

Validade de análise prognóstica do *Adjuvant! Online* no Hospital Erasto Gaertner

Validity of prognostic analysis of Adjuvant! Online at Erasto Gaertner Hospital

Sérgio Bruno Bonatto Hatschbach¹, Leonardo Dequech Gavarrete², Thatiana Tiemi Ikeda³, José Clemente Linhares⁴, João Antônio Guerreiro⁴, Claudiane Ligia Minari⁴

Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR.

¹Chefe do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR.

²Médico-residente de Cancerologia Cirúrgica do Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR.

³Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR).

⁴Médicos titulares do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR.

Endereço para correspondência: Leonardo Dequech Gavarrete. Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa (CEPEP). Rua Dr. Ovide do Amaral, 201, Jardim das Américas, 81520-060, Curitiba, PR. Fax: (41) 3266-1822, e-mails: sergioh@iop.com.br ou leogavarrete@bol.com.br

Recebido em: 15/9/2008. Aceito após modificações em: 13/2/2009

Palavras-chaves

Neoplasias da mama;
Quimioterapia adjuvante;
Prognóstico;
Estudos de validação;
Validação de *software*;
Mortalidade.

Keywords

Breast cancer;
Adjuvant chemotherapy;
Prognosis;
Validation;
Software;
Mortality.

RESUMO

Adjuvant! é um programa de computador mundialmente utilizado por oncologistas na decisão da adjuvância do câncer de mama precoce, porém apenas foi testado e validado na população norte-americana e britânica, não tendo nunca antes sido testado em populações de países menos desenvolvidos. **Métodos:** Seleccionaram-se 181 pacientes com câncer de mama estádios I e II tratadas há mais de 10 anos e aplicaram-se as variáveis do programa para previsão da mortalidade global, mortalidade específica por câncer, sobrevida livre de doença e probabilidade de recidiva em 10 anos. Comparou-se a média de todas as pacientes com o resultado observado. **Resultados:** A maior diferença entre os valores previstos e observados foi de 6,4% no cálculo da mortalidade pelo câncer. Quanto à mortalidade global, a diferença foi de 4% e, em relação ao intervalo livre de doença, 3,1%. **Conclusão:** Não se observou diferença estatística significativa entre os valores, demonstrando o programa ser uma boa ferramenta nesta instituição.

ABSTRACT

Adjuvant! is a computer of worldwide computer used by oncologists to decide the adjuvant systemic therapy of Early Breast Cancer, but has only been tested and validated in the population of U.S. and British, never before tested in populations of least developing countries. **Methods:** Selected 181 patients with breast cancer stage I and II treated over 10-years ago and implemented the programme variables to forecast the overall mortality, cancer specific mortality, survival free of disease and likelihood of recurrence in 10-years. We compared the average of all patients with the outcome observed. **Results:** The biggest difference between the predicted and observed was 6.4% in the calculation of the death by cancer, as the overall mortality difference was 4% and the difference between the interval free of disease was 3.1%. **Conclusion:** There was no statistically significant difference between the values, demonstrating the program be a good tool in this institution.

Introdução

A adjuvância do carcinoma de mama é um grande desafio para os médicos oncologistas em consequência da variedade de drogas disponíveis e das características específicas de cada paciente, sendo a escolha do tratamento uma decisão difícil tanto para o profissional como para o paciente.

Pacientes portadores de neoplasia mamária classificados nos estádios clínicos I e II apresentam algumas recomendações para a escolha dos tratamentos adjuvantes. Essas são baseadas na clínica da paciente, nos riscos de complicações e recidivas. Deve-se pensar também nos benefícios que o tratamento adjuvante pode oferecer à qualidade de vida¹.

São realizadas estimativas sobre as vantagens da terapia com base no estágio clínico da doença, nas características patológicas do tumor, na eficácia do tratamento, na idade em que foram realizados o diagnóstico e as comorbidades associadas, entre outros itens a serem avaliados com cautela²⁻⁵.

O acréscimo da terapia adjuvante escolhida pode ser demonstrado no risco de redução do número de pacientes que apresentam metástase, na melhora da qualidade de vida e, além disso, no aumento da sobrevida das pacientes⁶⁻⁹.

A previsão dos benefícios reais da adjuvância nos estádios clínicos I e II é assunto de alta complexidade. Envolve inúmeras informações relevantes sobre prognóstico, eficácia das várias opções de tratamento e uma estimativa de risco em relação à escolha do tratamento¹⁰.

Essas estimativas influenciarão fortemente a escolha dos possíveis tratamentos adjuvantes, por exemplo, o uso da quimioterapia e hormonioterapia. Para realizar a escolha de determinada terapia, o médico oncologista pode fazer uso de vários métodos. Um dos métodos mais usados e pelo qual se consegue prever os benefícios do tratamento adjuvante é o programa online *Adjuvant!* (www.adjuvantonline.com), desenvolvido por Peter Ravdin em 2001. Esse programa consegue ser objetivo ao demonstrar os benefícios da terapia adjuvante a ser escolhida para cada paciente individualizado¹¹⁻¹³.

O *Adjuvant! Online* é um programa de computador gratuito que pode ser acessado pela *web* ou por computador portátil (PDA). O programa calcula estimativas de mortalidade e recidiva por um período de 10 anos para pacientes que já realizaram cirurgia. Porém, essas devem ser neoplasias unilaterais, unicêntricas, invasivas, histologia de adenocarcinomas e com estadiamento TNM completo¹⁴.

Esse programa é de uso mundial, amplamente conhecido por médicos especialistas em Oncologia e apresenta índices de validação com dados avaliados do British Columbia Tumor Registry¹⁵.

Os riscos estimados, propostos pelo programa *Adjuvant! Online*, são: porcentagem de sobrevida por um período de 10 anos; risco de mortalidade pelo carcinoma de mama; risco de mortalidade por outras causas; probabilidade de recidiva e benefícios que a hormonioterapia, a quimioterapia ou ambas associadas podem oferecer para melhorar a qualidade de vida da paciente.

O *Adjuvant! Online* é um programa utilizado internacionalmente para auxiliar o profissional da área de Oncologia a decidir sobre a adjuvância do carcinoma de mama precoce. É importante considerar que essa ferramenta foi testada somente em pacientes norte-americanos e europeus.

Métodos

Foram selecionadas pacientes com carcinoma invasivo de mama em estádios clínicos iniciais I e II, tratadas no Hospital Erasto Gaertner, com o diagnóstico realizado durante o período de 1993 a 1996. Foi um estudo retrospectivo realizado por meio da revisão de prontuários médicos. Todas as pacientes foram acompanhadas por um tempo mínimo de 10 anos ou evoluíram para o óbito neste período. Essas pacientes selecionadas apresentavam controle locorregional padrão para inclusão no trabalho. Por exemplo, se realizada cirurgia conservadora da mama, obrigatoriamente, elas seriam submetidas à radioterapia e todas foram submetidas a esvaziamento axilar nos níveis I, II e III.

Os critérios de exclusão da pesquisa foram: pacientes do sexo masculino com carcinoma de mama, idade menor que 27 anos e maior que 80 anos, pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante (quimioterapia ou hormonioterapia), pacientes com segundo tumor primário ou tumor sincrônico em mama contralateral e pacientes que não apresentavam laudo anatomopatológico.

Foram revisados 402 prontuários, sendo 221 excluídos por não apresentar seguimento mínimo de 10 anos ou por óbito. Na revisão, coletaram-se dados dos pacientes necessários para o preenchimento da análise da mortalidade e recidiva pelo programa de computador *Adjuvant! Online* com informações como: idade na época do diagnóstico, comorbidades, *status* de receptor estrogênio tumoral, tamanho tumoral, quantidade de nódulos axilares positivos, tipo histológico, grau histológico, avaliação de invasão linfática ou vascular, terapia local e/ou sistêmica empregada.

Com base nas informações coletadas, calcularam-se, utilizando o *software Adjuvant! Online*, riscos de óbito geral, óbito pela doença, óbito por outras causas, risco de recidiva e chance de sobrevida livre de doença em 10 anos para cada paciente tratado no ano de 1993 a 1996. Além disso, observou-se qual foi o verdadeiro desfecho da paciente (causa do óbito, presença de recidiva ou livre de doença em 10 anos).

Realizou-se a coleta de dados por um único investigador devidamente treinado que revisou 402 prontuários. A transferência de informações para a estimativa dos valores previstos pelo programa *Adjuvant! Online* versão 7.0 foi realizada por um segundo investigador. A análise estatística de comparação dos dados observados e previstos foi realizada por um terceiro investigador.

A idade, a avaliação de receptor estrogênio, o tamanho tumoral, o número de linfonodos positivos, o grau tumoral, a terapia adjuvante escolhida e as comorbidades associadas foram as variáveis necessárias para a avaliação dos valores previstos. Nas pacientes com comorbidades desconhecidas, utilizou-se o item “problemas de saúde menores” como padrão, da mesma forma como foi realizado na validação britânica¹⁵.

Os desfechos do estudo foram: sobrevida em 10 anos (paciente permaneceu vivo por 10 anos após o diagnóstico de carcinoma de mama), mortalidade em decorrência do carcinoma mamário (paciente faleceu em razão do carcinoma de mama durante o período de 10 anos após o diagnóstico), probabilidade de óbito por outras causas (paciente faleceu por causas não relacionadas direta ou indiretamente ao carcinoma mamário), sobrevida livre de doença em 10 anos (paciente que evoluiu durante 10 anos após o diagnóstico de carcinoma de mama sem evidência de recidiva ou neoplasia de mama em atividade) e chance de recidiva do carcinoma de mama (paciente apresentou recidiva locorregional ou metástase a distância do carcinoma mamário).

Os valores observados em 10 anos de acompanhamento (sobrevida, mortalidade pelo câncer, mortalidade por outras causas, intervalo livre de doença, chance de recidiva) dos pacientes foram calculados. Esses foram comparados com a média dos valores obtidos por meio do programa de computador *Adjuvant! Online* realizada pelo método de cálculo de hipóteses ou “quadrado”.

Resultados

Selecionaram-se 181 pacientes que realizaram tratamento no Hospital Erasto Gaertner durante o período de 1993 a 1996, classificadas com estádios clínicos I e II para carcinoma mamário. As características clínicas, anatomopatológicas e terapêuticas das pacientes estão na tabela 1. A maioria das pacientes (65%) encontrava-se na faixa etária de 40 a 60 anos de idade e, entre elas, 123 pacientes apresentavam tumores com até 3 cm diâmetro e 58% não apresentavam comprometimento linfonodal.

A terapia adjuvante foi utilizada em 151 pacientes e, destes, 33,8% receberam apenas hormonioterapia, 47,7%, quimioterapia e 18,5%, ambos os tratamentos. A média dos valores, o valor da mediana e os valores mínimos e máximos previstos pelo programa *Adjuvant! Online* dos pacientes estão na tabela 2. Também se encontram a média dos valores obtidos em relação à sobrevida global, a chance de óbito decorrente de carcinoma, a chance de óbito por outras causas, a chance de recidiva e o intervalo livre de doença.

Tabela 1. Características dos pacientes estudados.

Características	No. de pacientes	%
Idade		
25-30	3	2%
31-35	6	3%
36-40	19	11%
41-45	34	19%
46-50	33	18%
51-55	31	17%
56-60	20	11%
61-65	14	8%
66-70	17	9%
71-75	4	2%
Total	181	
Receptor estrogênio		
Indefinido	161	89%
Positivo	19	10%
Negativo	1	1%
Tamanho tumoral		
0,1-1,0	18	10%
1,1-2,0	40	22%
2,1-3,0	65	36%
3,1-5,0	49	27%
> 5	9	5%
Nódulos		
0	105	58%
1-3	33	18%
4-9	24	13%
+9	19	11%
Tipo histológico		
Ductal	167	92%
Lobular	6	3%
Outros	8	5%
Grau histológico		
Grau 1	13	7%
Grau 2	65	36%
Grau 3	19	11%
Desconhecido	84	46%
Invasão linfo/vascular		
Presença	57	32%
Ausência	82	45%
Desconhecido	42	23%
Terapia local		
Quadrantectomia e linfadenectomia axilar + radioterapia	40	22%
Mastectomia radical modificada	113	62%
Mastectomia radical modificada + Rxt	28	16%
Terapia adjuvante		
Nenhuma	30	17%
Hormonioterapia	51	28%
Quimioterapia	72	40%
Quimioterapia + hormonioterapia	28	15%

Tabela 2. Análise comparativa de valores previstos e observados.

	Sobrevida em 10 anos	Mortalidade pelo câncer	Mortalidade por outras causas	Intervalo livre da doença	Chance de recidiva	Mortalidade por outras causas	
	121	55	5	112	64	5	Valores observados
	66,9%	30,4%	2,8%	61,9%	35,4%	2,8%	
	Sobrevida em 10 anos	Mortalidade pelo câncer	Mortalidade por outras causas	Intervalo livre da doença	Chance de recidiva	Mortalidade por outras causas	
Média	70,9	24,0	5,1	58,8	40,1	4,5	Valores calculados
Desvio	16,75	16,75	5,31	30,20	22,48	4,73	(previstos)
Máximo	95,1	76,3	31,1	85,7	90,3	28	
Mínimo	22,4	2,1	0,7	8,7	12,4	0,6	
Mediana	74,0	20,6	3,0	60,0	34,3	2,6	
Valor previsto menos observado	4,0	-6,4	2,3	-3,1	4,7	1,7	
Valor de p							
Valor de p	0,4116	0,1721	0,2620	0,5470	0,3570	0,3891	

Em relação à sobrevida global em 10 anos, das 181 pacientes, 66,9% continuaram vivos após 10 anos do diagnóstico, se comparados com a média obtida pelo programa *Adjuvant! Online* de 70,9%, com um desvio de 16,75 ($p = 0,4116$). Das pacientes que faleceram durante o período de 10 anos em razão do carcinoma, totalizaram 30,4%, ou seja, 55 pacientes. A média prevista pelo programa foi de 24%, com valor de p de 0,1721 pela comparação.

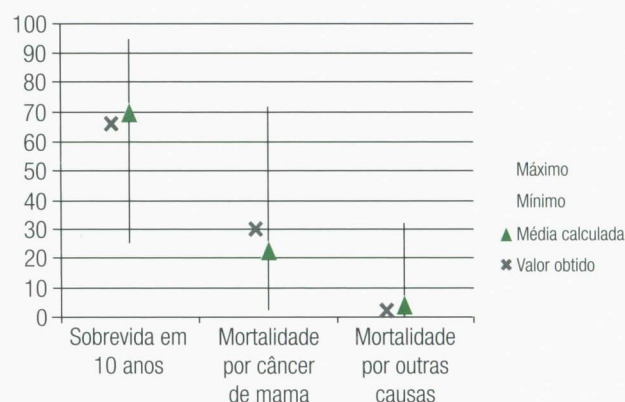
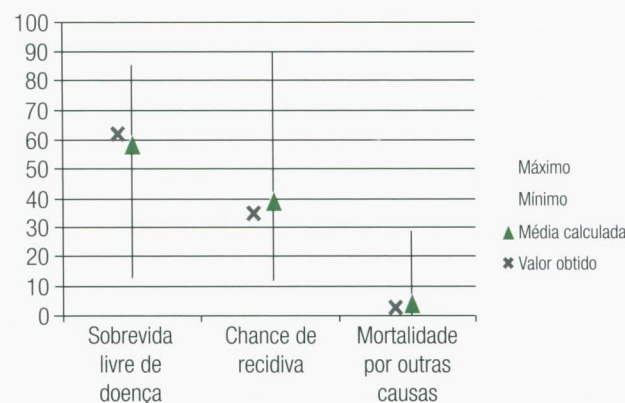
Confrontando a sobrevida livre de doença, das 181 pacientes, 61,9% apresentaram-se livres de doença por 10 anos de seguimento, correlacionados com 58,8% da média obtida do valor previsto pelo programa *Adjuvant! Online* ($p = 0,547$). A chance de as pacientes apresentarem recidiva em 10 anos foi de 40,1% pelo cálculo previsto e efetivamente 35,4% das pacientes evoluíram com recidiva em 10 anos ($p = 0,357$).

A diferença entre os valores previstos e os observados não ultrapassou 6,4%. Observada no cálculo da mortalidade específica por câncer de mama, a diferença no item mortalidade global em 10 anos foi de 4%, quanto à sobrevida livre de doença foi de 3,1% e pelo risco de recidiva a diferença dos valores foi de 4,7%, como pode ser visto na tabela 2.

Os gráficos 1 e 2 também apresentam comparações entre as médias dos valores previstos, assim como suas máximas e mínimas e os valores obtidos pela observação retrospectiva de 10 anos.

Conclusão

Pôde-se observar, neste estudo, que em nenhum dos casos analisados houve diferença significativa entre os valores pre-

**Gráfico 1.** Comparativo de mortalidade de valores previstos (média calculada) e observados (valor obtido).**Gráfico 2.** Comparativo de recidiva entre valores previstos (média calculada) e observados (valor obtido).

vistos e os observados. *Adjuvant! Online* já foi validado em outro estudo, tendo a população britânica como base de pesquisa¹⁵. A base de dados para o cálculo foi retirada do registro Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), população-base norte-americana.

Este é um estudo que visa à validação dessa ferramenta em um hospital latino-americano com uma população até então não corroborada.

Apesar de apresentar um valor de *p* elevado, a tendência do estudo demonstrou pequena diferença na comparação dos valores. Como o *Adjuvant! Online* é uma ferramenta já validada por outros estudos, pode-se confirmar que não existem diferenças estatísticas entre os valores analisados.

Como esses pacientes foram tratados há mais de 10 anos, a maioria não teve acesso ao exame laboratorial de imunoistoquímica para avaliação de receptor estrogênio, o que pode ter influenciado, mas não significativamente, os resultados individuais previstos. Essa influência, porém, não foi suficiente para alterar a média os resultados.

Referências

1. Park A. Breast-cancer basics. Diagnosis and treatment keep changing. Here's what you need to know now. *Time*. 2007; 170(16):46-7.
2. Albain K, Green S, Ravdin P, Cobau C, Levine E, Ingle J, et al. Overall survival after cyclophosphamide, adriamycin, 5FU and tamoxifen is superior to tamoxifen alone in postmenopausal, receptor (+), node (+) breast cancer: new findings from phase III Southwest Oncology Group Intergroup trial S8814 (INT-0100) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;20:24a.
3. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. The International Breast Cancer Study Group. *Ann Oncol*. 1990;1:183-88.
4. Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol*. 2006;24:1332-41.
5. Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD. Adjuvant chemoendocrine therapy in postmenopausal breast cancer: cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dose and schedule may make a difference. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16:1358-62.
6. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1784-92.
7. Luke C, Gill G, Birrell S, Humeniuk V, Borg M, Karapetis C, et al. Treatment and survival from breast cancer: the experience of patients at South Australian teaching hospitals between 1977 and 2003. *J Eval Clin Pract*. 2006;13(2):212-20.
8. Kenemans P. Quality of life in breast cancer patients. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(7):366-7.
9. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res*. 2006;8:R25.
10. Masood S. The knowledge about risk for breast cancer: the patients' right to know. *Breast J*. 2008;14(3):219-20.
11. Richards MA, O'Reilly SM, Howell A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with axillary node-positive breast cancer: an update of the Guy's/Manchester trial. *J Clin Oncol*. 1990;8:2032-39.
12. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:684-90.
13. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3726-34.
14. Ravdin P, Simonoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):980-91.
15. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:2716-25.