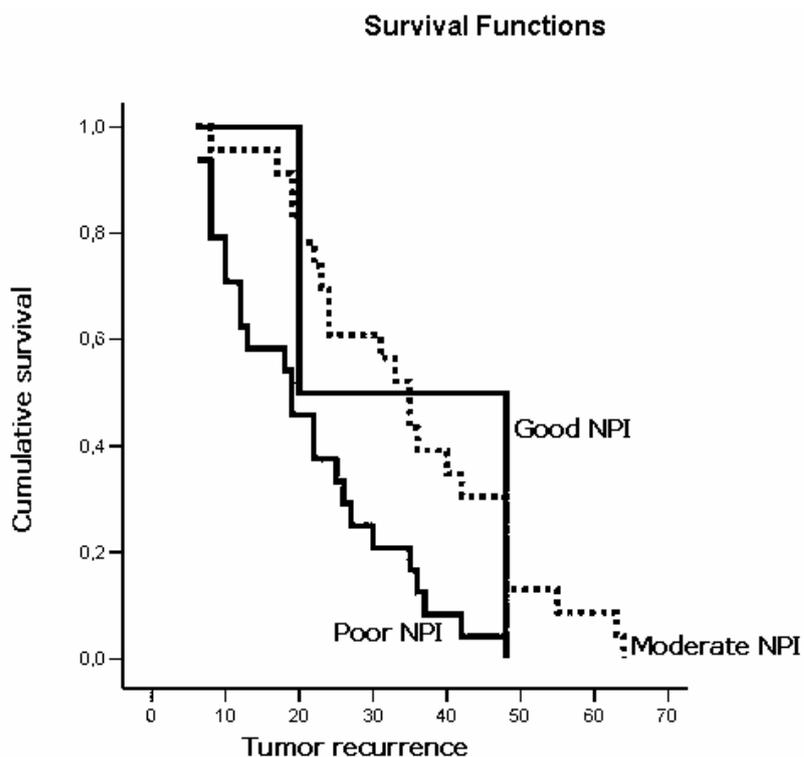
Nottingham Prognostic Index	n	f (%)	RR	CI 95%	P
Poor (>5.4)	32	24 (75.0)	9.75	2.54 – 37.48	<0.0001
Moderate (>3.4 a 5.4)	58	23 (39.7)	5.16	1.31 – 20.26	<0.006
Good* ( $\leq$ 3.4)	26	2 (7.7)	-	-	-

\*reference category

Estrogen receptors were positive in 69 patients (59.5%) and recidivation occurred only in 16 women (23.2%) in this group.

Clinical evaluation of the disease showed that 49 (42.2%) patients developed recidivation with a mean time elapsed between surgery and recidivation of 24 months. The most frequent metastases locations were the bones (7.8%), lung or pleura (6.9%) and the liver or the surgery site (6.0%). More than one recidivation sites were found in 14 (12.1%) patients. Death at five years occurred in 43 (37.1%) patients.

The mean time for recidivation appearance in relation to categories of NPI is shown in Figure 1. The mean time for recidivation appearance in poor and moderate NPI patients was 19 and 35 months (CI95%: 29-41 months (CI95%: 10-28 months), respectively. The analysis of recidivation in patients with good NPI was weakened due to the small number of patients in this group.



**Figure 1: Kaplan-Meier curve to assess the recidivation appearance time according to the NPI categories.**

## DISCUSSION

A 15% to 22% decrease in breast cancer mortality, depending on the age, has been reported in the developed countries due to mammography screening [7]. New

prognostic factors and a decrease in aggressive surgical treatment of breast cancer had also been reported [15]. A decrease in radical breast surgery has been reported but it still is drastic in relation to axilla [18]. However, several studies on sentinel lymph nodes biopsies have contributed considerably to a decrease in aggressive axilla surgery also [6].

Unfortunately, nearly all public ambulatory services in Brazil are quite different. In a study performed in Bahia, Ramos Filho et al. [4] reported a recidivation risk of 3.08 and 1.75 for patients with grade 3 and larger than 5 cm in diameter tumors, respectively. They concluded that the grade and tumor size are the most relevant risk factors.

Melo Silva et al. [16] found that casuistic in Goiana/GO, 72% of the tumors were larger than 3 cm. Abreu et al. [1] in 2002, reported that 61.1% of the patients from the INCA Cancer Hospital showed a diagnosis of stage III to IV. Similarly in our study, we found that the mean tumor size was  $3.1 \pm 1.48$  cm, whereas tumors were more than 2 cm in 75% of the patients. So, it appears that that because of the late diagnosis of the tumor grade and size, fewer patients would benefit from the new surgical approaches recommended for initial stages of the disease. The clinical-pathological prognosis factors such as tumor size, histological grade and axillary status associated to hormonal receptors are still used for establishing the prognosis and set up the adjuvant therapy in most patients.

Maia et al.[10] studied the time elapsed between the first consult at the basic health unit and surgery at the medicine school of Jundiaí-SP, found a mean of 270 days in 80 new breast cancer cases. In 50% of the patients showing recidivation, the time elapsed between surgery and recidivation was only 24 months, confirming late diagnosis.

In the present study, 107 patients were excluded from the initial sample for receiving neo-adjuvant therapy. Since the main indication for this treatment is locally advanced tumors (T3 and T4), this reinforces the finding of late diagnosis. A 20 year study in Finland, found that women who were screened by mammography had smaller

tumors that resulted in a 24% decrease in mortality compared to the unscreened group [14].

Our results show that NPI index was lower than 3.4 (good prognosis) in only 22.4% of the patients and 7.7% of these patients showed recidivation. Okugawa et al. [13] in 2005 applied the NPI in 311 Japanese patients and their findings were similar to the Nottingham group. They also identified a subgroup of patients with indexes  $\leq 2.4$  and thus excellent prognosis. They suggested that axillary nodes sampling or adjuvant systemic therapy performance was not required in this subgroup of patients with very low recidivation risk [13]. Results of our study show a diseased recidivation risk of 9.75 in a subgroup of patients with poor NPI as shown by Galéa et al. [5]. However, there was 39.7% recidivation in patients in moderate NPI subgroup. Since most of our patients were classified under moderate NPI group, high recidivation presents serious problems. It is therefore clear that for moderate NPI group different prognostic factors are needed to establish a better association to good or bad prognostics. D'eredita et al. [3] at the Bari University, reproduced the results of the Nottingham group by following up on 402 patients for 192 months. However, the moderate NPI subgroup showed better survival and this was attributed to the application of adjuvant systemic therapy and/or tamoxifen treatment.

Although many prognostic factors are available in cancer studies, one has to be careful in their clinical application because of the methodological problems related to statistical analysis and their interpretations, therefore meta-analysis and generalization of their results are difficult to perform [11].

Studies on genetic evaluation of breast tumors and attempts to establish genetic markers for each kind of tumor and their correlation with prognosis appears to be promising. Wang et al. [19] at the Erasmus Medical Center of Rotterdam studied 115 tumors and their genetic profile finding high sensitivity to predict subgroups of good and bad prognosis even in patients with very small tumors in the pre or post menopausal women. The institution of public health policies of more precocious diagnostics plus

advances in adjuvant systemic therapy, genetics and molecular biology could benefit breast cancer prognosis which is considered a public health concern mainly in the developing countries.

**BIBLIOGRAPHY**

1. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos em câncer de mama feminina. *Rev Bras Cancerol.* 2002, 48(1): 113-31.
2. Aapro MS. Adjuvant therapy of primary breast cancer: A review of key findings from the seventh international conference, St Gallen, february 2001. *Oncologist.* 2001;6:376-85.
3. Dèredita G, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer.* 2001; 37: 591-6.
4. Ramos Filho AOA, Castro TWN, Rego MAV, Alves FO, Almeida LC, Souza MV et al. Fatores preditivos de recidiva do carcinoma mamário axila-negativo. *Rev Bras Cancerol.* 2002; 48(4): 499-503.
5. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast cancer res treat.* 1992; 22:207-19.
6. Hansen NM, Ye X, Grube BJ, Giuliano AE. Manipulation of the primary breast tumor and the incidence of sentinel node metastases from invasive breast cancer. *Arch Surg.*2004; 139(6):634-40.
7. Harris R. Effectiveness: The next question for breast cancer screening. *J Natl cancer Instit.*2005; 97: 1021-3.
8. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer.*1982; 45: 361-6.
9. Joslyn AS and Konety BR. Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;91:11-8.
10. Maia EMC, Maia LB, Valente FM, Machado RB, Borges JBR. Tempo decorrido entre a primeira consulta e o tratamento definitivo nos casos de câncer de mama no sistema de saúde público da cidade de Jundiaí. *Rev Bras Mastol.* 2006;1:23-6.
11. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W. Identification of clinically useful cancer prognostic factors: What are we missing? *J Natl Cancer Instit.* 2005; 97(14): 1023-5.
12. Mendonça GAS, Silva AM, Caula WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no instituto nacional do câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2004; 20(5): 1232-9.
13. Okugawa H, Yamamoto D, Uemura Y, Sakaida N, Yamada M, Tanaka K et al. Prognostic factors in breast cancer: The value of the Nottingham prognostic index for patients treated in a single institution. *Surg Today.* 2005; 35: 907-11.
14. Paajanen H, Kyhala L, Varjo R, Rantala S. Effect of screening mammography on the surgery of breast cancer in Finland: A population-based analysis during the years 1985-2004. *Am surg.* 2006; 72(2):167-71.

15. Prado CBP. Da cirurgia de Halsted à biópsia do linfonodo sentinela. Rev Ginecol Obstet. 2004; 15(4): 245-8.
16. Melo e Silva D, Saddi VA, Momotuk EG. Marcadores moleculares associados ao câncer de mama. Rev Bras Cancerol. 2002; 48(1): 39-48.
17. Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP et al. Confirmation of a prognostic index in a primary breast cancer . Br J Cancer. 1987; 56: 489-92.
18. Veronese U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M . Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347: 1227-32.
19. Wang Y, Klijn JGM, Zhang Y, SieuwertsAM, Look MP, Yang F et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. Lancet. 2005;365: 671-9.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por Câncer no Brasil 2006. Disponível em: URL: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2006/> acessado em 15/09/2006.

**6 ARTIGO – APLICAÇÃO DO ÍNDICE PROGNÓSTICO DE NOTTINGHAM EM  
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM UM  
HOSPITAL PÚBLICO**

**Miguel Angelo Spinelli Varella**

**James Freitas Fleck**

**Paulo Pinto Machado**

**João Batista Andreola**

**Pablo Varella Goulart**

Serviço de Mastologia  
Hospital Femina de Porto Alegre, Rio Grande do Sul  
Grupo Hospitalar Conceição, Ministério da Saúde

**Endereço para correspondência**

Dr Miguel Ângelo Spinelli Varella  
Rua Martim Aranha, Nº 100, apto 1104  
Boa Vista, Porto Alegre, RS, Brasil  
CEP 90520 - 020  
e-mail: miguel.varella@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** Em vários países desenvolvidos a incidência do câncer de mama continua crescendo, entretanto parece haver uma tendência para a diminuição da mortalidade. No Brasil, muitas vezes o diagnóstico tem sido realizado tardiamente e existem poucos dados sobre as características desta patologia nas pacientes atendidas na rede pública de nosso estado.

**Objetivo:** Conhecer as características da população de pacientes com câncer de mama invasor atendidas em um hospital público mediante a aplicação do índice prognóstico de Nottingham (IPN).

**Método:** Foi conduzido um estudo de coorte histórico com 231 pacientes no período de setembro de 1997 a dezembro de 2000, incluindo 116 pacientes com câncer de mama invasor sem tratamento prévio, atendidas no Hospital Femina, Grupo Hospitalar Conceição, Ministério da Saúde, em Porto Alegre, RS, Brasil. O índice prognóstico de Nottingham foi aplicado nesta população e foi verificada sua possível associação com a recidiva da doença.

**Resultados:** Após a exclusão de 107 pacientes (46,3%) que realizaram quimioterapia neoadjuvante devido a tumores localmente avançados, a média e desvio padrão do tamanho tumoral foi de  $3,1\text{cm} \pm 1,8\text{cm}$ . A aplicação do IPN identificou um grupo de 26 pacientes (22,4%) com IPN bom, das quais 2 desenvolveram recidiva (7,7%). Um grupo de 58 pacientes (50%) com IPN moderado onde 23 (39,7%) apresentaram recidiva (RR=5,2; IC95%:1,3 – 20,2; P=0,006). E outro grupo de 32 pacientes com pobre prognóstico entre as quais 75% desenvolveram a recidiva (RR=9,7; IC95%:2,5 – 37,5; P<0,0001). Neste grupo a mediana de tempo de aparecimento da recidiva foi de 19 meses (IC95%: 10 – 28 meses).

**Conclusão:** Nesta amostra de pacientes com câncer de mama invasor originada da rede pública de saúde o diagnóstico está sendo feito tardiamente influenciando diretamente o prognóstico das pacientes.

**Unitermos:** Neoplasias mamárias, fatores prognósticos, câncer de mama, Índice Prognóstico de Nottingham.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama ao longo do tempo tem sido preocupação de autoridades em saúde pública no mundo inteiro, sendo responsável por mais de um milhão de casos a cada ano<sup>2</sup>. Em países desenvolvidos como os Estados Unidos, Canadá e Reino Unido, embora a incidência continue crescente, parece haver uma tendência à diminuição da mortalidade devido ao rastreamento mamográfico e aos avanços da terapia sistêmica<sup>12</sup>. Apesar destas mais recentes estatísticas apontarem para uma diminuição da mortalidade, ainda nos Estados Unidos uma em cada oito mulheres irá desenvolver câncer de mama ao longo de sua vida, resultando em 40.000 mortes anualmente, sendo responsável por 15% de todas as mortes por câncer<sup>9</sup>. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou para o ano de 2006, 48.930 novos casos da doença, sendo o Rio Grande do Sul, o segundo estado em número de casos, com aproximadamente 4.960 casos incidentes<sup>20</sup>. Infelizmente, em nosso país o diagnóstico muitas vezes é feito em estágios avançados da doença, principalmente em relação ao tamanho do tumor<sup>1</sup>.

Em 1982, Haybittle e cols. publicaram um estudo de análise retrospectiva sobre a aplicação de um índice prognóstico em pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da cidade de Nottingham e no Instituto Tenovus de Cardiff, Reino Unido. Após análise multivariável, para avaliar associação de fatores prognósticos com recidiva e morte, somente *status* axilar, tamanho do tumor e grau histológico mantiveram efeito independente. Com isto propuseram a construção de um índice prognóstico usando somente estes três fatores, que foi denominado Índice Prognóstico de Nottingham (IPN)<sup>8</sup>.

Em estudos prospectivos posteriores, o mesmo grupo de pesquisadores confirmou os achados anteriores<sup>17</sup>.

O objetivo de nosso estudo foi aplicar o Índice Prognóstico de Nottingham e avaliar a sua associação com a recidiva da doença. Além disso, conhecer as características da população de pacientes com câncer de mama tratadas em um hospital público terciário.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte histórico que incluiu as pacientes com câncer de mama invasor a partir do diagnóstico anatomopatológico. A amostra deste estudo foi extraída do ambulatório de mastologia do Hospital Femina, Grupo Hospitalar Conceição, Ministério da Saúde, Porto Alegre, RS. Todas as pacientes foram encaminhadas da rede básica de assistência em saúde, da emergência ou ambulatórios de ginecologia deste hospital. Para o cálculo amostral foi considerada a distribuição das pacientes com recidiva nas três categorias do IPN, com base no estudo de Galea e cols.<sup>5</sup>, obtendo-se uma amostra mínima de 96 pacientes. (PEPI 4.0 PM Gahlinger & JH Abramson 1993-2001).

De setembro de 1997 a dezembro de 2000 foram atendidas 696 mulheres portadoras de câncer de mama invasor. Destas, 231 pacientes consultaram em dois ambulatórios, que participaram do estudo. Foram selecionadas apenas as pacientes virgens de tratamento, e com isto 107 (46,3%) foram excluídas devido à realização de quimioterapia neo-adjuvante, constituindo uma amostra de 124 pacientes. Não foram localizadas 8 mulheres, resultando em 6,4% de perdas. Portanto, o estudo foi realizado com 116 pacientes.

A partir de revisão de prontuários foram avaliados os fatores como idade, cor, tipo histológico, tamanho tumoral, grau histológico, *status* axilar, receptores de estrogênio e recidiva da doença. Para a detecção da recidiva foram utilizados os exames anatomopatológicos, citológicos ou método diagnóstico de imagem - ecografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. Foi aplicado o Índice

Prognóstico de Nottingham nesta população, e verificada a sua possível associação com recidiva.

Este índice é calculado pela fórmula:

$$\text{IPN} = 0,2 \times \text{tamanho do tumor (cm)} + \text{status axilar (1 a 3)} + \text{grau histológico (1 a 3)}$$

O *status* axilar foi considerado 1, 2 ou 3 quando os linfonodos foram negativos, menos da metade dos linfonodos ressecados foram positivos e mais da metade dos linfonodos ressecados foram positivos, respectivamente.

O grau histológico recebeu pontuação 1, 2 ou 3, quando o tumor foi bem diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2) e indiferenciado (G3), respectivamente.

Foi calculada a medida de associação (RR) entre os fatores prognósticos em estudo e o evento recidiva tumoral, com significância estatística determinada através do teste qui-quadrado com correção de Yates, com seus intervalos de confiança de 95%. Posteriormente foi realizada análise de sobrevivência utilizando a curva de Kaplan - Meier para estimar o tempo para recidiva da doença e possível diferença entre as categorias do IPN com o teste de Log Rank. Para a análise dos dados foi utilizado o programa SPSS versão 12.0 (*Statistical package for the social sciences*).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição.

## RESULTADOS

Das 116 pacientes incluídas no estudo, 50 (43,1%) foram procedentes de Porto Alegre, 38 (32,8%) do anel metropolitano e 26 (22,4%) do interior do estado do Rio Grande do Sul. A idade variou de 23 a 82 anos, com média e desvio padrão de 52,4±12,9 anos. Houve predomínio da raça branca em 112 pacientes (96,6%).

A mastectomia radical modificada foi realizada em 80 pacientes (69,0%), seguida de setorectomia com linfadenectomia axilar em 36 casos (31,0%). Realizaram quimioterapia 65 pacientes (56,0%) e o esquema mais usado foi 5 fluoracil associado com adriamicina e ciclofosfamida (FAC). A radioterapia foi realizada em 78 mulheres (67,2%) e a hormonioterapia em 69 (59,5%) casos.

Em 108 pacientes (93,1%) o tipo histológico do tumor foi carcinoma ductal invasor sem outra especificação, e em 58 pacientes (50%) foi grau histológico 2, seguidas por 35 (30,2%) com grau 3 e apenas 23 (19,8%) com grau 1.

O tamanho do tumor variou de 0,9 cm a 10 cm, com média e desvio padrão de  $3,1 \pm 1,8$  cm. Porém, somente 29 pacientes (25%) tinham tumores menores que 2 cm.

Apenas 54 pacientes (46,6%) tinham linfonodos axilares negativos, enquanto que 21 pacientes (18,1%) tinham mais do que a metade dos linfonodos ressecados comprometidos por metástases.

Com a aplicação do Índice Prognóstico de Nottingham no momento da cirurgia, foram identificados 26 casos (22,4%) com IPN bom, 58 casos (50%) com IPN moderado e 32 casos (27,6%) com IPN pobre.

A frequência e o risco de desenvolver recidiva conforme as três categorias do IPN, entre as pacientes estudadas, estão descritos na tabela 1.

Somente 11 pacientes (9,5%) tinham idade abaixo de 35 anos e destas 63,6% tinham IPN de pobre prognóstico.

**Tabela 1. Avaliação de associação entre as categorias de Índice Prognóstico de Nottingham e recidiva de Câncer de mama (n=116).**

Índice Prognóstico de Nottingham	n	f (%)	RR	IC 95%	P
Pobre (>5,4)	32	24 (75,0)	9,75	2,54 – 37,48	<0,0001
Moderado (>3,4 a 5,4)	58	23 (39,7)	5,16	1,31 – 20,26	0,006
Bom* (≤ 3,4)	26	2 (7,7)	-	-	-

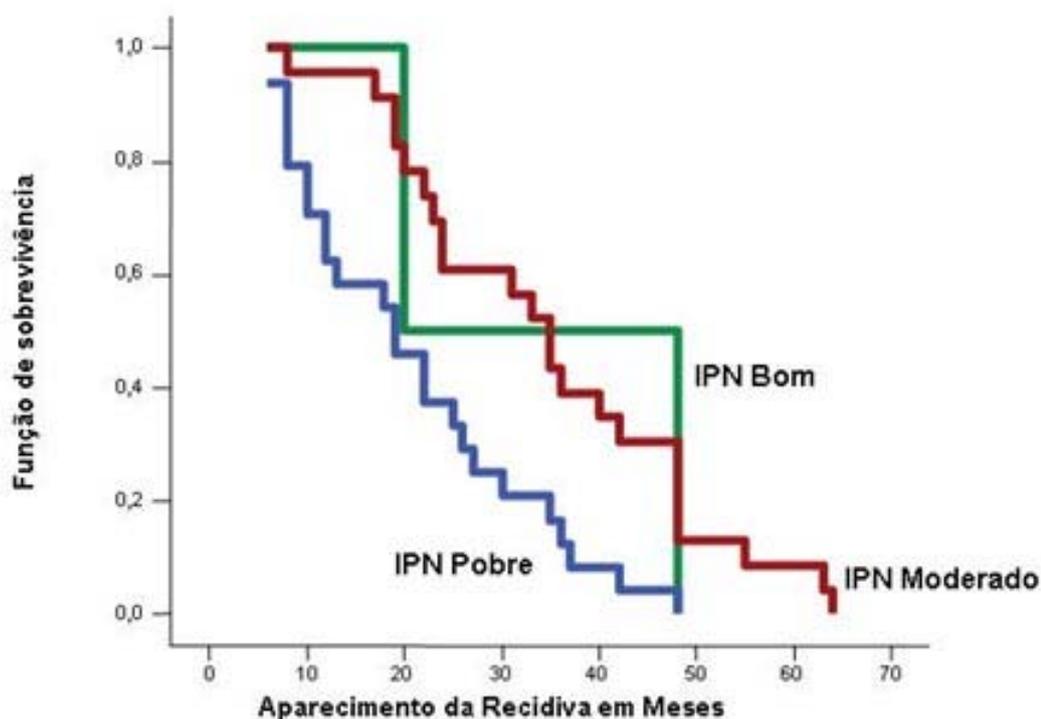
\*Categoria de referência

O receptor de estrogênio foi positivo em 69 pacientes (59,5%) e neste grupo a recidiva ocorreu somente em 16 mulheres (23,2%).

Quanto à evolução clínica da doença, 49 pacientes (42,2%) desenvolveram a recidiva, com mediana de tempo entre o tratamento cirúrgico e o aparecimento de recidiva de 24 meses. Os locais metastáticos mais freqüentes foram os ossos com freqüência de 9 casos (7,8%), seguido por pulmão ou pleura com 8 casos (6,9%), e tanto fígado quanto sítio cirúrgico com 7 casos (6,0%). Mais de um local de recidiva foi identificado em 14 pacientes (12,1%).

A evolução para óbito em cinco anos ocorreu em 43 pacientes (37,1%).

O gráfico 1 demonstra a mediana de tempo para o aparecimento de recidiva em relação às categorias do IPN. Para as pacientes com IPN pobre a mediana de aparecimento da recidiva foi de 19 meses (IC95%:10 – 28 meses). Enquanto que nas pacientes com IPN moderado a mediana foi de 35 meses (IC95%: 29 – 41 meses) (P=0,0059). A análise ficou prejudicada na categoria de IPN de bom prognóstico devido ao pequeno número de pacientes que apresentaram recidiva neste subgrupo.



**Gráfico 1:** Curva de Kaplan-Meier para avaliar o tempo de aparecimento da recidiva de acordo com as categorias do IPN.

## DISCUSSÃO

Nos países desenvolvidos, como consequência de programas de *screening* mamográfico bem elaborados e executados, as estatísticas apontam para uma diminuição da mortalidade por câncer de mama. Esta diminuição da mortalidade varia de 15% a 22% dependendo da faixa etária rastreada<sup>7</sup>. Além disso, houve um grande número de pesquisas de novos fatores prognósticos e a tendência para a diminuição no porte e agressividade do procedimento cirúrgico<sup>15</sup>. Nos anos 80 já havia sido bem estabelecida a diminuição de radicalidade cirúrgica em relação à mama, porém continuávamos radicais em relação à axila<sup>18</sup>. Após a publicação de vários estudos sobre a biópsia do linfonodo sentinela e sua efetividade, houve uma contribuição considerável para a diminuição da agressividade da cirurgia também na axila<sup>6</sup>.

Infelizmente a realidade na maioria dos ambulatórios de serviços públicos de

saúde do Brasil é muito diferente. Em um estudo realizado na Bahia, Ramos Filho e cols. encontraram um risco de recidiva de 3,08 para pacientes em que os tumores eram classificados em grau 3 e um risco de 1,75 para tumores maiores de 5 cm de diâmetro, concluindo serem estes os dois fatores de risco mais relevantes<sup>4</sup>.

Melo e Silva e cols. encontraram em sua casuística em Goiânia, 72% de tumores maiores do que 3 cm<sup>16</sup>. Em 2002, Abreu e cols. relataram que 61,1% das pacientes do Hospital do Câncer I do INCA apresentaram-se no diagnóstico em estádios III e IV<sup>1</sup>. Estes resultados estão de acordo com os achados do nosso estudo em que a média do tamanho do tumor foi  $3,1 \pm 1,8$  cm, sendo que em 75% das pacientes os tumores já haviam atingido mais do que 2 cm.

Com isso parece que no estágio atual de evolução de nossos diagnósticos, a minoria dos casos poderia beneficiar-se destas novas abordagens cirúrgicas recomendadas para casos iniciais da doença. De acordo com nossa realidade os fatores prognósticos clínico-patológicos como tamanho do tumor, grau histológico e status axilar associados à dosagem de receptores hormonais, ainda são usados na maioria dos casos para estabelecer prognóstico e instituir a terapia adjuvante.

Avaliando 80 casos novos de câncer de mama da faculdade de medicina de Jundiaí-SP, Maia e cols. avaliaram o tempo decorrido entre a primeira consulta na unidade básica de saúde e o tratamento cirúrgico, encontrando uma média de 270 dias<sup>10</sup>.

Outro achado que aponta na direção do diagnóstico tardio é que em 50% das pacientes que apresentaram recidiva o tempo decorrido entre o tratamento cirúrgico e o aparecimento da mesma foi de apenas 24 meses.

Lembrando que da amostra inicial das pacientes atendidas foram excluídos 107 casos por terem realizado quimioterapia neoadjuvante e sabendo-se que a principal indicação desta modalidade de tratamento foi para tumores localmente avançados (T3 e T4), reforça ainda mais o achado de estabelecimento tardio do diagnóstico.

Um estudo desenvolvido na Finlândia, com um acompanhamento de 20 anos, comparou populações de mulheres com e sem rastreamento mamográfico, e demonstrou que na população rastreada houve diagnósticos de tumores menores, resultando em uma diminuição de 24% na mortalidade em comparação com o grupo não rastreado<sup>14</sup>.

A aplicação do IPN em nossa população mostrou que somente 22,4% das pacientes tinham índices menores do que 3,4 (bom prognóstico), e destas apenas 7,7% apresentaram recidiva. Em 2005, Okugawa e cols aplicaram o IPN numa população de 311 pacientes japonesas, encontrando resultados semelhantes ao grupo de Nottingham e, além disso, definindo um subgrupo de excelente prognóstico com índice  $\leq 2,4$ . Para este subgrupo de muito baixo risco para recidiva sugeriram que não haveria necessidade de amostragem de linfonodos axilares nem a realização de terapia sistêmica adjuvante<sup>13</sup>.

O nosso estudo obteve resultados semelhantes ao estudo de Gálea e cols, em relação às pacientes com IPN bom e pobre<sup>5</sup>. No subgrupo de pacientes com IPN pobre identificamos um risco de recidiva da doença de 9,75.

O grande problema concentra-se no subgrupo de IPN moderado, no qual são classificadas em torno da metade das pacientes. Nestas, houve 39,7% de recidivas, havendo neste subgrupo a necessidade de se associar outros fatores prognósticos para estabelecer melhor uma associação com bom ou mau prognóstico, pois em nosso estudo este subgrupo também apresentou um risco alto de recidiva de 5,16. Na Universidade de Bari, D'eredita e cols. conseguiram reproduzir os resultados do grupo de Nottingham, acompanhando 402 pacientes por 192 meses. Porém, tiveram melhor sobrevida no subgrupo de IPN moderado e atribuíram seus resultados à realização de terapia sistêmica adjuvante e/ou tamoxifen para todas as pacientes de moderado IPN<sup>3</sup>.

Existem muitos fatores prognósticos em estudo para câncer. Porém, segundo McShane e cols. devemos ter muita cautela na sua aplicação clínica devido a maioria destes estudos estar comprometida por problemas metodológicos relativos à análise estatística e principalmente às suas interpretações. Com isso, torna-se difícil a realização

de estudos de metanálise e a generalização de seus resultados<sup>11</sup>.

Estudos da avaliação genética dos tumores de mama parecem promissores e procuram estabelecer uma assinatura genética para cada tipo de tumor, bem como sua correlação com prognóstico. Wang e cols. no Erasmus Medical Center de Rotterdam, estudando 115 tumores e seu perfil genético encontraram alta sensibilidade para predizer subgrupos de bom e mau prognósticos, mesmo em pacientes com tumores muito pequenos, estando estas na pré ou na pós menopausa<sup>19</sup>. Talvez a instituição de políticas públicas de saúde no sentido de proporcionar diagnósticos mais precoces, somadas aos avanços da terapia sistêmica adjuvante, genética, e biologia molecular, possam modificar o atual quadro que é considerado um problema de saúde pública principalmente nos países em desenvolvimento.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos em câncer de mama feminina. *Rev Bras Cancerol.* 2002, 48(1):113-31.
2. Aapro MS. Adjuvant therapy of primary breast cancer: A review of key findings from the seventh international conference, St Gallen, february 2001. *Oncologist* .2001;6:376-85.
3. D'Eredita G, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer.* 2001; 37:591-6.
4. Ramos Filho AOA, Castro TWN, Rego MAV, Alves FO, Almeida LC, Souza MV et al. Fatores preditivos de recidiva do carcinoma mamário axila-negativo. *Rev Bras Cancerol.* 2002; 48(4):499-503.
5. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992; 22:207-19.
6. Hansen NM, Ye X, Grube BJ, Giuliano AE. Manipulation of the primary breast tumor and the incidence of sentinel node metastases from invasive breast cancer. *Arch Surg.* 2004; 139(6):634-40.
7. Harris R. Effectiveness: The next question for breast cancer screening. *J Natl Cancer Instit.* 2005; 97:1021-3.
8. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer.* 1982; 45:361-6.
9. Joslyn AS and Konety BR. Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;91:11-8.
10. Maia EMC, Maia LB, Valente FM, Machado RB, Borges JBR. Tempo decorrido entre a primeira consulta e o tratamento definitivo nos casos de câncer de mama no sistema de saúde público da cidade de Jundiaí. *Rev Bras Mastol.* 2006;1:23-6.
11. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W. Identification of clinically useful cancer prognostic factors: What are we missing? *J Natl Cancer Instit.* 2005; 97(14):1023-5.
12. Mendonça GAS, Silva AM, Caula WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no instituto nacional do câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2004; 20(5):1232-9.
13. Okugawa H, Yamamoto D, Uemura Y, Sakaida N, Yamada M, Tanaka K et al. Prognostic factors in breast cancer: The value of the Nottingham prognostic index for patients treated in a single institution. *Surg Today.* 2005; 35:907-11.
14. Paajanen H, Kyhala L, Varjo R, Rantala S. Effect of screening mammography on the surgery of breast cancer in Finland: A population-based analysis during the years 1985-2004. *Am surg.* 2006; 72(2):167-71.

15. Prado CBP. Da cirurgia de Halsted à biópsia do linfonodo sentinela. Rev Ginecol Obstet. 2004; 15(4):245-8.
16. Melo e Silva D, Saddi VA, Momotuk EG. Marcadores moleculares associados ao câncer de mama. Rev Bras Cancerol. 2002; 48(1):39-48.
17. Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP et al. Confirmation of a prognostic index in a primary breast cancer . Br J Cancer. 1987; 56:489-92.
18. Veronese U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M. Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347:1227-32.
19. Wang Y, Klijn JGM, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. Lancet. 2005;365:671-9.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por Câncer no Brasil 2006. Disponível em: URL: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2006/>. Acessado em 15/09/2006.

## APÊNDICES



**FICHA DE COLETA DE DADOS**  
**PESQUISA: APLICAÇÃO DE UM ÍNDICE PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM**  
**CÂNCER DE MAMA**

DATA DA CIRURGIA: [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ]	DATA CIR [ ] [ ] / [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>DADOS ANATOMOPATOLÓGICO</b>	
TIPO HISTOLÓGICO:	TIPOHIS
[ 1 ] CA DUCTAL INVASOR-SOE	[     ]
[ 2 ] CA LOBULAR INVASOR	
[ 3 ] TIPOS ESPECIAIS DE CA DUCTAL INV.	
GRAU HISTOLÓGICO:	GRAHIS
[ 1 ] GRAU 1	[     ]
[ 2 ] GRAU 2	
[ 3 ] GRAU 3	
TAMANHO DO TUMOR	TATU
[ 1 ] < 2 CM	[     ]
[ 2 ] 2 a 5 CM	
[ 3 ] = > 5 CM	
STATUS AXILAR	AXI
[ 1 ] LN AXILARES NEGATIVOS	[     ]
[ 2 ] < 50% DOS LN RESSECADOS POSITIVOS	
[ 3 ] = > 50% DOS LN RESSECADOS POSITIVOS	
<b>FATORES PROGNÓSTICOS ( IHC)</b>	
HER2neu	HER2
[ 1 ] POSITIVO	[     ]
[ 2 ] NEGATIVO	
P53	P53
[ 1 ] POSITIVO	[     ]
[ 2 ] NEGATIVO	



**FICHA DE COLETA DE DADOS**  
**PESQUISA: APLICAÇÃO DE UM ÍNDICE PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM**  
**CÂNCER DE MAMA**

<p><b>LOCAL DA RECIDIVA:</b>  [ 1 ] SÍTIO CIRÚRGICO  [ 2 ] PARTES MOLES  [ 3 ] OSSOS  [ 4 ] PULMÃO/PLEURA  [ 5 ] FÍGADO  [ 6 ] CÉREBRO  [ 7 ] OUTROS</p> <p><b>ÓBITO:</b>  [ 1 ] SIM  [ 2 ] NÃO</p> <p><b>CAUSA ÓBITO:</b>  [ 1 ] CÂNCER DE MAMA  [ 2 ] OUTRAS</p> <p><b>ÍNDICE PROGNÓSTICO DE NOTTINGHAM</b>  [ 1 ] BOM ( &lt; 3,4 )  [ 2 ] MODERADO ( 3,4 a 5,4 )  [ 3 ] POBRE ( &gt; 5,4 )</p>	<p>LOCARE  [        ]</p> <p>OBI  [        ]</p> <p>CAOBI  [        ]</p> <p>IPN  [        ]</p>
---	--

## APÊNDICE B – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO

CEP - GHC

### RESOLUÇÃO

Porto Alegre, 11 de agosto de 2004.

O Comitê de Ética em Pesquisa-CEP-GHC, em reunião ordinária em 11/08/2004 analisou o projeto de pesquisa:

**Nº 065/04**

**Título Projeto:** Aplicação de um índice prognóstico em pacientes com câncer de mama atendidas em um hospital público.

**Pesquisador(es):** Miguel Angelo Spinelli Varella  
James Freitas Fleck

### PARECER:

**Documentação:** Aprovada  
**Aspectos Metodológicos:** Aprovados  
**Aspectos Éticos:** Aprovados

**Parecer final:** Este projeto, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, obteve o parecer de **APROVADO**, neste CEP.

**Grupo e área temática:** Projeto pertencente ao Grupo III – Área Temática: Ciências da Saúde (Medicina – 4.01).

**Considerações finais:** Toda e qualquer alteração do projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/GHC. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do CEP/GHC. O autor deverá encaminhar relatórios semestrais sobre o andamento do projeto. Após conclusão do trabalho, o pesquisador deverá encaminhar relatório final ao Centro de Resultados onde foi desenvolvida a pesquisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa.

  
**Dr. Julio Baldisserotto**  
 Coordenador  
 Comitê de Ética do GHC

**Comitê de Ética em Pesquisa – CEP / GHC** fone/fax: (51) 3361 1739 ramal 2407 – e-mail: [capcientifico@ghc.com.br](mailto:capcientifico@ghc.com.br)  
**Reconhecido:** Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP (31/out/1997) – Ministério da Saúde  
 IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of health and Human Services (DHHS)  
 Office for Human Research Protections (ORPH) sob número – IRB 00001105  
 FWA Federalwide Assurance sob número FWA 00000378

ASSINTE E COORDENADOR DO CENTRO DE RESULTADOS  
 ANO CIENTÍFICO: PESQUISA - GEFOP/2004

## APÊNDICE C – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS DE PRONTUÁRIOS MÉDICOS



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP GHC

### TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS DE PRONTUÁRIOS MÉDICOS

Título do Projeto: APLICAÇÃO DE UM ÍNDICE PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM UM HOSPITAL PÚBLICO

Os pesquisadores abaixo comprometem-se a garantir e preservar as informações dos prontuários e base de dados dos Serviços e do Arquivo Médico do Grupo Hospitalar Conceição, garantindo a confidencialidade dos pacientes. Concordam, igualmente que as informações coletadas serão utilizadas única e exclusivamente para execução do projeto acima descrito. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 24 de maio de 2004.

NOME DOS PESQUISADORES	ASSINATURA
1- Miguel Angelo Spinelli Varella	
2- James Freitas Fleck	
3-	
4-	
5-	
6-	
7-	
8-	
9-	
10-	