

Câncer de mama em mulheres jovens: um estudo de probabilidade de sobrevida livre de doença

Breast cancer in young women: a study on the probability of disease-free survival

Carlos Gilberto Crippa
Armando José d'Acampora
Edevar José de Araújo
Antônio Carlos Marasciulo
Ana Luiza Curi Hallal
Gláucia Gondin

Resumo

Introdução: O câncer de mama é incomum, porém não raro, em mulheres jovens. Embora o impacto psicossocial da doença e seu tratamento tenham considerações importantes, permanecem controvérsias quanto ao prognóstico evolutivo da doença nestas mulheres, especialmente porque diferentes resultados em relação à sobrevida livre de doença e à sobrevida global são referidos na literatura. **Objetivo:** Este estudo foi realizado com o objetivo de conhecer a probabilidade de sobrevida livre de doença em mulheres com câncer de mama com idade igual ou inferior a 35 anos ao longo do tempo. **Método:** Realizou-se um estudo descritivo do tipo série de casos, a partir de levantamento de dados dos prontuários de 105 mulheres com carcinoma de mama atendidas no Serviço de Mastologia da Maternidade Carmela Dutra, de Florianópolis (SC), no período de novembro de 1987 a dezembro de 1999, com seguimento até julho de 2001. A análise de sobrevida foi feita para a sobrevida livre de doença e utilizou-se o método de Kaplan-Meier. **Resultados:** A média de idade das pacientes estudadas foi de 31,7 anos. Ao final do período de seguimento, 52,4% das pacientes estavam vivas e sem doença; 20% estavam vivas e com doença; e 25,7% foram a óbito. A probabilidade de sobrevida livre de doença em cinco e dez anos foi, respectivamente, de 56,1% e 22,4%. **Conclusão:** Mulheres portadoras de câncer de mama, com idade igual ou inferior a 35 anos, têm a probabilidade de sobrevida livre de doença após o diagnóstico de 56,1% em cinco anos e de 22,4% em dez anos.

Abstract

Introduction: The breast cancer is uncommon, but not rare, in young women. However, the psychosocial impact of the disease and its treatment have important considerations, controversies remaining about the disease evolutionary prognosis in these women, specially because different results in relation to disease-free survival or overall survival are referred to in literature. **Objective:** This study was held with the objective to know the probability of disease-free survival in women with breast cancer with the age equal or inferior to 35 year over the time. **Method:** A descriptive study of the cases series type was held from a data survey of the handbooks of 105 women with breast carcinoma assisted in the Mastology Service of Carmela Dutra Maternity in Florianópolis-SC from November, 1987 to December, 1999, with follow-up until July, 2001. The free-survival analysis was done for disease-free survival and the Kaplan Maier method was used. **Results:** Average patients' age was 31.7 years. At the end of the follow-up period, 52.4% of patients were alive without disease, 20% were alive with disease and 25.7% had died. The probability of disease-free survival in five and ten years were 56.1% and 22.4%, respectively. **Conclusion:** Women carriers of breast cancer, with the age equal or inferior to 35 years have the probability of disease-free survival after the diagnosis of 56.1% in five years and 22.4% in ten years.

Unitermos

Câncer de mama
Neoplasia maligna
Carcinoma
Sobrevida

Key words

Breast cancer
Malignant neoplasia
Carcinoma
Survival

Aceito para publicação em novembro de 2002.

Maternidade Carmela Dutra, centro de referência em saúde da mulher do estado de Santa Catarina, Florianópolis-SC.

Introdução

É consenso mundial que a maior incidência dos tumores malignos da mama ocorra em torno dos 50 anos, sendo incomum, porém não raro, em mulheres jovens^(3,4).

Embora o impacto psicossocial da doença e seu tratamento tenham considerações importantes, permanecem controvérsias quanto ao prognóstico evolutivo da doença nessas mulheres, especialmente porque diferentes resultados em relação à sobrevida livre de doença (SLD) e à sobrevida global (SG) são referidos na literatura^(1, 9, 15, 16, 20).

Com o objetivo de conhecer a probabilidade de sobrevida livre de doença nas mulheres portadoras de câncer de mama com idade igual ou inferior a 35 anos diagnosticadas e tratadas em nosso meio, nos propusemos a levantar dados de diagnóstico, tratamento e seguimento que permitissem uma análise de sobrevida desses casos ao longo do tempo.

Método

Trata-se de um estudo descritivo do tipo série de casos⁽¹²⁾ a partir de levantamento de dados dos prontuários de 105 mulheres com câncer de mama, com idade igual ou inferior a 35 anos no momento do diagnóstico, atendidas pelo Serviço de Mastologia da Maternidade Carmela Dutra, de Florianópolis (SC).

A série de observações foi acumulada entre 1º de novembro de 1987 e 31 de dezembro de 1999. Os dados de acompanhamento das pacientes foram colhidos até julho de 2001.

Para a análise de sobrevida, a definição da variável tempo-dependente foi o período entre a data do diagnóstico e a data da última reavaliação.

Na confecção da curva de sobrevida, recidiva e/ou óbito foram considerados critério de seguimento *completo* para o estudo dos casos que apresentaram o evento de interesse até a data da última revisão. Como critério de *censura* foram considerados os casos livres de doença ao final do seguimento e os casos perdidos ao longo do período (cuja ocorrência ou não do evento de interesse não se conhecia)^(13, 14).

Quanto à recidiva, só foi considerado se houve a ocorrência ou não, desconsiderando-se o sítio em que se manifestou, mesmo se local ou à distância.

A análise estatística descritiva foi realizada utilizando-se o programa Epi Info, versão 6.0⁽⁶⁾.

Neste estudo foi avaliada apenas a sobrevida livre (vida sem doença), e não a sobrevida global (tempo de vida do diagnóstico ao óbito com doença) das pacientes.

A análise de sobrevida, realizada através do método do produto limite ou Kaplan-Meier^(14, 17), permitiu a estimativa de tempo mediano livre de doença, que corresponde a 50% de probabilidade de estar livre de doença ao tempo t , quartis inferior e superior livres de doença ao tempo t , e o estudo das funções $S(t)$ e $R(t)$.

$S(t)$ é o tempo de sobrevida cumulativa e corresponde à probabilidade de sobreviver livre de doença (SLD) até determinado tempo t .

$R(t)$ corresponde ao risco estimado de recidiva e/ou óbito ao tempo t , sendo calculado na fórmula $R(t) = 1 - S(t)$. Isso informa a probabilidade de incidência do evento de interesse.

Foi calculado o intervalo de confiança de 90% para a estimativa de risco de recidiva e/ou óbito para cinco períodos do seguimento (no início, no quartil inferior, no tempo mediano, no quartil superior e no final do seguimento)⁽¹⁷⁾. A análise e a curva de sobrevida foram realizadas através dos programas estatísticos Statistica® (Statsoft®) e SPSS® (SPSS Inc.®).

Resultados

No período de 1º de novembro de 1987 a 31 de dezembro de 1999 foram observadas 105 mulheres com câncer de mama, que foram seguidas até 31 de julho de 2001. A duração do estudo foi, portanto, de 165 meses.

A idade das pacientes ao diagnóstico variou de 13 a 35 anos, sendo a idade média de 31,7 anos (desvio padrão = 3,1), a mediana de 32 anos e a modal de 35 anos.

Ao final do seguimento, do total de 105 pacientes estudadas, 55 (52,4%) estavam vivas e sem doença; 21 (20%) permaneciam vivas e com doença e 27 (25,7%) foram a óbito (**Tabela 1**).

Quanto à estimativa da probabilidade de sobrevida livre de doença, foi observado que a probabilidade de sobreviver cinco anos, 11 meses e dez dias (mediana do período de seguimento) do grupo estudado foi de 50,1%. Já o risco estimado de recidiva ou óbito por câncer de mama, neste período, foi de 49,9%. No quartil inferior, a probabilidade de estar viva em três anos e 13 dias é de 75,2%. No quartil superior, a probabilidade de estar viva em nove anos, um mês e 14 dias é de 22,4%. O risco de recidiva e/ou óbito foi respectivamente de 24,8% e 77,6% para os mesmos períodos (**Tabela 2**).

A probabilidade de sobrevida livre de doença em cinco e dez anos (1.825 e 3.650 dias) foi, respectivamente, de 56,1% e 22,4% (**Figura 1**).

Na **Figura 2**, pode-se visualizar um aumento no risco de recidiva ou óbito ocorrendo entre o terceiro e o quarto ano (mil dias).

Discussão

Embora incomum em mulheres abaixo de 35 anos, com uma ocorrência em média de 4% dos casos⁽²⁰⁾, o câncer de mama é a neoplasia mais comum em mulheres na idade reprodutiva⁽¹⁸⁾. Além das incertezas de qual a melhor modalidade terapêutica cirúrgica ou clínica, do futuro obstétrico, da anticoncepção, há controvérsias em relação ao prognóstico da paciente jovem com câncer de mama.

Tabela 1 – Distribuição das pacientes jovens com câncer de mama, segundo desfecho clínico (MCD, 2001)

Desfecho	Frequência	Percentual
Vivas sem doença	55	52,4
Vivas com doença	21	20
Óbito	27	25,7
Ignorado	2	1,9
Total	105	100

Fonte: Same da Maternidade Carmela Dutra, SC.

Do ponto de vista de Fowble *et al.*, a falta de uma definição consistente de idade jovem para mulheres com câncer de mama tem contribuído para se ter diferentes resultados nos estudos que relacionam a evolução desta doença e o seu prognóstico à idade⁽⁹⁾.

Adotou-se, neste estudo, como idade jovem, mulheres com 35 anos ou menos, baseando-se no período reprodutivo e no perfil hormonal. Essa idade marca o início do climatério, momento em que se inicia a falência funcional das gônadas femininas e que tem seu término aos 65 anos⁽⁸⁾. Assim, estarão sendo avaliadas mulheres, teoricamente, dentro de um mesmo perfil hormonal.

A hipótese de que a idade por si só é fator independente de evolução desfavorável é sustentada por Yildirim, Aebi e Kronan *et al.*^(1, 15, 20). Já outros, como Chan, Kurtz, Bertheau e Fowble *et al.*^(3, 4, 11, 16), associam a idade jovem a outros fatores de mau prognóstico, como maior tamanho tumoral, maior comprometimento axilar, pior grau histológico e nuclear e menores índices de receptores hormonais.

Este estudo teve uma duração de 165 meses. No final, 52,4% das pacientes estavam vivas e sem doença,

20% estavam vivas com doença e 27,7% foram a óbito (Tabela 1).

Este dado, porém, não reflete a real sobrevida de uma paciente jovem com câncer de mama ao longo do tempo. Para isso, é necessária uma análise de sobrevida^(14, 17).

Aplicou-se o método de Kaplan-Meier, que permite estimar a função de sobrevida através da construção de uma curva, que se inicia com 100% da população do estudo e mostra ao longo do tempo do período de avaliação a percentagem da população sobrevivente nos sucessivos tempos⁽¹³⁾.

Para este estudo, a análise de sobrevida foi feita para a sobrevida livre de doença, e não para a sobrevida global. A sobrevida livre de doença tem a morte ou evidência de doença ativa como causa de falência, considerando-se que provavelmente todas as pacientes que recidivarem à distância irão a óbito⁽¹⁹⁾, e que as que recidivarem localmente terão um pior desfecho clínico⁽²⁾. Já a sobrevida global tem a recidiva como evento intermediário, ficando fora do propósito do estudo.

Esta análise e as demais citadas avaliam o impacto do tratamento na sobrevida, já que estudam as pa-

Tabela 2 – Estimativa da probabilidade de sobrevida livre de doença (em dias), risco de recidiva e/ou óbito e intervalo de confiança de 90% para o risco, em diferentes períodos de seguimento* (MCD, 2001)

Seguimento	Tempo de sobrevida	Sobrevida cumulativa	Estimativa de risco	Erro padrão	IC (90%)
Início	5	0,990291	0,0097	0,009661	0,0095-0,0099
Percentil 25	1.108	0,752039	0,248	0,045249	0,1178-0,522
Percentil 50	2.169	0,501018	0,491	0,061116	0,4513-0,5517
Percentil 75	3.329	0,224649	0,7754	0,077189	0,6829-0,8804
Final	4.228	0,112324	0,8877	0,088306	0,7677-1,0265

*Método de Kaplan-Meier (estimativa de produto limite).

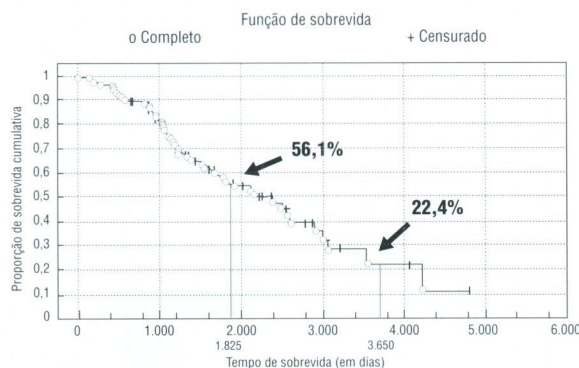


Figura 1: Tempo livre de doença para as pacientes jovens tratadas na MCD entre 1987 e 1999

cientes desde a data do diagnóstico, em que se iniciou o tratamento. Não servem, nesta situação, para definir como é a história natural do câncer de mama na mulher jovem.

Assim, este e os demais estudos consultados, usando a metodologia descrita, permitem conhecer a probabilidade de sobreviver até qualquer ponto no tempo após o diagnóstico e é estimado a partir da probabilidade cumulativa de sobreviver a cada um dos intervalos de tempo precedentes.

Como já descrito e comentado, existem opiniões e observações controversas em relação à idade e ao prognóstico, predominando uma tendência de relacionar uma menor sobrevida e um menor intervalo livre de doença nas mulheres jovens com câncer de mama. Também as análises de sobrevida e recorrência são descritas em intervalos variados, porém mostram uma tendência a um prognóstico que vai piorando ao longo do tempo⁽⁷⁾.

No presente estudo foi encontrado que a sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos foi de 56,1% e em dez anos, de 22,4%, considerando-se pacientes em qualquer estágio clínico. Estes números estão próximos aos encontrados por Chan *et al.*⁽⁴⁾, em Toronto, Canadá, envolvendo 1.086 pacientes com câncer de mama com idade inferior a 35 anos. Revisando os prontuários de 1965 a 1994 (30 anos) e com seguimento médio de 7,2 anos, relatam 41% de SLD em cinco anos e 30% em dez anos. Embora pequena a diferença, é possível perceber um melhor resultado neste estudo em cinco anos e uma diminuição em dez anos de seguimento. A discordância, além do tamanho da amostra, é que os autores não consideraram as pacientes com metástase, enquanto neste estudo foram incluídas todas as pacientes com câncer, inclusive aquelas com metástases.

Aebi *et al.*⁽¹⁾, analisando quatro séries de estudos (I, II, V e VI) do International Breast Cancer Study Group (IBCSG), estudaram algumas variáveis, especialmente o impacto da idade no prognóstico do câncer da mama em mulheres na pré-menopausa, e des-

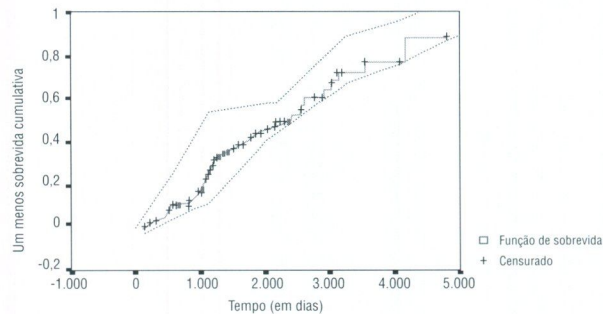


Figura 2: Risco de recidiva e/ou óbito e faixa de intervalo de confiança de 90% para as pacientes jovens tratadas na MCD entre 1987 e 1999

crevem, em seus resultados em 314 mulheres com 35 anos ou menos, uma SLD de 35% em dez anos de seguimento, concluindo que as jovens têm um pior prognóstico.

Também analisando a sobrevida de mulheres com 35 anos ou menos, porém limitando-se a pacientes até o estágio III, Gadjos *et al.*⁽¹⁰⁾ relataram uma SLD, em cinco anos, de 84%. Resultado semelhante é referido por Fowble *et al.*⁽⁹⁾, que, estudando pacientes apenas nos estádios I e II, encontraram uma SLD, no mesmo período, de 82%.

Outro estudo, seguindo uma amostra selecionada com pacientes nos estádios I e II que se submeteram à mastectomia radical modificada como tratamento cirúrgico, encontrou um resultado diferente, com uma SLD de 65%. Esses resultados sobressaíram quando comparados aos resultados de SLD de 98% do grupo de mulheres acima de 35 anos. Os autores do estudo concluem que a idade é um fator independente de mau prognóstico com uma razão de risco igual a 4 ($RR = 4$) para recidiva no grupo com 35 anos ou menos⁽²⁰⁾.

Também Kroman *et al.*⁽¹⁵⁾ concluíram, em suas análises, que a idade abaixo de 35 anos é fator independente de um prognóstico desfavorável, com um risco de óbito de 2,18 em relação ao risco 1 referendado arbitrariamente para o grupo de mulheres entre 45 e 49 anos com câncer de mama.

Feldman *et al.*⁽⁷⁾ analisaram mulheres com idade de 30 anos ou menos ($n = 29$) e apresentaram uma taxa de sobrevida de 45%, 34% e 28% em cinco, dez e 15 anos de seguimento. Projetaram uma sobrevida em 20 anos de 24% e, em 30 anos, de 19%.

As diferenças encontradas entre os vários trabalhos citados e este, especificamente, se devem à diversidade de critérios da metodologia em cada grupo de estudo. Na tentativa de se obter um resultado que mais se aproximasse da realidade, optou-se por incluir neste estudo todas as pacientes com câncer de mama, mesmo aquelas que buscaram o diagnóstico nos estádios mais avançados da doença. Assim, fez parte dessa amostra inclusive uma paciente que chegou ao ser-

viço em estado crítico de saúde, indo a óbito no quinto dia após o diagnóstico. Desta forma, obteve-se uma curva com pacientes recidivando ou chegando a óbito no início do seguimento e, por conseguinte, uma sobrevida um pouco menor aos cinco e dez anos de seguimento, quando comparada a alguns resultados da literatura já citados.

Como já comentado, as diferenças entre este trabalho e os demais são compreensíveis, já que aqueles excluíram do estudo casos avançados e com metástases à distância. Porém, a nosso ver, o que aqui se apresenta mostra o real comportamento evolutivo do câncer de mama em jovens no nosso meio.

A estimativa de risco de recidiva ou óbito é o espelho da sobrevida. Assim, os resultados encontrados de 49,9% na mediana do estudo (cinco anos, 11 meses e dez dias) e de 75,2% no quartil superior (nove anos, um mês e 14 dias) mostram a alta letalidade da doença, que tende a persistir ao longo do tempo. As diferenças nos critérios de avaliação entre os estudos das pacientes jovens com câncer de mama trazem resultados diversos, porém é unânime que a sobrevida diminui ao longo do tempo e que a doença tem uma alta letalidade.

Deparamo-nos também, neste estudo, com o pouco conhecimento a respeito da história natural do câncer de mama, especialmente em jovens, e com algumas questões sem resposta. Por que os tratamentos não curam uma grande porcentagem destas mulheres e por que o câncer de mama recidiva até 20 anos ou mais após o tratamento inicial?

Conforme Clare *et al.*⁽⁵⁾, baseados nos dados do Instituto Nacional do Câncer de Milão, as curvas de sobrevida costumam mostrar dois picos de recidiva. Um, maior, aos 18 meses e outro, menor, aos 60 meses (cin-

co anos). Neste estudo, observando a Figura 2, podemos detectar um pico de recidiva e/ou óbito ocorrendo entre o terceiro e o quarto ano de seguimento. A diferença pode ser atribuída ao fato de que ficou registrada apenas a data do óbito como evento de interesse naquelas pacientes que recidivaram e que posteriormente foram a óbito antes do fechamento do estudo. Para estas pacientes, a data da recidiva ficou mascarada pela data do óbito. Dessa forma, a estimativa de risco de recidiva e/ou óbito (Figura 2) marca entre o terceiro e o quarto ano as pacientes que recidivaram e estão vivas e as que foram a óbito (porém que tiveram recorrência da doença anteriormente). Isto não nos permitiu conhecer o período em que ocorreram apenas as recidivas.

Com base no estudo de Clare *et al.*⁽⁵⁾, a terapia adjuvante, hipoteticamente, poderia beneficiar apenas aquelas pacientes que não estariam curadas com a terapia local e que iriam recidivar no primeiro pico aos 18 meses. Os tumores menores e com bom prognóstico tendem a recidivar durante o segundo pico de frequência da curva e não se beneficiariam da terapia adjuvante. Talvez esta possa ser uma explicação de que os tratamentos adjuvantes não curam uma grande parte das pacientes. Falta, porém, a compreensão do motivo pelo qual o câncer de mama costuma recidivar até 20 anos após o tratamento do tumor primário⁽⁵⁾.

Avaliando os dados fornecidos por este estudo, sem fazer as estratificações de outros critérios prognósticos, podemos concluir que mulheres portadoras de câncer de mama, com idade igual ou inferior a 35 anos, têm a probabilidade de sobrevida livre de doença após o diagnóstico de 56,1% em cinco anos e de 22,4% em dez anos em nosso meio.

Referências bibliográficas

1. AEBI S, GELBER S, CASTIGLIONE-GERTSCH M *et al.* Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355(9218): 1869-74.
2. BARROS ACSD, TEIXEIRA LC, NISIDA AC, PINOTTI M, PINOTTI JA. Efeito da recidiva local pós-Quart no prognóstico oncológico das pacientes com carcinoma invasor inicial de mama. *Rev Bras Mastologia* 2000; 10(3): 121-5.
3. BERTHEAU P, STEINBERG SM, COWAN K, MERINO MJ. Breast cancer in young women: clinicopathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1999; 16(3): 248-56.
4. CHAN A, PINTILIE M, VALLIS K, GIROURD C, GOSS P. Breast cancer in women < or = 35 years: review of 1,002 cases from a single institution. *Ann Oncol* 2000; 11(10): 1255-62.
5. CLARE SE, NAKHLIS F, PANETTA JC. Molecular biology of breast cancer metastasis. The use of mathematical models to determine relapse and to predict response to chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2000; 2(6): 430-5.
6. DEAN AG, DEAN JA, COULUMBIER D *et al.* Epi Info: a word processing database and statistics program for epidemiology on microcomputers. In: 6.0 ed. Atlanta: Center of Disease Control and Prevention. 1994.
7. FELDMAN AL, WELCH JP. Long-term outcome in women less than 30 years of age with breast cancer. *J Surg Oncol* 1998; 68(3): 193-8.
8. FERNANDES CE, MELO NR, WEHBA S. Climatério feminino: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. 1. ed. São Paulo: Lemos. 1999.
9. FOWBLE BL, SCHULTZ DJ, OVERMOYER B *et al.* The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1): 23-33.
10. GAJDOS C, TARTTER PI, BLEIWEISS IJ, BODIAN C, BROWER ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000; 190(5): 523-9.
11. HAAS JA, SCHULTZ DJ, PETERSON ME, SOLIN LJ. An analysis of age and family history on outcome after breast-conservation treatment: the University of Pennsylvania

- experience. *Cancer J Sci Am* 1998; 4(5): 308-15.
12. HENNEKENS CH, BURING JE. Types of epidemiology studies. *In*: MAYRENT S. (ed.) *Epidemiology in medicine*. Boston: Little Brown and Company. 1987; 101-33.
13. JENICEK M. *Epidemiology: the logic of modern medicine*. 1. ed. Montreal: Epimed. 1995.
14. KLEINBAUM DG. *Survival analysis: a self-learning text*. 1. ed. Atlanta: Springer. 1997.
15. KROMAN N, JENSEN MB, WOHLFAHRT J, MOURIDSEN HT, ANDERSEN PK, MELBYE M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320(7233): 474-8.
16. KURTZ JM, SPITALIER JM, AMALRIC R *et al*. Mammary recurrences in women younger than forty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15(2): 271-6.
17. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998.
18. SHAW DE PAREDES E, MARSTELLER LP, EDEN BV. Breast cancers in women 35 years of age and younger: mammographic findings. *Radiology* 1990; 177(1): 117-9.
19. TAMBURINI M, CASALI PG, MICCINESI G. Outcome assessment in cancer management. *Surg Clin North Am* 2000; 80(2): 471-86.
20. YILDIRIM E, DALGIC T, BERBEROGLU U. Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74(4): 267-72.

Endereço para correspondência

Carlos Gilberto Crippa
Rua Othon Gama D'Eça 900/805
CEP 88015-240 – Florianópolis-SC
Telefax: (48) 223-5270
e-mail: cgcrippa@terra.com.br