

Aplicação do índice prognóstico de Nottingham em pacientes com câncer de mama atendidas em um hospital público

Application of the Nottingham prognosis index in breast cancer patients treated at a public hospital

Miguel Angelo Spinelli Varella¹, James Freitas Fleck², Paulo Pinto Machado³, João Batista Andreola³, Pablo Varella Goulart⁴

Serviço de Mastologia do Hospital Femina de Porto Alegre, RS. Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Ministério da Saúde.

¹Mestre em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Mastologista (TEMA) e cirurgião-geral do Hospital Femina.

²Professor-doutor da UFRGS. Oncologista clínico.

³Mastologista do Hospital Femina.

⁴Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS).

Endereço para correspondência: Miguel Ângelo Spinelli Varella. Rua Martim Aranha, 100, apto. 1104, Torre A, Boa Vista, 90520-020, Porto Alegre, RS, e-mail: miguel.varella@gmail.com

Recebido em: 18/11/2007. Aceito após modificações em: 18/4/2008

Palavras-chaves

Neoplasias mamárias;
Fatores prognósticos;
Câncer de mama.

RESUMO

Um estudo de coorte histórico foi desenvolvido incluindo 116 pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital Femina, Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Ministério da Saúde (MS), entre setembro de 1997 e dezembro de 2000. Foi aplicado o índice prognóstico de Nottingham (IPN) na população em estudo e avaliada a sua associação com a recidiva da doença. O IPN conseguiu identificar um grupo com bom prognóstico, em que de 26 pacientes somente 2 (7,7%) evoluíram para recidiva, e um grupo de 32 pacientes com pobre prognóstico, em que 24 delas (75%) evoluíram para recidiva em cinco anos. Nesta amostra composta de pacientes provenientes da rede pública, a média e o desvio-padrão do tamanho tumoral foi de $3,1 \pm 1,8$ cm e somente 25% das mulheres apresentaram tumores menores do que 2 cm na primeira consulta no hospital terciário. Isso sugere que o diagnóstico de câncer de mama ainda está sendo realizado tardiamente, em nosso meio.

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 ± 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.

Keywords

Mammary neoplasias;
Prognostic factors;
Breast cancer.

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 ano¹. Em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, o Canadá e o Reino Unido, embora a incidência continue crescente, parece haver uma tendência à diminuição da mortalidade em virtude do rastreamento mamográfico e dos avanços da terapia sistêmica². Apesar de essas recentes estatísticas apontarem para 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 mil mortes anualmente, sendo responsável por 15% de todas as mortes por câncer³. 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 incidentes⁴. Infelizmente, em nosso País o diagnóstico muitas vezes é feito em estágios avançados da doença, principalmente em relação ao tamanho do tumor⁵.

Em 1982, Haybittle *et al.* 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 isso propuseram a construção de um índice prognóstico usando somente estes três fatores, que foi denominado índice prognóstico de Nottingham (IPN)⁶.

Em estudos prospectivos posteriores, o mesmo grupo de pesquisadores confirmou os achados anteriores⁷.

O objetivo de nosso estudo foi aplicar o IPN 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.

Método

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 de 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 *et al.*⁸,

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 ambulatorios que participaram do estudo. Foram selecionadas apenas as pacientes virgens de tratamento, e com isso 107 (46,3%) foram excluídas por causa da 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: 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 IPN 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 por meio 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 a 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 $52,4 \pm 12,9$ 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 21 pacientes (18,1%) tinham mais do que a metade dos linfonodos ressecados comprometidos por metástases.

Com a aplicação do IPN 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.

Tabela 1. Avaliação de associação entre as categorias de IPN e recidiva de câncer de mama (n = 116).

IPN	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.

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

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 frequentes foram os ossos com frequência 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 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 em virtude do pequeno número de pacientes que apresentaram recidiva neste subgrupo.

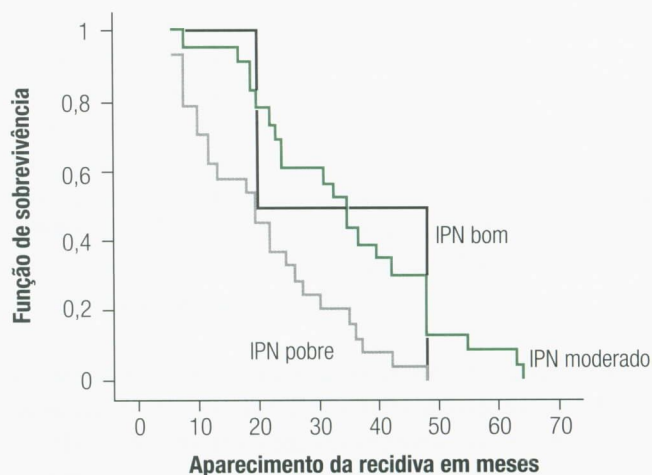


Gráfico 1. Curva de Kaplan-Meier para avaliar o tempo de aparecimento da recidiva de acordo com as categorias do IPN.

Discussão

Nos países desenvolvidos, como consequência de programas de *screening* mamográfico bem elaborados e executados, as estatísticas apontam para diminuição da mortalidade por câncer de mama. Esta diminuição da mortalidade varia de 15% a 22% dependendo da faixa etária rastreada⁹. Além disso, houve grande número de pesquisas de novos fatores prognósticos e a tendência para a diminuição no porte e na agressividade do procedimento cirúrgico¹⁰. Nos anos 1980 já havia sido bem estabelecida a diminuição de radicalidade cirúrgica em relação à mama, porém continuávamos radicais em relação à axila¹¹. Após a publicação de vários estudos sobre a biópsia do linfonodo sentinela e sua efetividade, houve contribuição considerável para a diminuição da agressividade da cirurgia também na axila¹².

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 *et al.* encontraram risco de recidiva de 3,08 para pacientes em que os tumores eram classificados em grau 3 e risco de 1,75 para tumores maiores de 5 cm de diâmetro, concluindo serem estes os dois fatores de risco mais relevantes¹³.

Melo e Silva, Saddi e Momotuk encontraram em sua casuística, em Goiânia, 72% de tumores maiores do que 3 cm¹⁴. Em 2002, Abreu e Koifman relataram que 61,1% das pacientes do Hospital do Câncer I do Inca apresentaram-se no diagnóstico em estádios III e IV⁵. 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, visto 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 a 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 *et al.* avaliaram o tempo decorrido entre a primeira consulta na unidade básica de saúde e o tratamento cirúrgico, encontrando média de 270 dias¹⁵.

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 dela foi de apenas 24 meses.

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

Um estudo desenvolvido na Finlândia, com 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 na diminuição de 24% na mortalidade em comparação com o grupo não rastreado¹⁶.

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 *et al.* 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 adjuvante¹⁷.

O nosso estudo obteve resultados semelhantes ao estudo de Gálea *et al.*, em relação às pacientes com IPN bom e

pobre⁸. No subgrupo de pacientes com IPN pobre identificamos 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, ocorreu 39,7% de recidivas, havendo neste subgrupo a necessidade de se agregar outros fatores prognósticos para melhor estabelecer a associação com bom ou mau prognóstico, pois em nosso estudo este subgrupo também apresentou risco alto de recidiva de 5,16. Na Universidade de Bari, D'Eredita *et al.* conseguiram reproduzir os resultados do grupo de Nottingham, acompanhando 402 pacientes por 192 meses. Porém, tiveram melhor sobrevivência no subgrupo de IPN moderado e atribuíram seus resultados à realização de terapia sistêmica adjuvante e/ou tamoxifen para todas as pacientes de moderado IPN¹⁸.

Existem muitos fatores prognósticos em estudo para câncer. Porém, segundo McShane *et al.* devemos ter muita cautela na sua aplicação clínica em razão de 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 resultados¹⁹.

Estudos da avaliação genética dos tumores de mama parecem promissores e procuram estabelecer assinatura genética para cada tipo de tumor, bem como sua correlação com prognóstico. Wang *et al.*, 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-menopausa²⁰. 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 problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento.

Referências

1. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;22:207-19.
2. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos em câncer de mama feminina. *Rev Bras Cancerol.* 2002;48(1):113-31.
3. 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.
4. 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.

5. 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.
6. 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.
7. Joslyn AS, Konety BR. Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;91:11-8.
8. 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.
9. D'Eredita G, Giardina C, Marttellotta 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.
10. Prado CBP. Da cirurgia de Halsted à biópsia do linfonodo sentinela. *Rev Ginecol Obstet*. 2004;15(4):245-8.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Melo e Silva D, Saddi VA, Momotuk EG. Marcadores moleculares associados ao câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(1):39-48.
15. 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.
16. Pajanen 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.
17. Harris R. Effectiveness: the next question for breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1021-3.
18. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W. Identification of clinically useful cancer prognostic factors: What are we missing? *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(14):1023-5.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2006; [acesso em 2006 sep 15]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2006/>.
20. 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.