

ESTUDO DE UM ÍNDICE PROGNÓSTICO PARA CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

DANIEL LUIZ GIMENES

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Oncologia

ORIENTADOR: Prof. Dr.

PAULO EDUARDO PIZÃO

CO-ORIENTADORA: Prof^a. Dra.

MARIA DO ROSÁRIO DE OLIVEIRA DIAS LATORRE

São Paulo
2003



FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo

Gimenes, Daniel Luiz

Estudo de um índice prognóstico para câncer de mama metastático /
Daniel Luiz Gimenes. -- São Paulo, 2003.

59p.

Dissertação (mestrado)—Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências—Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Paulo Eduardo Pizão.

Descritores: 1. NEOPLASIAS MAMÁRIAS 2. PROGNÓSTICO 3.
METÁSTASES.

DEDICATÓRIA

À minha família, pelo apoio e carinho nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

AO PROF. DR. PAULO EDUARDO PIZÃO, meu orientador neste trabalho, pela amizade, paciência, disposição e pelo incentivo ao desenvolvimento de idéias e ideais.

À PROF^a. DRA. MARIA DO ROSÁRIO OLIVEIRA DIAS LATORRE, minha co-orientadora neste trabalho, pela disposição em compartilhar comigo seus conhecimentos em Estatística, fundamentais na execução deste trabalho.

AO DR. AGNALDO ANELLI, chefe do departamento de Oncologia Clínica do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, por todos os primeiros ensinamentos em Oncologia, durante a residência em Oncologia.

AO PROF. DR. RICARDO RENZO BRENTANI, pelo incentivo à pesquisa e pela criação deste curso de Pós-Graduação.

AO DR. MARIO MOURÃO NETO, chefe do departamento de Mastologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, pelo apoio e incentivo na realização deste trabalho.

A TODOS OS DOCENTES DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA, por terem contribuído na expansão dos meus conhecimentos na área oncológica.

A TODOS COLEGAS DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE, pelo apoio e pela amizade que aqui se iniciou.

À SRA. ANA MARIA RODRIGUES ALVES KUNINARI SRTA MÁRCIA MIWA HIRATANI, pela amizade e pelo empenho em dar o mais alto padrão de qualidade e seriedade a este curso de pós-graduação.

À SRA. HIRDE CONTESINI e a todos os funcionários do SAME pelo valioso auxílio na fase de levantamento de dados do prontuário.

À SRA SUELY FRANCISCO, SRA ROSINÉIA AGUIAR CARNEIRO, SRA. MARIA ADRIANA M. BASSOLS, SRA. FRANCYNE POLEN DE LIMA E SR. ALESSANDER JOSÉ FRANCISCO, funcionários da Biblioteca da Fundação Antonio Prudente, pela eficiência, empenho, carinho e atenção na obtenção de material bibliográfico e preparo das referências citadas neste estudo.

AOS MEUS AMIGOS DO DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO CENTRO DE TRATAMENTO E PESQUISA HOSPITAL DO CÂNCER, pelo incentivo e apoio, nos momentos de apreensão e de felicidade.

AOS MEUS AMIGOS DO DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO HOSPITAL SANTA MARCELINA, pelo incentivo e apoio, nos momentos de apreensão e de felicidade.

ÀS IRMÃS DA CASA DE SAÚDE SANTA MARCELINA, pela amizade e pelo
amparo espiritual, sempre oferecido em suas orações dedicadas aos seus
funcionários.

**AO DR. DÉCIO VERRESCHI, SUPERVISOR DA RESIDÊNCIA DE
CLÍNICA MÉDICA DO HOSPITAL SANTA MARCELINA**, pela paternidade e
pelo apoio aos seus “filhos”, sempre com palavras sábias que nos auxiliam nos
momentos difíceis da vida.

A TODOS OS MEUS AMIGOS, pelo incentivo e apoio, nos momentos de
apreensão e de felicidade.

RESUMO

GIMENES DL. Estudo de índice prognóstico para câncer de mama metastático.

São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado – Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer – AC Camargo].

Introdução: O câncer de mama metastático é uma neoplasia incurável, entretanto, a sobrevida pode variar muito, dependendo da combinação da presença ou ausência de determinados fatores prognósticos,.

Objetivos: 1) Definir os fatores prognósticos para pacientes com neoplasia de mama metastática, tratadas no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer. 2) Elaborar um índice prognóstico baseado nos resultados obtidos.

Pacientes e métodos: Dados de 400 pacientes com câncer de mama metastático, admitidas no período entre 1989 e 1993, no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, foram analisados. Para definição dos fatores prognósticos, foram utilizados os riscos proporcionais de Cox. Para construção do índice prognóstico, foram utilizados os valores dos coeficientes β do modelo de Cox. Taxas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan e Meier.

Resultados: Após a análise de regressão multivariada, as variáveis com impacto prognóstico independente para sobrevida foram: receptor de estrógeno, metástase hepática, metástase pleural, metástase cerebral e níveis séricos de desidrogenase láctica. Diante destes resultados, construiu-se a seguinte equação matemática: **Índice proposto**= DHL (normal=0, elevado=1) x 1,46 + SNC (presente=1, ausente=0) x 1,12 + MH (presente=1, ausente=0) x 1,61 + MP (presente=1, ausente=0) x 0,92



+ RE (positivo=0, negativo=1) x 0,91. O índice proposto foi aplicado na presente amostra e, foram definidos três grupos de risco: baixo (score = 0), intermediário (0,1 a 0,99) e alto risco (1 ou mais). As sobrevidas medianas das populações de baixo, intermediário e alto risco foram, respectivamente: 49,7, 27,6 e 6,8 meses ($p=0,0004$).

Conclusão: Os principais fatores prognósticos para câncer de mama metastático, na presente amostra, foram: de receptor de estrógeno negativo, metástases hepáticas, pleurais e cerebrais e nível sérico de desidrogenase láctica elevado. O índice prognóstico detectou três grupos de risco onde, constatou-se diferenças estatisticamente significativas entre as curvas de sobrevida dos grupos de risco. Após a necessária validação, este índice prognóstico pode ser uma ferramenta útil, tanto no desenho de estudos clínicos futuros, como também na clínica diária estimando a sobrevida de uma paciente em particular.

Descritores: 1. NEOPLASIAS MAMÁRIAS. 2. PROGNÓSTICO. 3. MESTÁSTASES.

SUMMARY

Purpose: To identify the most important prognostic factors in predicting survival and to establish a prognostic index for metastatic breast cancer patients.

Patients and Methods: Data from 400 metastatic breast cancer patients treated, between January 1989 and December 1993, at Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer – São Paulo, were analysed. Following the identification of the most important prognostic factors (multivariate regression analyses), their β coefficient values were incorporated into a prognostic index. Survival rates were calculated using the method of Kaplan and Meier.

Results: In multivariate regression analyses, negative estrogen receptor, presence of hepatic metastasis, pleural metastasis, brain metastasis and high serum levels of lactate dehydrogenase, significantly contributed to poorer survival. The prognostic index was elaborated as follows: Prognostic index = lactate dehydrogenase (normal=0, elevated = 1) x 1.46 + brain metastasis (absent =0, present =1) x 1.12 + hepatic metastasis (absent = 0, present = 1) x 1.61 + pleural metastasis (absent = 0, present = 1) x 0.92 + estrogen receptor (positive = 0, negative = 1) x 0.91. This prognostic index was applied onto the same population and three risk groups were identified. The median survival rates of low, intermediate and high risk groups were 49.7, 27.6 and 6.8 months, respectively ($p=0.0004$).

Conclusions: Negative estrogen receptor, presence of hepatic metastasis, pleural metastasis, brain metastasis and high brain metastasis serum levels were the most important prognostic factors for this population of metastatic breast cancer patients.

The proposed prognostic index detected three risk groups showing different survival patterns. After the appropriate validation, it could become a useful tool both for the design of future clinical trials and to estimate of individual patient survival in daily practice.

ÍNDICE

1	Introdução	1
	1.1 Câncer de mama	6
2	Objetivos	16
3	Pacientes e métodos	17
4	Resultados	21
5	Discussão	35
6	Conclusões	49
7	Referências bibliográficas	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	População, após a aplicação dos índices Proposto e YAMAMOTO et al.(1998):distribuição de acordo com os grupos de risco.	32
Figura 2	Índice prognóstico proposto, curvas de sobrevida dos grupos de risco.	33
Figura 3	Índice prognóstico de YAMAMOTO et al.(1998), curvas de sobrevida dos grupos de risco.	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número e porcentagem de pacientes, segundo os sítios metastáticos	22
Tabela 2	Análise de Kaplan Meier: de acordo com as características do paciente e do tumor primário .	23
Tabela 3	Análise de Kaplan Meier: dados laboratoriais ao diagnóstico da metástase.	24
Tabela 4	Análise de Kaplan Meier: sítios metastáticos ao diagnóstico da metástase.	25
Tabela 5	Método de Cox, análise univariada: características dos pacientes e do tumor primário.	26
Tabela 6	Método de Cox, análise univariada: dados laboratoriais ao diagnóstico da metástase.	27
Tabela 7	Método de Cox, análise univariada: sítios metastáticos ao diagnóstico da metástase.	28
Tabela 8	Modelo final pelo Método de Cox.	29
Tabela 9	Estatística descritiva dos índices prognósticos	30
Tabela 10	Comparação da performance do índice prognóstico do presente estudo com o índice prognóstico de YAMAMOTO et al. (1998) na presente amostra.	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Variáveis utilizadas nos índices prognósticos proposto e de YAMAMOTO et al.(1998) e seus respectivos pesos.	32
Quadro 2	Índices prognósticos com as variáveis utilizadas com seus respectivos pesos e os grupos de riscos com os respectivos pontos de corte.	38

LISTA DE ABREVIATURAS

DHL	Desidrogenase láctica
MH	Metástase hepática
MP	Metástase pleural
PS	Performance status
RE	Receptor de estrógeno
SLD	Sobrevida livre de doença
SNC	Metástase cerebral

1 INTRODUÇÃO

O conhecimento sobre o câncer parece ter sua origem coincidente com a história do próprio homem. Neoplasias ósseas e de bexiga foram identificadas nas múmias do Egito e Hipócrates foi um dos primeiros autores a definir o câncer como sendo uma doença de mau prognóstico com evolução fatal (BRYAN et al. 1999).

Considera-se que o câncer seja fruto de uma desordem genética inicial, podendo ser de origem hereditária ou adquirida através da exposição a agentes externos, tais como agentes químicos, radiação ionizante e vírus oncogênicos. Em termos patológicos, o câncer é uma entidade caracterizada por uma proliferação descontrolada de células elementares do hospedeiro, com potencial de invadir tecidos vizinhos e de disseminação metastática para outros órgãos (LYMAN 1992).

Após a exposição ao agente carcinogênico, a história natural do câncer é descrita em três grandes períodos de desenvolvimento: iniciação, promoção e progressão. Iniciação é frequentemente associada a mutações aleatórias na composição cromossômica de uma célula, levando a um novo fenótipo e um comportamento biológico aberrante. Durante a promoção, a partir destas células alteradas geneticamente, ocorre a proliferação celular, podendo haver uma estimulação seletiva a formar nódulos, papilomas ou pólipos. A partir deste momento, existem duas possibilidades: 1) na maioria das vezes, ocorre diferenciação celular e regressão espontânea da estrutura anômala ou; 2) a persistência da população celular com pouca ou nenhuma diferenciação

evoluindo para o câncer. Durante um período de tempo prolongado, ocorre o estágio da progressão. A progressão consiste no processo de invasão e metastatização, onde a população tumoral adquire a capacidade de invadir estruturas vizinhas e enviar pequenas frações do tumor primário para órgãos distantes.

Este complexo processo evolutivo apresenta uma grande variação sob a regência de inúmeros fatores, tais como: características genéticas do hospedeiro, origem da célula tumoral, tecido onde o tumor reside, estado imunológico do hospedeiro e comorbidades existentes (FARBER 1988; LYMAN 1992; BRYAN et al. 1999).

Portanto, o estudo do câncer, da carcinogênese ao comportamento clínico, serve como um grande fornecedor de dados às duas principais áreas de pesquisa clínica em oncologia: prevenção e terapêutica. Deste contexto, são extraídos também os conhecimentos para a determinação de fatores de risco e fatores prognósticos.

Por definição, fator de risco refere-se a um fator que aumenta a probabilidade de ocorrência de um evento (PEREIRA 1999). Há duas principais razões para se identificar fatores de risco em câncer. Uma é que os fatores de risco podem contribuir no entendimento biológico do câncer, principalmente no que se refere ao período da iniciação. Por exemplo, através da constatação de que o tabaco está relacionado a um aumento significativo do risco de câncer das vias aéreas superiores, estimulou-se a realização de estudos que descobriram inúmeras substâncias existentes no tabaco associadas à carcinogênese (LYMAN 1992). A segunda razão é que se diminuindo a exposição aos fatores de risco, pode-se esperar uma diminuição na incidência de casos novos (NEWELL e VOGEL 1988).

Fatores prognósticos são características do tumor e do paciente, não relacionadas ao tratamento, que podem influenciar na evolução da doença e na resposta ao tratamento efetuado (LEVINE et al. 1991; FITZGIBBONS et al. 2000). A partir da definição dos fatores prognósticos, podem ser definidos os índices prognósticos. Os índices prognósticos são fórmulas matemáticas que combinam os valores de vários fatores prognósticos de uma determinada doença, podendo definir a probabilidade de sobrevivência de um paciente por um certo período de tempo. O desenvolvimento estatístico de um índice prognóstico, para uma certa população de pacientes, requer um cuidado considerável. Inicialmente, define-se os fatores prognósticos independentes e as possíveis variáveis de ajuste que irão compor a equação matemática, a partir do modelo final de regressão múltipla, sendo que o modelo mais utilizado é o de Cox (FIELDING et al. 1992; CONCATO et al. 1993; ESTEY 1997). Vale a pena lembrar que, em qualquer modelo de regressão, cada fator, ou seja, cada variável independente, possui um coeficiente que determina o seu grau de influência sobre a ocorrência do evento de interesse (variável dependente). Desta forma, para não adotar um peso igual para todos os fatores prognósticos, há duas alternativas para se definirem os pesos de um índice, no caso, prognóstico: (1) os coeficientes de regressão (β) ou (2) a medida de risco derivada do modelo, que, geralmente, é o exponencial do coeficiente de regressão (e^{β}). Depois de elaborado, o índice prognóstico é aplicado na população onde, após a análise da distribuição dos resultados, pode-se separar os pacientes em grupos de risco de acordo com a pontuação atingida (ESTEY 1997).

Há diversos exemplos de índices prognósticos na epidemiologia do câncer.

Um índice prognóstico foi elaborado para câncer de pulmão do tipo não pequenas células metastático. As variáveis utilizadas foram: número de sítios metastáticos, sexo, nível sérico de albumina, desidrogenase láctica e performance status do paciente. Pontuaram-se cada fator prognóstico, de acordo com seu evento, acrescentou-se os respectivos coeficientes de regressão e, finalmente, a seguinte equação matemática foi construída:

$$\begin{aligned} \text{➤ Índice prognóstico} = & 0,4253 \text{ (número de sítios metastáticos: } 0 = 0, 1 = 1, 2 \\ & \text{ou mais} = 2) + 0,6116 \text{ (sexo: feminino} = 0, \text{ masculino} = 1) + 0,4936 \\ & \text{(albumina: } > \text{ ou} = 3,7 \text{ g/dL} = 0, < 3,7 \text{ g/dL} = 1) + 0,4664 \text{ (performance} \\ & \text{status: } 0 = 0, 1 = 1, 2 = 2) + 0,5242 \text{ (DHL: } < \text{ ou} = 350 \text{ UI/L} = 0, > 350 \text{ UI/L} = \\ & 1). \end{aligned}$$

Foram definidos três grupos prognósticos: bom ($< 1,3$ pontos), intermediário ($1,3$ até $< 2,2$ pontos) e pobre ($> 2,2$ pontos). A sobrevida mediana para cada grupo de risco foi de, respectivamente, 16,5, 9,4 e 4,6 meses (SHINKAI et al. 1992).

Para pacientes com linfoma não Hodgkin agressivo, estabeleceu-se um índice prognóstico que incluiu os seguintes dados: idade, nível sérico de DHL, performance status, estadiamento, envolvimento extra-linfonodal. Diferente do índice prognóstico para câncer de pulmão, a equação matemática deste índice não utilizou os coeficientes de regressão. Portanto, os eventos de cada variável tinham o mesmo peso de importância, assim sendo, a equação matemática foi elaborada da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \text{➤ Índice prognóstico} = & \text{idade} (< 60 \text{ anos} = 0, > 60 \text{ anos} = 1) + \text{DHL} (< \text{ ou} = \\ & \text{normal} = 0, > \text{ normal} = 1) + \text{performance status} (0 \text{ ou } 1 = 0, 2 \text{ a } 4 = 1) + \end{aligned}$$

estagiamento (I ou II = 0, III e IV = 1) + número de sítios extra-linfonodais (até 1 = 0, > 1 = 1).

Desta forma, foram separados 4 grupos de risco: baixo (0 ou 1 ponto), intermediário baixo (2 pontos), intermediário alto (3 pontos) e alto risco (4 ou 5 pontos). A probabilidade de sobrevida em 5 anos foi para cada grupo de risco, respectivamente, 73, 51, 43 e 26 % (Anonymus 1993).

Dentro da mesma linha de raciocínio, porém, ao contrário dos modelos anteriores, o consenso internacional para classificação de câncer de testículo metastático (seminomas e não seminomas) não utilizou nenhuma equação matemática para elaborar um índice prognóstico. Os pacientes foram apenas agrupados de acordo com a combinação dos eventos dos seguintes fatores prognósticos: sítio do tumor primário, presença de metástases viscerais não pulmonares, níveis séricos de DHL, alfa feto proteína e gonadotrofina coriônica subunidade β . Além disso, constatou-se que não foi dada a devida importância aos coeficientes de regressão de cada variável. Para finalizar, houve uma estratificação em três grupos de risco para tumores não seminomatosos, e dois grupos para seminomas. A probabilidade de sobrevida em 5 anos para seminomas de riscos baixo e intermediário foi de, respectivamente, 86 e 72%. A probabilidade de sobrevida em 5 anos para não seminomas de riscos baixo, intermediário e alto foi de, respectivamente, 92, 80 e 48% (Anonymus 1997b).

De modo geral, todos estes índices prognósticos são utilizados com a finalidade de se agrupar pacientes com probabilidades de sobrevida semelhantes. Portanto, podem oferecer auxílio tanto às decisões terapêuticas rotineiras, como também, meios de estratificação no desenho de estudos clínicos prospectivos randomizados.

1.1 CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama representa a neoplasia maligna de maior incidência em mulheres, principalmente em países desenvolvidos (PARKIN et al. 1997). Nos últimos anos, os coeficientes de mortalidade por câncer de mama feminina, juntamente com câncer de pulmão e próstata têm apresentado um ligeiro aumento no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002).

Para o ano de 2002, o Instituto Nacional do Câncer do Ministério da Saúde fez uma estimativa de 36.090 casos novos e 9.115 óbitos por câncer de mama e, assim, configurando-se como a primeira causa de óbito por neoplasia nas mulheres no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002).

No Estado de São Paulo, o câncer de mama representou a principal causa de morte por câncer, no período de 1987 a 1998 (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO 2000). Na cidade de Goiânia, no período de 1988 a 1997, detectou-se um aumento estatisticamente significativo na incidência de câncer de mama (CURADO e LATORRE 2000).

Nos Estados Unidos, para 2002 são estimados 205.000 casos novos de câncer de mama e 40.800 óbitos causados por esta neoplasia (JEMAL et al. 2002).

Múltiplos fatores associados ao aumento do risco de câncer de mama têm sido descritos. Estes podem se agrupados em fatores genéticos e familiares, hormonais, dietéticos e doença benigna da mama (MACMAHON et al. 1973).

Há muito tempo, o antecedente familiar de câncer de mama tem sido definido como um importante fator de risco. O câncer de mama geneticamente transmitido em



uma mulher deve ser suspeitado quando há muitos parentes com câncer de mama (geralmente mais que três), ocorrência da neoplasia em idade jovem ou quando há uma história de outros cânceres na família, principalmente ovário (EASTON et al. 1993). O risco de desenvolvimento de câncer de mama é aumentado em 1,5 a 3,0 vezes se a mãe ou irmã tem a doença, e o risco pode ser ainda maior se há também outro parente portador (OTTMAN et al. 1983).

As mutações nas linhagens germinativas no gene BRCA1, localizado no cromossomo 17q21, são associadas com um risco muito elevado de desenvolvimento de câncer de mama: cerca de 50% aos 45 anos e 85% ao longo da vida (STRUEWING et al. 1993; FORD et al. 1994; SHATTUCK-EIDENS et al. 1995). Por outro lado, mutações em um segundo gene, BRCA2, localizado no cromossomo 13, estão associadas ao risco de câncer de mama de início em idade precoce e, o nível de risco de desenvolvimento de câncer é semelhante ao do BRCA1 (WOOSTER et al. 1994).

Quanto aos fatores hormonais, existem vários estudos estabelecendo uma relação com o tempo de exposição aos estrógenos, ou seja, com a atividade ovariana. Desta forma, idade da menarca, menopausa e primeira gestação, são dados relevantes no processo da carcinogênese mamária. (BRINTON et al. 1983; HENDERSON et al. 1988; Anonymus 2002).

O efeito dos hormônios exógenos no risco de câncer de mama, em forma de terapia de reposição hormonal ou contraceptivos orais, tem sido objeto de vários estudos clínicos, onde se observa uma controvérsia nos resultados (HENDERSON et al. 1988; ROMIEU et al. 1990; ROY et al. 1996; Anonymus 1996, 1997a).

Uma possível relação entre câncer de mama e dieta tem sido sugerida. O consumo nacional per capita de gordura parece estar relacionado com a incidência e mortalidade de câncer de mama. Assim, dieta rica em gorduras parece ser o alvo principal dos estudos, onde se pode observar uma grande divergência nos resultados obtidos (WILLETT et al. 1987; HUNTER et al. 1996; MISSMER et al. 2002).

As lesões benignas da mama são divididas em proliferativas e não proliferativas. Doença não proliferativa não está relacionada a um risco aumentado de câncer de mama, ao passo que lesões com atipias resultam em um pequeno aumento no risco (risco relativo de 1,5 a 2,0). Hiperplasia atípica também está associada com um risco aumentado de câncer (risco relativo de 4,0 a 5,0) (DUPONT e PAGE 1985).

Os fatores prognósticos do câncer de mama não metastático mais citados na literatura são: acometimento de linfonodos regionais, tamanho do tumor primário, presença do receptor de estrógeno, grau nuclear e histológico (HÄHNEL et al. 1979; ROSEN et al. 1993, 1989; QUIET et al. 1996; DONEGAN 1997; FITZGIBBONS et al. 2000) Até o presente momento, utilizam-se estes fatores para estimar o risco de recorrência e auxiliar na escolha do tratamento adjuvante: radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. Mais recentemente, têm sido descritos outros fatores prognósticos tais como Ki-67, catepsina-D, proto-oncogene HER-2/neu, gene supressor de tumor p53, ativador do plasminogênio tipo uroquinase e inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (TANDON et al. 1990; CLARK et al. 1992; TOIKKANEN et al. 1992; CHIA et al. 2001; HARBECK et al. 2002) Todavia, permanecem muitas dúvidas a respeito da utilidade prática desses novos marcadores biológicos; ou seja, há necessidade de saber

qual ou quais destes novos fatores prognósticos virão a acrescentar ou até mesmo substituir aqueles considerados como padrão.

Por definição, até o presente momento, neoplasia maligna de mama metastática é considerada uma doença incurável. A sobrevida mediana, descrita na maioria dos estudos, varia em torno de 12 a 24 meses (MUSS et al. 1991; DOMBERNOWSKY et al. 1998; NABHOLTZ et al. 1999; JASSEM et al. 2001; SLAMON et al. 2001; MACKEY et al. 2002). Portanto, neste contexto, o tratamento oncológico, seja hormonioterapia, radioterapia, quimioterapia ou cirurgia, é qualificado como paliativo, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida. Não há nenhum estudo prospectivo e aleatorizado que demonstre aumento de sobrevida, estatisticamente significativo, com estas estratégias terapêuticas e não há dados que demonstrem uma superioridade definitiva de um regime ou modalidade terapêutica (FOSSATI et al. 1998; CARDOSO et al. 2002). Exceção feita a um estudo aleatório, recentemente publicado, onde a quimioterapia associada a um anticorpo monoclonal contra c-erb-B2, um receptor de crescimento epidérmico expresso em células de câncer de mama, demonstrou um ganho de sobrevida estatisticamente significativo, quando comparado ao mesmo regime de quimioterapia administrado isoladamente (SLAMON et al. 2001). A única ressalva deste estudo, que permanece até o presente momento, é baseada no fato de não haver outros estudos confirmatórios dos mesmos bons resultados.

Os fatores prognósticos em câncer de mama metastático mais citados na literatura são: antecedente de quimioterapia adjuvante, status do receptor de estrógeno (presente ou ausente) e os sítios de comprometimento pelas metástases.

O antecedente de quimioterapia adjuvante tem sido descrito como um fator adverso com relação à taxa de resposta ao tratamento paliativo e à sobrevida, em virtude da possibilidade de que o clone tumoral metastático possa ter se desenvolvido durante o tratamento adjuvante e, assim, funcionando como uma forma de seleção (GOLDIE 1983; LÖNN et al. 1996). Na literatura, há controvérsia a este respeito, com estudos ressaltando que pacientes que receberam quimioterapia adjuvante com ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil ou regimes com antracíclicos (doxorubicina e epirubicina), apresentavam uma doença metastática mais agressiva (FALKSON et al. 1991; VENTURINI et al. 1996). Entretanto, outros trabalhos não confirmaram esta observação (SWENERTON et al. 1979; VALAGUSSA et al. 1986; CLARK et al. 1987).

Quanto aos sítios metastáticos, a presença de metástases hepáticas, cerebrais ou envolvimento de múltiplos órgãos, são fatores que determinam uma baixa expectativa de sobrevida (CLARK et al. 1987; ZINSER et al. 1987; DISTEFANO et al. 1979; HORTOBAGYI et al. 1983; O'REILLY et al. 1990). Pacientes com metástases ósseas e cutâneas podem apresentar uma sobrevida mais longa que na presença de metástases viscerais (CLARK et al. 1987; ZINSER et al. 1987). O valor prognóstico da metástase pulmonar não é consenso na literatura. Vários estudos definiram a sua presença como fator de risco de óbito (SWENERTON et al. 1979; CLARK et al. 1987; ZINSER et al. 1987), porém, há dados sugerindo que a sua presença não só não interfere na sobrevida (DISTEFANO et al. 1979), como também há uma boa possibilidade de longa sobrevida após a ressecção cirúrgica das metástases pulmonares (STAREN et al. 1992). Quanto à metástase pleural, a literatura demonstra um tempo de sobrevida mediana que varia de 9

a 21 meses (CUTLER et al. 1969) após o aparecimento do primeiro derrame pleural. Este fato sugere que o seu valor prognóstico pode estar associado à extensão do comprometimento pleural pela neoplasia (SWENERTON et al. 1979).

O status do receptor de estrógeno está bem definido como um fator prognóstico, onde a ausência da sua expressão confere um potencial mais agressivo (HÄHNEL et al. 1979; HOWELL et al. 1984; CLARK et al. 1987; BLANCO et al. 1990). Daqui para frente, no corpo deste trabalho, a presença da expressão de receptor de estrógeno será citada como receptor de estrógeno positivo, e sua ausência como receptor negativo.

Outro fator importante descrito na literatura, que reflete a taxa de crescimento da neoplasia, é o intervalo de tempo entre o diagnóstico do tumor primário e o momento do aparecimento da doença metastática, denominada sobrevida livre de doença (SLD). Quanto maior a (SLD), melhor será o prognóstico da paciente em questão (HOWELL et al. 1984; CLARK et al. 1987)

A performance status, um fator prognóstico utilizado em várias neoplasias, é uma medida da condição clínica do paciente. Para se avaliar a performance status, uma escala de pontuação é utilizada, onde se observa: o tempo de permanência no leito, a capacidade de exercer atividades básicas diárias, entre outras a alimentação e a higiene corporal. Existem duas escalas universalmente aceitas: o Karnofsky e o ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Ambas escalas estão associadas com o prognóstico de neoplasias malignas avançadas e são utilizadas como um dos critérios de inclusão de pacientes em estudos clínicos prospectivos (YATES et al. 1980; VERGER et al. 1992). Alguns estudos prognósticos em câncer de mama metastático consideram a performance

status como um fator prognóstico independente (SWENERTON et al. 1979; HORTOBAGYI et al. 1983; VENTURINI et al. 1996).

Dentre os dados laboratoriais, a literatura tem demonstrado que várias anormalidades podem contribuir, de forma adversa, no prognóstico do câncer de mama metastático. Níveis abaixo do normal de hemoglobina, contagem absoluta de linfócitos e plaquetas, são fatores adversos. Uma sobrevida diminuída pode estar associada com elevações nos níveis séricos de DHL, bilirrubinas, fosfatase alcalina, transaminase glutâmico-oxalacética e baixos níveis de albumina. Estas alterações são dados indicativos indiretos da carga tumoral (CUTLER et al. 1969; SWENERTON et al. 1979; MASSEY et al. 1971).

Apesar do câncer de mama metastático apresentar este cenário desfavorável, tem sido demonstrado que uma pequena fração dos pacientes pode atingir uma sobrevida além de 120 meses (GREENBERG et al. 1996; RAHMAN et al. 1999; RYBERG et al. 2001). Em virtude desta grande variação na expectativa de sobrevida, pode-se inferir que, provavelmente, o potencial de agressividade da neoplasia metastática deve ser regido por uma combinação da presença ou ausência de determinados fatores prognósticos. Portanto, torna-se estimulante a construção de um índice prognóstico.

A aplicação prática de um índice prognóstico ocorre tanto na clínica diária, como no contexto de estudos clínicos controlados.

Na literatura, existem dois índices prognósticos para câncer de mama metastático o de RYBERG et al. (2001) e o de YAMAMOTO et al. (1998).

RYBERG et al. (2001) publicaram um estudo de fatores prognósticos em 585 pacientes com câncer de mama metastático tratadas no hospital de Herlev, Dinamarca.

Nas primeiras 469 pacientes, foi feita uma análise de regressão múltipla onde, os fatores prognósticos independentes observados foram: presença de metástases hepática, pleura, partes moles, pulmão e óssea, PS > 2, idade avançada, elevação dos níveis séricos de DHL e receptor de estrógeno negativo ou desconhecido. Das 469 pacientes, 260 participaram de dois estudos clínicos prospectivos randomizados com quimioterapia baseada em regimes com epirrubicina. De acordo com estes resultados, foi elaborado um índice prognóstico, cujos pesos foram os coeficientes de regressão de cada fator prognóstico, multiplicados por 10:

➤ **Índice prognóstico = metástase em partes moles (ausente = 0, presente = 4) + metástase pulmonar (ausente = 0, presente = 4) + metástase pleural (ausente = 0, presente = 5) + metástase hepática (ausente = 0, presente = 6) + metástase óssea (ausente = 0, presente = 4) + PS (0 ou 1 = 0, 2 a 4 = 4) + DHL (normal = 0, 450 a 900U/L = 6, > 900U/L = 12) + idade (46 a 52 = 2, 53 a 58 = 4, >58 = 6) + receptor de estrógeno (positivo = 0, negativo ou desconhecido = 5).**

Pacientes com 0-10 pontos foram considerados de baixo risco, 11-15 pontos: risco intermediário I, 16-22 pontos: intermediário II e, mais que 22 pontos: alto risco. A sobrevida mediana foi para cada grupo de risco, respectivamente, 34, 19, 12 e 7 meses. Para se avaliar a reprodutibilidade deste método, o índice foi aplicado em uma outra amostra retrospectiva de 116 pacientes. Destas, 85 participaram de um estudo clínico prospectivo e randomizado com quimioterapia baseada em regimes com epirrubicina. A sobrevida mediana foi para cada grupo de risco, respectivamente, 32, 28, 18 e 5,7 meses.

YAMAMOTO et al. (1998), analisando uma população de pacientes japonesas com câncer de mama metastático, que participaram de um estudo clínico prospectivo e randomizado com quimioterapia com doxorubicina, verificaram que os principais fatores prognósticos foram: quimioterapia adjuvante, adenomegalias metastáticas à distância, presença de metástase hepática, nível sérico de DHL e período de SLD. No modelo de regressão de Cox, os coeficientes de regressão das variáveis foram muito parecidos, exceto para a SLD, cujo valor foi aproximadamente o dobro dos demais. Desta forma, todas as variáveis tiveram o mesmo peso na equação matemática, exceção feita à SLD com peso 2. Diante destes resultados, os autores montaram o seguinte índice prognóstico:

- **Índice prognóstico = Quimioterapia adjuvante (não = 0, sim = 1) + linfonodos metastáticos à distância (não = 0, sim = 1) + metástase hepática (não = 0, sim = 1) + desidrogenase láctica (normal = 0, acima do normal = 1) + sobrevida livre de doença (> ou = 24 meses = 0, < 24 meses = 2).**

Os pacientes com 0 a 1 ponto foram considerados de baixo risco, 2 a 3 pontos: risco intermediário e, 4 ou mais pontos: alto risco. A sobrevida mediana foi para cada grupo de risco, respectivamente, 45,5, 24,6 e 10,6 meses. Este escore prognóstico foi validado em outra população da mesma instituição.

Em virtude destes dados, o índice proposto por este trabalho deve ser comparado com os dois índices prognósticos descritos na literatura por RYBERG et al. (2001) e YAMAMOTO et al. (1998), quando aplicados na presente amostra. Entretanto, esta comparação foi possível somente para o índice de YAMAMOTO et al. (1998). Isto

porque, na presente amostra, a performance status, uma das variáveis que compõe o índice de RYBERG et al. (2001), não estava registrada nos prontuários dos pacientes. Geralmente, os dados a respeito da performance status são coletados, prospectivamente, no momento da consulta médica.

1 OBJETIVOS

- 1.** Definir os fatores prognósticos para uma amostra de pacientes com neoplasia de mama metastática, tratadas no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer;
- 2.** Elaborar um índice prognóstico baseado nos resultados obtidos;
- 3.** Comparar as probabilidades de sobrevida dos grupos de risco, definidos no modelo deste estudo e no do YAMAMOTO et al. (1998).

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo.

3.2 CASUÍSTICA

Foram analisadas todas as pacientes com câncer de mama metastático, admitidas no período entre 1989 e 1993, no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, totalizando 400 pacientes.

CrITÉRIOS de exclusão:

- a. Pacientes que realizaram o tratamento do tumor primário, adjuvante e paliativo fora do Hospital do Câncer;
- b. Ausência de laudo anátomo-patológico que confirme a neoplasia primária de mama;
- c. Evolução com segunda neoplasia primária (mama oposta ou outro sítio primário).

3.3 METODOLOGIA (COLETA E PROCESSAMENTO DOS DADOS)

Elaborou-se uma ficha pré-codificada (anexo 1) para anotar as informações obtidas dos prontuários. Os dados clínicos e laboratoriais foram transportados para as fichas pré-codificadas pelo investigador principal e foram revisadas manualmente após a primeira digitação, com a finalidade de detecção de possíveis erros de preenchimento e seleção.

3.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram pesquisados os seguintes parâmetros laboratoriais: enzimas hepáticas, cálcio sérico, DHL, bilirrubinas, fosfatase alcalina, CEA, CA 15-3 e hemograma completo e os seguintes dados clínicos: idade, status pré ou pós-menopausa, tratamento adjuvante, sítios metastáticos, sobrevida livre de doença, status receptor de estrógeno e progesterona e presença de metástases em linfonodos regionais e à distância. Em virtude de se tratar de uma análise retrospectiva, não havia dados suficientes para se estimar a performance status de cada paciente.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Primeiramente, foi feita a análise descritiva da amostra, através de médias, medianas e porcentagens.

Para elaborar o índice prognóstico, inicialmente foi realizada análise de sobrevida, onde os óbitos foram considerados como eventos, independente da causa. As pacientes com tempo de observação incompleto (censuras) foram aquelas que estavam vivas ao final do estudo ou foram consideradas como perdidas de observação, definido como tempo maior que um ano da data de retorno previsto. As probabilidades de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan e Meier (KAPLAN e MEIER 1958) e na comparação das curvas de sobrevida, utilizou-se o teste de log-rank (PETO et al. 1977).

Para definição dos fatores prognósticos independentes, utilizou-se o modelo de riscos proporcionais de Cox (COX 1972). Inicialmente, foi estimado o modelo de regressão univariado e todas as variáveis, com um valor de p menor que 0,05, foram utilizadas para a construção do modelo de regressão múltiplo. O método de modelagem foi o *Stepwise forward* (CUTLER et al. 1969; COX 1972), onde a partir da variável mais significativa, do ponto de vista estatístico, as demais foram acrescentadas uma de cada vez.

Finalmente, para a elaboração do índice prognóstico, utilizou-se as variáveis do modelo final e os valores dos respectivos coeficientes de regressão (β), que foram o peso para cada variável.

Em todas as análises utilizou-se o nível de significância de 5%.

Utilizou-se o programa SPSS 10.0 para Windows (Statistical Solutions limited, Cork, Ireland) para a montagem do banco de dados e para a análise estatística.

3.6 QUESTÕES ÉTICAS

Do ponto de vista ético, este estudo é baseado em uma análise retrospectiva de pacientes com câncer de mama metastático tratados no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer no período de 1989 e 1993. Foi respeitado o sigilo da fonte de informação, identificando-se a ficha de cada paciente inicialmente pelo número do prontuário e seu correspondente número de ordem, não sendo possível a identificação dos pacientes, conforme os princípios da Declaração de Helsinki. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer (anexo 2).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Dentre as 400 pacientes estudadas, a idade mediana foi de 55 anos (26,4 - 86,1), 35,7% encontravam-se na pré-menopausa e 24,5% apresentavam doença metastática ao diagnóstico. Observou-se mais de 1 sítio metastático em 50,2% das pacientes e os locais mais freqüentes foram osso (63,0%) e pulmão (32,2%). A Tabela 1 apresenta a caracterização quanto à distribuição dos sítios de metástases.

4.2 TRATAMENTO

No tratamento adjuvante, 43% receberam quimioterapia, 10% receberam hormonioterapia e 64,7% receberam radioterapia.. Quanto ao tratamento sistêmico paliativo, 18% das pacientes não receberam nenhum tratamento devido à péssima condição clínica em que se encontravam; 82% receberam tratamento sistêmico com quimioterapia ou hormonioterapia de primeira linha, 49% segunda linha, 25,7% terceira linha e, finalmente, somente 10,2% receberam uma quarta linha de tratamento.

Tabela 1 - Número e porcentagem de pacientes, segundo os sítios metastáticos.

Variável	Categoria	N ^o	%
Número de sítios	1	199	49,8
	>1	201	50,2
Pulmão	Não	271	67,8
	Sim	129	32,2
Osso	Não	188	47,0
	Sim	212	63,0
Pele	Não	357	89,2
	Sim	43	10,8
Subcutâneo	Não	385	96,3
	Sim	15	3,7
Sistema nervoso central	Não	369	92,3
	Sim	31	7,7
Pleura	Não	330	82,5
	Sim	70	17,5
Mama contra lateral	Não	380	95,0
	Sim	20	5,0
Fígado	Não	337	84,2
	Sim	63	15,8
Linfonodo locorregional	Não	348	87,0
	Sim	52	13,0
Linfonodo à distância	Não	323	80,7
	Sim	77	19,3
Total		400	100,0

4.3 ANÁLISE DE KAPLAN MEIER

As Tabelas 2, 3 e 4 apresentam a análise pelo método de Kaplan Meier. Constatou-se que as variáveis com impacto prognóstico relevante foram: SLD, receptor de estrógeno, hemoglobina, bilirrubina, transaminases glutâmico-oxalacética e

glutâmico-pirúvica, DHL, números de sítios metastáticos, metástases hepática, pleural e cerebral. As variáveis: idade, menopausa, receptor de progesterona, doença metastática ao diagnóstico, CEA, CA 15-3, hipercalcemia, pulmão, osso, pele, subcutâneo, mama contra lateral, presença de metástases em linfonodos regionais e linfonodo metastático à distância, não apresentaram impacto significativo na expectativa de sobrevida.

Tabela 2 - Análise de Kaplan Meier: de acordo com as características do paciente e do tumor primário.

Variável	Categoria	Nº	Probabilidade de sobrevida acumulada (%)				p (log rank)
			12 meses	24 meses	48 meses	60 meses	
Idade	< ou = 50 anos	139	61,5	40,6	18,3	9,7	0,2497
	> 50anos	261	57,3	35,6	14,6	9,2	
Menopausa	Pré-menopausa	143	62,0	42,0	21,5	12,0	0,0650
	Pós-menopausa	257	56,7	34,8	12,9	7,9	
Presença de metástases em linfonodos regionais*	0	68	72,0	42,0	16,5	10,5	0,5846
	1-3	56	58,9	39,3	18,4	13,9	
	4-9	71	48,3	34,0	16,0	14,2	
	> ou = 10	95	53,3	34,5	14,5	6,2	
Receptor de estrógeno*	Positivo	52	78,6	66,9	46,3	23,3	0,0060
	Negativo	31	64,0	43,9	13,5	0,0	
Receptor de progesterona*	Positivo	51	78,6		45,9		0,1602
	Negativo	28	68,0	53,7	26,0	16,5	
Doença metastática ao diagnóstico	Não	302	58,7	37,7	16,2	10,6	0,5914
	Sim	98	58,0	37,2	15,0	6,4	
SLD	> ou =24 meses	135	72,3	51,4	22,4	14,7	0,0001
	< 24 meses	265	51,4	29,8	12,5	6,7	

* Excluídas as pacientes com informação ignorada.

Tabela 3 - Análise de Kaplan Meier: dados laboratoriais ao diagnóstico da metástase.

Variável	Categoria	Nº	Probabilidade de sobrevida acumulada (%)				p (log rank)
			12 meses	24 meses	48 meses	60 meses	
Hemoglobina (g/dL)	< 10,0	123	46,2	27,2	11,8		0,0006
	> ou = 10,0	254	64,8	42,3	18,1	12,0	
Bilirrubina* (mg/dL)	< ou = 1,2	225	64,6	39,9	15,3	10,7	0,0014
	> 1,2	28	32,1				
Fosfatase Alcalina* (UI/L)	< ou = 104	238	67,4	43,0	18,9	11,5	<0,0001
	> 104	105	45,2	27,5	8,1		
TGO* (UI/L)	< ou = 30	159	69,6	45,1	19,7	11,6	0,0025
	> 30	122	51,3	28,7	12,6	7,4	
TGP* (UI/L)	< ou = 36	209	67,1	42,8	18,7	11,5	0,0014
	> 36	72	45,7	24,3		4,7	
DHL* (UI/L)	< ou = 420	231	69,0	43,4	18,9	11,3	<0,0001
	> 420	34	9,3	3,1			
CEA* (ng/mL)	< ou = 5	124	75,5		25,5		0,2575
	> 5	44	68,1	43,1	18,0	10,3	
CA 15-3* (UI/mL)	< ou = 35	91	69,8	49,9	19,5		0,8618
	> 35	93	77,3	48,6	34,6	13,7	
Hipercalcemia*	Não	351	56,7	34,6	14,8	9,4	0,0627
	Sim	42	68,7		22,9	8,7	

* Excluídas as pacientes com informação ignorada.

Tabela 4 - Análise de Kaplan Meier: sítios metastáticos ao diagnóstico da metástase.

Variável	Categoria	Nº	Probabilidade de sobrevida acumulada (%)				p (log rank)
			12 meses	24 meses	48 meses	60 meses	
Número de sítios	1	199	71,0	43,3	19,6		
	>1	201	46,1	23,0	12,3	7,2	<0,0001
Pulmão	Não	271	62,8	40,7	16,6		
	Sim	129	50,2	31,2	14,7	7,8	0,0826
Osso	Não	188	55,7	31,1	12,9		
	Sim	212	62,0	42,9	18,7	10,6	0,0535
Pele	Não	357	57,8	38,0	16,1	9,7	
	Sim	43	67,5	33,6			0,8459
Subcutâneo	Não	385	59,0	37,8	16,3	9,7	
	Sim	15	53,3				0,5822
Sistema nervoso central	Não	369	60,7	39,7	17,3	10,3	
	Sim	31	32,3				0,0004
Pleura	Não	330	61,9	40,6	17,4	10,2	
	Sim	70	44,0	23,5	8,8	5,8	0,0029
Mama Contra lateral	Não	380	59,0	38,0	17,0	10,2	
	Sim	20	55,0				0,2149
Fígado	Não	337	64,4	42,6	18,6	10,8	
	Sim	63	28,6	11,1			<0,0001
Linfonodo locorregional	Não	348	57,8	37,5	17,0	10,3	
	Sim	52	65,4	36,6	8,3		0,6868
Linfonodo à distância	Não	323	60,1	38,0	16,6	9,9	
	Sim	77	53,0	34,0	13,0		0,3716

4.3 ANÁLISE PELO MODELO DE RISCOS PROPORCIONAIS DE COX

Na análise univariada (Tabelas 5, 6 e 7), as variáveis com impacto prognóstico significativo foram: SLD, metástase hepática, metástase cerebral, metástase pleural, DHL, bilirrubinas, fosfatase alcalina, hemoglobina, transaminase glutâmico-oxalacética, transaminase glutâmico-pirúvica, número de sítios metastáticos e receptor de estrógeno. Estas variáveis foram selecionadas para a elaboração do modelo múltiplo.

Tabela 5 - Método de Cox, análise univariada: características dos pacientes e do tumor primário.

Variável	Categoria	Nº	HR	IC 95% (HR)	p
Idade	< ou = 50 anos	139	1		
	> 50anos	261	1,1	[0,9;1,4]	0,2500
Menopausa	Pré-menopausa	143	1		
	Pós-menopausa	257	0,8	[0,6;1,0]	0,0660
Status axilar	0	68	1		0,5860
	1-3	56	1,0	[0,7;1,4]	0,9140
	4-9	71	1,2	[0,8;1,7]	0,3940
	> ou = 10	95	1,2	[0,8;1,6]	0,3030
Receptor de estrógeno	Positivo	52	1		
	Negativo	31	2,0	[1,2;3,3]	0,0070
Receptor de progesterona	Positivo	51	1		
	Negativo	28	1,45	[0,8;2,4]	0,1620
Doença metastática ao diagnóstico.	Não	302	1		
	Sim	98	1,0	[0,8;1,3]	0,5920
Quimioterapia adjuvante	Não	228	1		
	Sim	172	1	[0,9;1,3]	0,9830
Radioterapia adjuvante	Não	141	1		
	Sim	259	1	[0,8;1,3]	0,5380
Sobrevida livre de doença	> 24 meses	135	1		
	< ou = 24 meses	265	1,6	[1,2;2,0]	< 0,0010

HR: Hazard ratio
IC 95% (HR): intervalo de confiança da hazard ratio.

Tabela 6 - Método de Cox, análise univariada: dados laboratoriais ao diagnóstico da metástase.

Variável	Categoria	N ^o	HR	IC 95% (HR)	p
Hemoglobina (gr/dL)	< 10,0	123	1		
	> ou = 10,0	254	0,7	[0,5;0,8]	0,0010
Bilirrubina (mg/dL)	< ou = 1,2	225	1		
	> 1,2	28	1,9	[1,3;2,9]	0,0020
Fosfatase Alcalina (U/L)	< ou = 104	238	1		
	> 104	105	1,6	[1,3;2,1]	<0,0010
TGO (U/L)	< ou = 30	159	1		
	> 30	122	1,46	[1,1;1,9]	0,0030
TGP (U/L)	< ou = 36	209	1		
	> 36	72	1,6	[1,2;2,1]	0,0020
DHL (U/L)	< ou = 420	231	1		
	> 420	34	4,7	[3,2;6,9]	< 0,001
CEA (ng/mL)	< ou = 5	124	1		
	> 5	44	1,24	[0,8;1,8]	0,2580
CA 15-3 (U/mL)	< ou = 35	91	1		
	> 35	93	0,9	[0,7;1,3]	0,8620
Hipercalcemia	Não	351	1		
	Sim	42	0,7	[0,5;1,0]	0,0640

HR: Hazard ratio
IC 95% (HR): intervalo de confiança da hazard ratio.

Tabela 7 - Método de Cox, análise univariada: sítios metastáticos ao diagnóstico da metástase.

Variável	Categoria	N ⁰	HR	IC _{95%} (HR)	P
Número de sítios	1	199	1		
	>1	201	1,53	[1,2;1,9]	< 0,001
Pulmão	Não	271	1		
	Sim	129	1,2	[0,9;1,5]	0,0830
Osso	Não	188	1		
	Sim	212	0,8	[0,6;1,0]	0,0540
Pele	Não	357	1		
	Sim	43	1,0	[0,7;1,4]	0,8460
Subcutâneo	Não	385	1		
	Sim	15	1,1	[0,7;1,9]	0,5830
Sistema nervoso central	Não	369	1		
	Sim	31	1,9	[1,3;2,8]	< 0,001
Pleura	Não	330	1		
	Sim	70	1,5	[1,1;1,9]	0,0030
Mama contra lateral	Não	380	1		
	Sim	20	1,3	[0,8;2,1]	0,2170
Fígado	Não	337	1		
	Sim	63	2,4	[1,8;3,1]	< 0,001
Linfonodo locorregional	Não	348	1		
	Sim	52	1	[0,8;1,4]	0,8220
Linfonodo à distância	Não	323	1		
	Sim	77	1,1	[0,9;1,4]	0,3720

HR: *Hazard ratio*

IC_{95%} (HR): intervalo de confiança da *hazard ratio*.

No modelo múltiplo, as variáveis com impacto prognóstico independente para sobrevida foram: receptor de estrógeno, metástase hepática, metástase pleural, metástase cerebral e níveis séricos de DHL (Tabela 8).



Tabela 8 - Modelo final pelo Método de Cox.

Variável	Categoria	Coefficiente(β)	HR	IC 95% (HR)	P
Receptor de estrógeno	Positivo	0,91	1	[1,4;4,4]	0,002
	Negativo		2,5		
Metástase hepática	Não	1,61	1	[1,7;15,0]	0,004
	Sim		5,0		
Sistema nervoso central	Não	1,12	1	[1,1;8,1]	0,023
	Sim		3,0		
DHL (U/L)	< ou = 420	1,46	1	[1,2;15,0]	0,021
	> 420		4,3		
Metástase Pleural	Não	0,92	1	[1,2;5,2]	0,012
	Sim		2,5		

HR: Hazard ratio
IC 95% (HR): intervalo de confiança da hazard ratio.

4.4 ÍNDICE PROGNÓSTICO

Diante destes resultados, elaborou-se o índice prognóstico, utilizando as variáveis do modelo múltiplo com os seus respectivos coeficientes de regressão. Desta forma, construiu-se a seguinte equação matemática:

➤ **Índice proposto** = DHL (>420 = 1, < ou = 420 = 0) x 1,46 + SNC (presente = 1, ausente = 0) x 1,12 + MH (presente = 1, ausente = 0) x 1,61 + MP (presente = 1, ausente = 0) x 0,92 + RE (negativo = 1, positivo = 0) x 0,91.

4.5 COMPARAÇÃO DOS ÍNDICES PROGNÓSTICOS

Os índices prognósticos proposto e o de YAMAMOTO et al. (1998) foram aplicados na população do presente estudo, sendo avaliadas apenas as 70 pacientes que apresentavam dados conhecidos sobre todas as variáveis utilizadas em ambos os índices. No índice proposto por este trabalho, foram definidos três grupos de risco: baixo (índice = 0), intermediário (0,1 a 0,99) e alto (1 ou mais). Já para o índice de YAMAMOTO et al. (1998), os grupos de risco foram: baixo (score= 0 a 1), intermediário (score=2 a 3) e alto risco (4 ou mais). As únicas variáveis comuns aos 2 índices foram o DHL e a presença de metástase hepática (Quadro 1); porém, o peso dado a elas é maior no índice proposto por este trabalho. O Quadro 1 apresenta a comparação das variáveis presentes em cada índice.

Na Tabela 9, observam-se as variações das pontuações obtidas pelos respectivos índices prognósticos.

Tabela 9 - Estatística descritiva dos índices prognósticos.

Parâmetro	Proposto	YAMAMOTO et al. (1998)
Valores (mínimo e máximo)	0,0 – 3,98	0,0 – 4,0
Média	0,76	2,21
Mediana	0,91	3,00

Das 70 pacientes analisadas, no índice proposto, 28 (40%) eram de baixo risco, 28 (40%) de risco intermediário e, 14 (4,5%) de alto risco. No índice de YAMAMOTO et al. (1998), 21 (30%) eram de baixo risco, intermediário em 43 (61,4%) e, alto em 6 (8,6%) Embora, a população obtida pelo índice de YAMAMOTO et al. (1998) foi maior, a Figura 1 demonstra uma distribuição mais equilibrada nas frequências dos grupos de risco do índice proposto.

Variável	Categorias	Modelo proposto	YAMAMOTO et al. (1998)
Receptor de estrógeno	Positivo Negativo	0,91	--
DHL	< ou = normal > normal	1,46	1,0
Metástase cerebral	Não Sim	1,12	--
Metástase hepática	Não Sim	1,61	1,0
Metástase pleural	Não Sim	0,92	--
Linfonodo metastático à distância	Não Sim	--	1,0
Sobrevida livre de doença	> ou = 24 meses < 24 meses	--	2,0
Quimioterapia adjuvante	Não Sim	--	1,0

Quadro 1 - Variáveis utilizadas nos índices prognósticos proposto e de YAMAMOTO et al. (1998) e seus respectivos pesos.

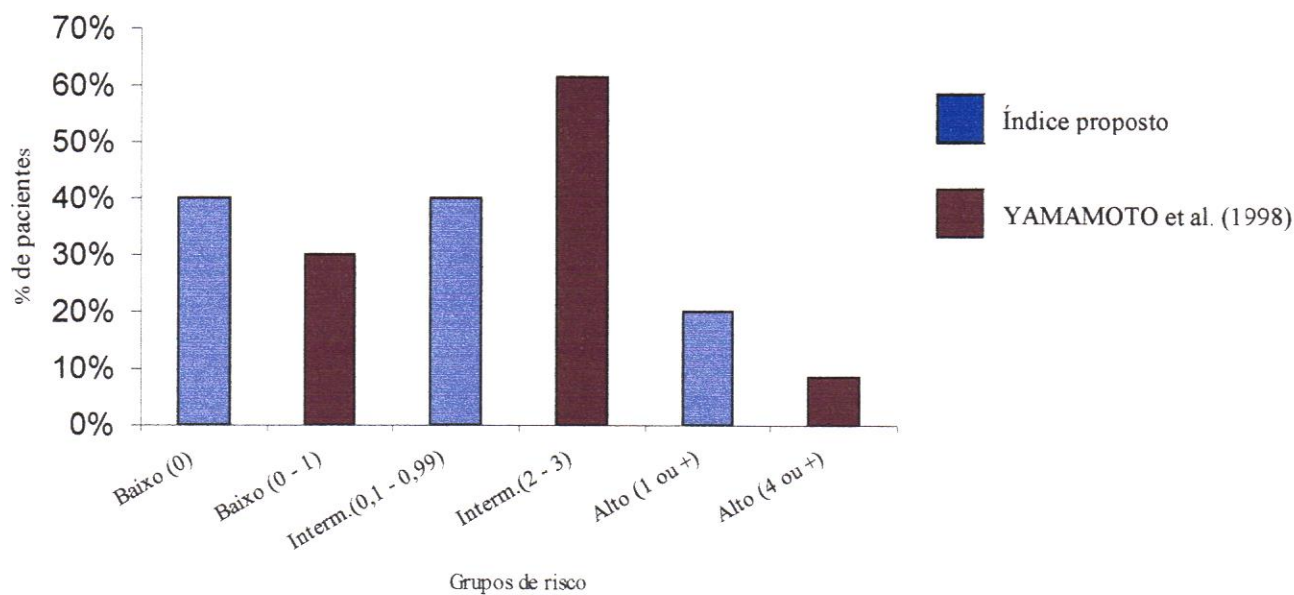


Figura1 - População, após a aplicação dos índices Proposto e YAMAMOTO et al. (1998): distribuição de acordo com os grupos de risco.

Utilizando o método de Kaplan Meier, estimou-se as curvas de sobrevida para cada grupo de risco de cada índice prognóstico. No modelo proposto, as sobrevidas medianas das populações de baixo, intermediário e alto risco foram, respectivamente: 49,7, 27,6 e 6,9 meses ($p=0,0004$). No índice de YAMAMOTO et al. (1998), as sobrevidas medianas das populações de baixo, intermediário e alto risco foram, respectivamente: 38,7, 29,9, 32,9 meses ($p=0,9776$). Na Tabela 10, observa-se uma comparação entre os índices prognósticos do presente estudo e de YAMAMOTO et al. (1998), segundo a sobrevida mediana para cada grupo de risco. Nas figuras 3 e 4, demonstra-se as curvas de sobrevida de acordo com os grupos de risco de cada índice prognóstico.

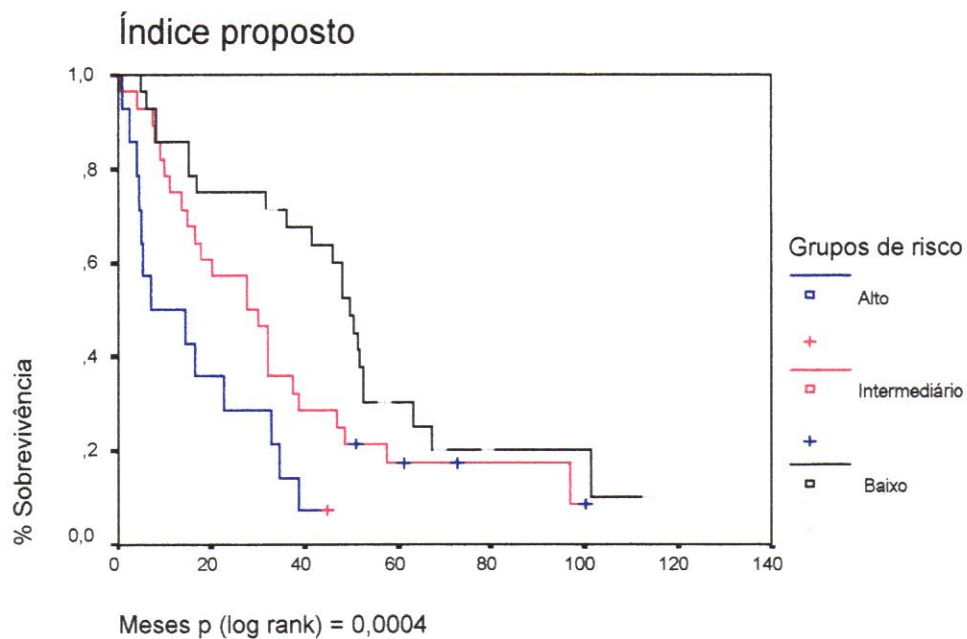


Figura 2 - Índice prognóstico proposto, curvas de sobrevida dos grupos de risco.

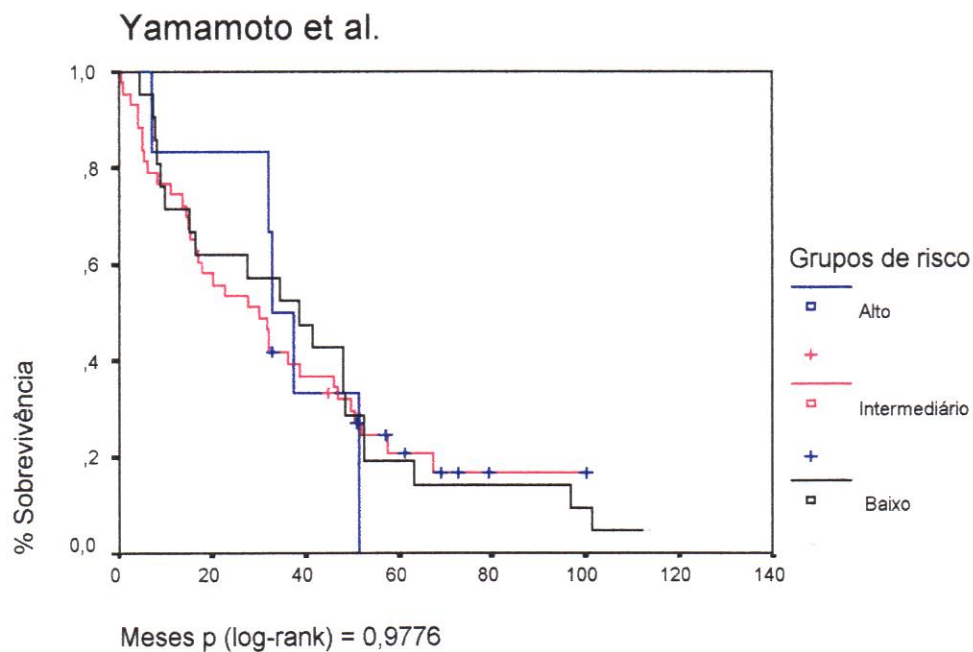


Figura 3 - Índice prognóstico de YAMAMOTO et al. (1998), curvas de sobrevida dos grupos de risco.

Tabela 10 - Comparação da performance do índice prognóstico do presente estudo com o índice prognóstico de YAMAMOTO et al. (1998) na presente amostra.

Índices prognósticos	Pontuação	Sobrevida mediana (meses)	IC 95%	p(log rank)
Proposto				
Baixo risco	0	49,7	[45,9;53,6]	0,0004
Risco intermediário	0,1 a 0,99	27,6	[12,1;43,0]	
Alto risco	1 ou mais	6,9	[0,0;23,4]	
YAMAMOTO et al. (1998)				
Baixo risco	0 a 1	38,7	[17,4;53,8]	0,9776
Risco intermediário	2 a 3	29,9	[14,3;45,4]	
Alto risco	4 ou mais	32,9	[26,4;39,5]	

IC 95%: intervalo de confiança da sobrevida mediana.

Observou-se, então, que o índice prognóstico proposto por este trabalho conseguiu identificar melhor os diferentes grupos de risco para óbito. No presente escore, a paciente era considerada de baixo risco para o óbito somente se tivesse receptor de estrógeno positivo, DHL até 420 UI/L e sem presença de metástase cerebral, hepática e pleural. Baseado no índice de YAMAMOTO et al. (1998), uma paciente com DHL > 420 U/L ou com presença de metástase hepática ainda era considerada de baixo risco. Utilizando o índice proposto por este trabalho, uma paciente era considerada de alto risco se tivesse qualquer um dos seguintes fatores: DHL acima de 420, presença de metástase cerebral, presença de metástase hepática ou a combinação de qualquer 2 fatores que compõem o índice. Baseado no índice de YAMAMOTO et al. (1998), a paciente será considerada de alto risco somente se houver a presença, concomitante, de: DHL elevado, metástase hepática, linfonodo metastático à distância e antecedente de quimioterapia adjuvante. Se a sobrevida livre de doença da paciente for inferior a 24 meses, a presença de 2 fatores dos acima citados, também classifica a paciente como sendo de alto risco.

5 DISCUSSÃO

O câncer de mama metastático pode apresentar uma grande variação no seu comportamento clínico, principalmente com respeito à expectativa de sobrevida e à resposta ao tratamento oncológico adotado. Neste contexto, torna-se essencial um conhecimento profundo dos fatores prognósticos da neoplasia em questão. Uma das maneiras de se estudar e definir os grupos de risco é através de estudos prognósticos e da elaboração de índices prognósticos. Desta forma, é possível classificar estes pacientes em subgrupos com características comuns. A aplicação prática dos fatores prognósticos ocorre, tanto na clínica diária, como no contexto de estudos clínicos controlados. Na oncologia, muitas das decisões terapêuticas são baseadas na combinação dos fatores prognósticos que o paciente apresenta. No desenho de estudos clínicos que comparam duas populações, uma controle, recebendo tratamento convencional e, outra submetida a um tratamento experimental, há a necessidade de que ambas amostras tenham frequências iguais dos principais fatores prognósticos da neoplasia que está sendo estudada. Assim, os resultados obtidos nas amostras comparadas sofrerão apenas a interferência do tratamento recebido (LEVINE et al. 1991; FIELDING et al. 1992; ESTEY 1997).

O método de pesquisa aqui adotado foi um estudo de coorte com coleta de dados retrospectiva, analisando dados clínicos e laboratoriais de 400 pacientes com câncer de

mama metastático. O estudo de coorte retrospectivo, como todo método investigacional, apresenta vantagens e limitações.

Dentre as vantagens, PEREIRA (1999) destaca:

- a. Não há problemas éticos quanto à decisão de expor as pessoas a fatores de risco ou tratamentos, como acontece nos estudos prospectivos randomizados.
- b. Os dados referentes à exposição são conhecidos antes da ocorrência do evento.
- c. A cronologia dos acontecimentos é facilmente determinada: primeiro, ocorre a exposição e, depois, o desfecho clínico.
- d. Os resultados são expressos em coeficientes de incidência, nos expostos e não expostos, a partir dos quais são computadas as demais medidas de risco.

As principais limitações, de acordo com PEREIRA (1999), são:

- a. Perdas de seguimento podem ser em grande número, podendo prejudicar o cálculo de sobrevida.
- b. Para sua realização, são necessários arquivos mantidos em boas condições de utilização, o que nem sempre é encontrado na prática. Geralmente o investigador defronta-se com o problema da questionável reprodutibilidade de muitos dados de anamnese e da reduzida padronização das anotações no arquivo (PEREIRA 1999).

Embora se tratar de uma análise retrospectiva, a amostra do presente estudo apresenta duas características relevantes:

- a. O tamanho da população com 400 pacientes onde, com exceção dos dados de receptor de estrógeno (83 pacientes avaliáveis) e progesterona (79 pacientes avaliáveis), todas as variáveis analisadas apresentavam mais de 150 pacientes avaliáveis, dando um bom significado estatístico aos resultados obtidos.
- b. Outro dado importante é que se constatou uma perda de seguimento em apenas 13 casos (3,3 %), um número considerado pouco relevante em relação ao tamanho da amostra.

Uma vez a amostra organizada, passou-se à pesquisa dos fatores prognósticos e a elaboração do índice prognóstico. Para esta finalidade, utilizou-se o método estatístico mais comumente utilizado na literatura, o modelo de riscos proporcionais de Cox (COX 1972). Após a análise de regressão múltipla, constatou-se que as principais variáveis com importância prognóstica desfavorável foram: ausência de expressão de receptor de estrógeno, presença de metástases hepática, cerebral e pleural, e nível elevado de desidrogenase láctica. Com estas variáveis independentes, o índice prognóstico proposto foi elaborado. Este índice foi aplicado e os pacientes foram divididos em três grupos de risco. Houve uma diferença, estatisticamente significativa, entre as curvas de sobrevivência de cada grupo de risco. O ideal seria aplicar, na presente amostra, os dois índices prognósticos descritos na literatura por YAMAMOTO et al. (1998) e RYBERG et al. (2001) e, compará-los com o índice proposto por este trabalho. Entretanto, isso não foi possível para o índice de RYBERG et al. (2001). Isto porque, na presente amostra, a performance status, uma das variáveis que compõe este índice, não estava registrada nos prontuários dos pacientes. Todavia, para enriquecer esta discussão, o índice de RYBERG et al. (2001) será utilizado como uma referência de comparação onde, detectou-se semelhanças e divergências, que serão discutidas a seguir. No Quadro 2, observa-se uma comparação entre os índices prognósticos.

Variável	Categorias	RYBERG et al. (2001)	YAMAMOTO et al. (1998)	Índice proposto
		(β x 10)	(β)	(β)
Receptor de estrógeno	Positivo			
	Negativo	5,0	--	0,91
DHL	Normal			
	Elevado	6 ou 12	1,0	1,46
Idade (anos)	46 – 52	2,0		
	53 – 58	4,0	--	--
	mais que 58	6,0		
Metástase cerebral	Não			
	Sim	--	--	1,12
Metástase hepática	Não			
	Sim	6,0	1,0	1,61
Metástase pulmonar	Não			
	Sim	4,0	--	--
Metástase pleural	Não			
	Sim	5,0	--	0,92
Metástase linfonodal à distância	Não			
	Sim	--	1,0	--
Metástase em partes moles	Não			
	Sim	4,0	--	--
Metástase óssea	Não			
	Sim	4,0	--	--
Performance status	0 – 1			
	2 - 4	4,0	--	--
Quimioterapia adjuvante	Não			
	Sim	--	1,0	--
Sobrevida livre de doença (meses)	> ou = 24			
	< 24	--	2,0	--
Grupo de risco				
Baixo		0 a 10	0 a 1	0,0
Intermediário		11 a 22	2 a 3	0,1 a 0,99
Alto		> 22	4 ou +	1,0 ou +

Quadro 2 - Índices prognósticos com as variáveis utilizadas com seus respectivos pesos e os grupos de riscos com os respectivos pontos de corte.

Dentro da análise feita, verificou-se que os 6 sítios de metástases, que compõem os índices prognósticos (Quadro 2), têm importâncias prognósticas diferentes.

No índice proposto por este estudo, observa-se que as variáveis metástases hepática e cerebral, *per si*, já definem uma paciente de alto risco. Já uma paciente com metástase pleural, *per si*, qualifica como de risco intermediário e, as demais metástases conferem um baixo risco, entretanto, uma associação com a presença da DHL elevada pode promovê-la ao grupo de alto risco (Quadro 2).

Nos outros índices, embora haja uma certa concordância com os sítios de metástases, nenhuma delas *per si* confere um pior prognóstico, mesmo com a associação da DHL elevada (Quadro 2).

A metástase hepática é um dos principais fatores prognósticos adversos descritos na literatura. A sobrevida mediana pode variar de 5 a 26 meses. (CUTLER et al. 1969; HÄHNEL et al. 1979; SWENERTON et al. 1979; CLARK et al 1987; ZINSER et al. 1987). Alguns fatores podem reger esta variação: o número de nódulos hepáticos, o nível de comprometimento da função hepática e a resposta ao tratamento oncológico (HORTOBAGYI et al. 1983; ZINSER et al. 1987; O'REILLY et al. 1990). Fazendo uma comparação entre as variáveis dos índices prognósticos de YAMAMOTO et al. (1998) e RYBERG et al. (2001) e o proposto, observa-se que apenas a variável metástase hepática está presente em todos os modelos. Com exceção do índice de YAMAMOTO et al. (1998), onde apenas a variável SLD teve um peso maior que 1,0, os demais índices atribuíram um peso importante, embora somente no índice proposto a variável metástase hepática confere, *per si*, uma paciente de alto risco (Quadro 2).

A desidrogenase láctica é encontrada nos tecidos ósseos, músculos, rim, coração e fígado. Trata-se de uma importante enzima do ciclo glicolítico e está envolvida na catalização da redução de piruvato para lactato. A elevação do seu nível sérico pode ser observada quando há uma alta taxa de multiplicação e metabolismo celulares, injúria e morte celular das causas mais variadas (MASSEY et al. 1971). Do ponto de vista oncológico, a DHL é um importante fator prognóstico descrito na literatura não somente em câncer de mama (DISTEFANO et al. 1979; SWENERTON et al. 1979; HORTOBAGYI et al. 1983), como também em câncer de pulmão tipo não pequenas células (SHINKAI et al. 1992), linfoma não Hodgkin (Anonymus 1993) e câncer de testículo (Anonymus 1997). No Quadro 2, observa-se que a DHL integra todos os índices prognósticos, desta forma, confirmando o seu valor prognóstico. Novamente, somente no modelo proposto a DHL, *per si*, é capaz de qualificar uma paciente de alto risco, além disso, a sua presença pode aumentar o risco de uma paciente.

Postula-se que quimioterapia adjuvante pode promover uma seleção de clones de células tumorais com resistência às drogas utilizadas. Portanto, realizando um tratamento adjuvante com maior número de drogas, ou drogas mais potentes como os antracíclicos (doxorrubicina e epirrubicina), possivelmente, isto resultaria em um clone metastático mais agressivo (LÖNN et al. 1996; VAN DE VIJVER et al. 2002). Com relação a esta hipótese, há controvérsia na literatura, com estudos constatando que o antecedente de quimioterapia adjuvante com ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil ou regimes com antracíclicos, estão associados uma doença metastática com comportamento mais agressivo.^{22,73} Entretanto, outros trabalhos não confirmaram este conceito, demonstrando não haver nenhuma interferência da quimioterapia adjuvante no

prognóstico do câncer de mama metastático (SWENERTON et al. 1979; VALAGUSSA et al. 1986; CLARK et al. 1987). No estudo de YAMAMOTO et al. (1998), dos 218 pacientes, 125 (57,3 %) receberam quimioterapia adjuvante. A população estudada pertencia a um protocolo investigacional que avaliou a atividade do regime doxorrubicina e ciclofosfamida como tratamento para câncer de mama metastático e, por este motivo, nenhum paciente recebeu antracíclicos previamente. Na presente amostra, dos 400 pacientes, 172 (43 %) receberam quimioterapia adjuvante e, destes, 72 receberam regimes com antracíclicos. Apesar desta fração de pacientes que receberam antracíclicos, a variável quimioterapia adjuvante não se definiu como um fator prognóstico com significado estatístico. Portanto, embora ambas amostras demonstraram uma boa fração de pacientes que receberam quimioterapia adjuvante, os resultados da análise de YAMAMOTO et al. (1998) não foram confirmados, mantendo esta questão ainda no campo da controvérsia. Na análise de RYBERG et al. (2001), o antecedente de quimioterapia adjuvante não foi um fator prognóstico independente adverso, embora apenas 32% das pacientes receberam quimioterapia adjuvante.

Na literatura, a presença de linfonodos metastáticos à distância não tem sido descrita como um fator adverso, porém, na casuística de YAMAMOTO et al. (1998), esta variável teve importância prognóstica independente. Na presente amostra, foram constatados 77 (19,2 %) pacientes com esta metástase enquanto que na população de YAMAMOTO et al. (1998) foram 36 (16,5 %). Apesar desta semelhança entre as frequências deste sítio metastático, não houve concordância entre os resultados, onde a presença desta variável não teve significado prognóstico adverso na presente análise. A mesma discordância foi observada no estudo de RYBERG et al. (2001). Há uma

hipótese para explicar esta discrepância entre o resultado de YAMAMOTO et al. (1998) e das outras casuísticas da literatura, incluindo o deste estudo. Provavelmente, deve haver algum outro evento não identificado, que contribuiu para reduzir a sobrevida mediana destes pacientes portadores de metástase linfonodal. Assim, a sua presença tornou-se um fator de risco de óbito significativo na análise estatística de YAMAMOTO et al. (1998).

A sobrevida livre de doença é definida pelo intervalo de tempo entre o diagnóstico do tumor primário e o momento do aparecimento da doença metastática. Quanto maior o período de tempo para ocorrência da metástase, provavelmente trata-se de uma neoplasia mais indolente, ou seja, com uma baixa taxa de multiplicação celular (SWENERTON et al. 1979; HORTOBAGYI et al. 1983; HOWELL et al. 1984; CLARK et al 1987). Na análise do estudo de YAMAMOTO et al. (1998), observou-se que a SLD foi um dos principais fatores prognósticos. Embora na presente casuística a análise de regressão univariada demonstrou significado estatístico, a SLD não é um fator prognóstico independente, quando comparada com as variáveis do modelo final. Algumas hipóteses podem explicar esta observação. Primeiramente, há uma estreita relação entre o status do receptor hormonal e SLD. A expressão de receptor de estrógeno está relacionada a uma SLD longa, bem como o receptor de estrógeno negativo tende a configurar uma SLD diminuída (HÄHNEL et al. 1979; HOWELL et al. 1984). Outro dado é que a SLD é um intervalo de tempo que é determinado por apenas duas datas: uma considerada fidedigna que é a data do diagnóstico do tumor primário; porém, a data da recorrência pode ser muito imprecisa, uma vez que o aparecimento da metástase pode ter ocorrido muito tempo antes da data do comparecimento da paciente para a consulta

médica. Desta forma, esta variável pode ter uma precisão duvidosa. Dado que a pesquisa de receptor hormonal é uma variável muito mais precisa que SLD, podemos inferir que a variável receptor de estrógeno tenha um maior poder preditivo na evolução da neoplasia metastática que SLD. Quanto ao índice de RYBERG et al. (2001), a SLD não foi um fator prognóstico independente.

O status do receptor de estrógeno está bem definido como um fator prognóstico para câncer de mama metastático, a ausência da sua expressão, ou seja, receptor de estrógeno negativo, determina, não só uma provável ausência de eficácia da hormonioterapia paliativa, como principalmente confere um impacto negativo na sobrevida (HOWELL et al. 1984; CLARK et al. 1987; BLANCO et al. 1990,). Na amostra de YAMAMOTO et al. (1998), 106 (53,2 %) pacientes foram avaliáveis para receptor de estrógeno, dos quais 60 eram negativos, onde a sobrevida mediana foi de 18,4 meses e 25,5 meses para receptor positivo. Apesar desta tendência, não houve significado estatístico, contradizendo a literatura. No presente estudo, somente 83 (20,7 %) pacientes eram avaliáveis para esta variável, sendo que 52 eram receptor positivo e 31 negativo. Entretanto, isto já foi suficiente para considerá-lo como um fator prognóstico relevante, em concordância com os dados da literatura. No índice elaborado por RYBERG et al. (2001), a expressão do receptor de estrógeno configurou-se também uma variável importante.

A presença de metástase cerebral representa uma situação grave, onde, após o seu diagnóstico, a sobrevida mediana gira em torno de 4 meses, configurando-se em um importante fator prognóstico (DISTEFANO et al. 1979; CLARK et al. 1987). No presente estudo isto foi confirmado. Na presente amostra, 31 pacientes apresentavam

metástase cerebral ao diagnóstico, apenas 32,3 % estavam vivos aos 12 meses e nenhum sobreviveu aos 24 meses (Tabela 4). Nos estudos de YAMAMOTO et al. (1998) e RYBERG et al. (2001), a presença de metástase cerebral não é descrita como um fator prognóstico independente. Na amostra de YAMAMOTO et al. (1998) não havia nenhum caso de metástase cerebral, enquanto que na de RYBERG et al. (2001) havia apenas 7 pacientes, o que prejudica a análise estatística desta variável nestes estudos. Uma possível explicação para este reduzido número de pacientes com esta condição é que a presença de metástase cerebral é um critério de exclusão utilizados em protocolos investigacionais.

A presença da metástase pleural apresenta uma sobrevida mediana que varia de 9 a 21 meses, dependendo da quantidade de metástases na pleura (SWENERTON et al. 1979) e da associação com metástases pulmonares, que pode contribuir para a deterioração da função pulmonar. Na literatura, há estudos que indicam que a metástase pleural não é um fator prognóstico adverso independente (CUTLER et al. 1969; HORTOBAGYI et al. 1983). Na amostra de YAMAMOTO et al. (1998), a metástase pleural não foi detectada um fator prognóstico independente. Na presente amostra, esta variável apresentou um valor prognóstico independente onde, a sua presença isolada confere um risco intermediário à paciente. No estudo de RYBERG et al. (2001), a presença de metástase pleural foi considerada uma variável independente, dado concordante com a presente análise (Quadro 2).

Quanto à metástase pulmonar, na literatura, existe uma controvérsia a respeito do seu valor prognóstico. Vários estudos definiram a sua presença como um fator de risco de óbito (HORTOBAGYI et al. 1983; CLARK et al. 1987) porém, há dados sugerindo

que a sua presença não interfere na sobrevida (CUTLER et al. 1969; SWENERTON et al. 1979) e, além disso, após a ressecção cirúrgica das metástases pulmonares há uma boa probabilidade de sobrevida prolongada (STAREN et al. 1992). Nas análises de YAMAMOTO et al. (1998) e de RYBERG et al. (2001), a presença de metástases pulmonares não foi um fator prognóstico independente adverso. De acordo com o índice proposto, uma paciente com uma metástase pulmonar isolada é qualificada como de baixo risco. Porém, quando ocorre um grande comprometimento pulmonar, a ponto de provocar uma elevação do DHL, será enquadrada no grupo de alto risco.

Na literatura, alguns estudos têm descrito a variável performance status como um fator prognóstico independente em câncer, o que foi confirmado no índice de RYBERG et al. (2001) (SWENERTON et al. 1979; HORTOBAGYI et al. 1983). Todavia VENTURINE et al. (1996), em sua análise, não constatou este achado. No estudo de YAMAMOTO et al. (1998), das 218 pacientes analisadas, apenas 53 apresentavam uma performance status desfavorável. A sobrevida mediana para grupos de pacientes com performance favorável e desfavorável foi, respectivamente, 29,3 e 18,4 meses. Apesar desta diferença observada, não houve significado estatístico. No presente estudo esta variável não foi avaliada.

Dentre os índices prognósticos comparados, somente no estudo de RYBERG et al. (2001), a variável idade avançada foi considerada um fator prognóstico adverso independente. Na literatura, há referência demonstrando que a idade avançada é um fator prognóstico adverso (VICENT et al. 1986; TOIKKANEN et al. 1991), entretanto, várias outras análises prognósticas não confirmam este dado (SWENERTON et al. 1979; HORTOBAGYI et al. 1983; CLARK et al. 1987; VENTURINI et al. 1996).



A variável metástase em partes moles foi descrita, por VENTURINE et al. (1996), como um fator prognóstico independente adverso. Entretanto, outros estudos não confirmaram este dado (SWENERTON et al. 1979; HORTOBAGYI et al. 1983; CLARK et al. 1987; BLANCO et al. 1990; GREENBERG et al. 1996). RYBERG et al. (2001) definiu partes moles agrupando os seguintes sítios: pele, subcutâneo e linfonodos. No estudo de YAMAMOTO et al. (1998), linfonodos e pele foram abordados separadamente onde, apenas linfonodos metastáticos distantes obtiveram significado estatístico. Apenas o estudo de RYBERG et al. (2001) incluiu a metástase em partes moles em seu índice prognóstico. No presente estudo, a variável partes moles foi avaliada separadamente: pele, subcutâneo, linfonodos metastáticos regionais e à distância. Após a análise estatística, estes sítios de metástases não se definiram como fatores prognósticos independentes.

A variável metástase óssea, principalmente quando único sítio metastático, parece não se tratar de um fator prognóstico adverso independente (CUTLER et al. 1969; SWENERTON et al. 1979; HORTOBAGYI et al. 1983; BLANCO et al. 1990; GREENBERG et al. 1996). Embora, CLARK et al. (1987) observou um aumento do risco de óbito na presença desta metástase. Na análise de RYBERG et al. (2001), a metástase óssea é um fator prognóstico independente e, por este motivo, foi incluída no respectivo índice prognóstico. No presente estudo e no de YAMAMOTO et al. (1998), a presença desta metástase não teve valor prognóstico independente.

Os estudos que envolvem a pesquisa de fatores prognósticos e índices prognósticos necessitam de uma validação. A validação é uma análise do fator ou do índice estudado aplicado em uma outra população, ou seja, constatando-se a sua

reprodutibilidade e, assim, determinando uma maior confiabilidade (ESTEY 1997). No estudo de YAMAMOTO et al. (1998), para a validação do índice prognóstico elaborado, utilizou-se uma outra população de 279 pacientes com câncer de mama metastático. As sobrevidas medianas dos grupos de risco das duas amostras, de acordo com o índice prognóstico, foram muito semelhantes. Na amostra analisada inicialmente por YAMAMOTO et al. (1998), as sobrevidas medianas para os grupos de baixo risco, intermediário e alto risco foram de, respectivamente, 45,5, 24,6 e 10,6 meses. Na amostra da validação, as sobrevidas medianas para os grupos de baixo risco, intermediário e alto risco foram de, respectivamente, 49,6, 22,8 e 10,0 meses. Desta forma, considera-se que houve a validação. No estudo de RYBERG et al. (2001), o índice prognóstico elaborado, foi aplicado em uma outra amostra de 116 pacientes. A sobrevida mediana foi para cada grupo de risco, respectivamente, 32, 28, 18 e 6 meses. Houve uma reprodutibilidade dos resultados e, assim novamente concluiu-se que o modelo foi validado.

No presente estudo, a validação do Índice proposto não estava dentro dos objetivos definidos.

Um dado interessante é que, nas duas amostras de YAMAMOTO et al. (1998), o valor mediano das sobrevidas dos grupos de baixo risco, em torno de 10 meses, está bem acima dos grupos de baixo risco do modelo de RYBERG et al. (2001), 6 e 7 meses, e da análise presente, 6,8 meses. Uma provável explicação é a possibilidade de ter ocorrido, principalmente na primeira amostra utilizada por YAMAMOTO et al. (1998), uma seleção de pacientes com melhor prognóstico, pelo fato de ser esta uma população de pacientes participantes de um estudo clínico e, conseqüentemente, podendo elevar a

sobrevida mediana. Este fato pode ter contribuído por afastar os resultados de YAMAMOTO et al. (1998) da realidade diária.

Do ponto de vista prático, o Índice prognóstico proposto, depois de ser validado, poderá ser útil não somente para estabelecer uma estimativa de sobrevida para um determinado paciente, mas, também poderá auxiliar no desenho de futuros estudos onde a seleção das opções terapêuticas possa ser individualizada de acordo com os diferentes subgrupos de risco. Quanto à sua aplicação na clínica oncológica diária, as variáveis do Índice proposto são eminentemente clínicas. A coleta de dados é simples, onde é necessário: a anamnese e exame físico, uma radiografia simples de tórax para detecção de derrame pleural, uma ultra-sonografia de abdômen superior para avaliação do fígado, uma dosagem sérica de desidrogenase láctica, uma imunohistoquímica para receptor de estrógeno e, em caso de suspeita clínica de metástase cerebral, uma tomografia computadorizada de crânio. Todos estes exames complementares estão disponíveis tanto no setor privado, como na rede pública de saúde. Exceto a tomografia computadorizada de crânio e a imunohistoquímica para a pesquisa de receptor de estrógeno, o custo dos outros exames é relativamente baixo. Por outro lado, a fórmula matemática do Índice proposto não é prática, em virtude dos valores dos pesos de cada variável. Talvez um ajuste nestes valores, respeitando uma proporcionalidade com os coeficientes de regressão de cada variável, possa torná-lo uma ferramenta de manuseio mais fácil.

6 CONCLUSÕES

1. Os principais fatores prognósticos adversos para câncer de mama metastático, na presente amostra, foram: metástase hepática, cerebral e pleural, nível sérico de desidrogenase láctica elevado e ausência da expressão de receptor de estrógeno. Todos estes resultados foram condizentes com os dados da literatura.
2. Com estes fatores prognósticos, foi possível elaborar um índice prognóstico, onde se constatou curvas de sobrevida distintas para os grupos de baixo, intermediário e alto risco.
3. O índice prognóstico proposto por este estudo, comparado com o modelo de YAMAMOTO et al. (1998), demonstrou ser mais adequado na identificação dos grupos de risco. Quando o índice de YAMAMOTO et al. (1998) foi aplicado na presente amostra, não houve diferença estatística nas curvas de sobrevida entre os grupos de risco.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[Anonymus] A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International Non-Hodgkin's lymphoma Prognostic Factors Project. **N Engl J Med** 1993; 329:987-94.

[Anonymus] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. **Lancet** 1996; 347:1713-27.

[Anonymus] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. **Lancet** 1997a; 350:1047-59.

[Anonymus] International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. **J Clin Oncol** 1997b; 15:594-603.

[Anonymus] The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. **J Natl Cancer Inst** 2002; 94:606-16.

Blanco G, Holli K, Heikkinen M, et al. Prognostic factors in recurrent breast cancer: relationships to site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histological malignancy grading. **Br J Cancer** 1990; 62:142-6.

Brinton LA, Hoover R, Fraumeni Jr JF. Reproductive factors in aetiology of breast cancer. **Br J Cancer** 1983; 47:757-62.

Bryan GT, Olsen MR, Robins HI. The natural history and biology of cancer. In: Pollock RE, editor, **Manual of clinical oncology**. 7th ed. New York: Wiley-Liss; 1999. p.1-17.

Cardoso F, Di LA, Lohrisch C, et al. Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades? **Ann Oncol** 2002; 13:197-207.

Chia SK, Wykoff CC, Watson PH, et al. Prognostic significance of a novel hypoxia-regulated marker, carbonic anhydrase IX, in invasive breast carcinoma. **J Clin Oncol** 2001; 19:3660-8.

Clark GM, Sledge Jr GW, Osborne CK, et al. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1.015 breast cancer patients. **J Clin Oncol** 1987; 5:55-61.

Clark GM, Mathieu MC, Owens MA, et al. Prognostic significance of S-phase fraction in good-risk, node-negative breast cancer patients. **J Clin Oncol** 1992; 10:428-32.

Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. **Ann Intern Med** 1993; 118:201-10.

Cox DR. Regression models and life-tables (with discussion). **J R Stat Soc B** 1972; 34:187-220.

Curado MP, Latorre MRDO. **Câncer em Goiânia: tendências (1988-1997)**. Goiânia: Associação de Combate ao Câncer em Goiás; 2000.

Cutler SJ, Ardyce JA, Taylor SG 3rd. Classification of patients with disseminated cancer of the breast. **Cancer** 1969; 24:861-9.

DiStefano A, Yap HY, Hortobagyi GN, et al. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. **Cancer** 1979; 44:1913-8.

Donegan WL. Tumor-related prognostic factors breast cancer. **CA Cancer J Clin** 1997; 47:28-51.

Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. **J Clin Oncol** 1998; 16:453-61.

Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. **N Engl J Med** 1985; 312:146-51.

Easton DF, Bishop DT, Ford D, et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancers: results from 214 families. **Am J Hum Genet** 1993; 52:678-701.

Estey E. Prognostic factors in clinical cancer trials. **Clin Cancer Res** 1997; 3:2591-3.

Falkson G, Gelman R, Falkson CI, et al. Factors predicting for response, time to treatment failure, and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH: a prospective Eastern Cooperative Oncology Group study. **J Clin Oncol** 1991; 9:2153-61.

Farber E. Cancer development and its natural history: a cancer prevention perspective. **Cancer** 1988; 62:1676-9.

Fielding LP, Fenoglio-Preiser CM, Freedman LS. The future of prognostic factors in outcome prediction for patients with cancer. **Cancer** 1992; 70:2367-77.

Fitzgibbons PL, Page D, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. **Arch Pathol Lab Med** 2000; 124:966-78.

Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. **Lancet** 1994; 343:692-5.

Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. **J Clin Oncol** 1998; 16:3439-60.

Goldie JH. Drug resistance and cancer chemotherapy strategy in breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 1983; 3:129-36.

Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 1996; 14:2197-205.

Hähnel R, Woodings T, Vivian B. Prognostic value of estrogen receptors in primary breast cancer. **Cancer** 1979; 44:671-5.

Harbeck N, Kates RE, Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. **J Clin Oncol** 2002; 20:1000-7.

Henderson B, Ross R; Berstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. **Cancer Res** 1988; 48:246-53.

Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, et al. Multivariate analysis of prognostic factors of metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 1983; 1:776-86.

Howell A, Harland RN, Bramwell VH, et al. Steroid-hormone receptors and survival after first relapse in breast cancer. **Lancet** 1984; 17:588-91.

Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer: a pooled analysis. **N Engl J Med** 1996; 334:356-61.

Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. **J Clin Oncol** 2001; 19:1707-15.

Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics 2002. **CA Cancer J Clin** 2002; 52:23-47.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Am Stat Assoc** 1958; 53:457-81.

Levine MN, Browman GP, Gent M, et al. When is a prognostic factor useful? A guide for the perplexed. **J Clin Oncol** 1991; 9:348-56.

Lönn U, Lönn S, Nilsson B, et al. Higher frequency of gene amplification in breast cancer patients who received adjuvant chemotherapy. **Cancer** 1996; 77:107-12.

Lyman GH. Risk factors for cancer. **Prim Care** 1992; 19:465-79.

Mackey JR, Paterson A, Dirix LY, et al. Final results of the phase III randomized trial comparing docetaxel, doxorubicin and cyclofosfamide to FAC as first line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2002; 21 [Abstract 137:35].

MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review. **J Natl Cancer Inst** 1973; 50:21-42.

Massey WH, Dennis LD, Fletcher WS, et al. Lactic Dehydrogenase isoenzyme alteration in malignant disease of the liver. **Am J Surg** 1971; 122:209-15.

Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas de incidência e mortalidade por câncer**. Rio de Janeiro: INCA; 2002.

Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. **Int J Epidemiol** 2002; 31:78-85.

Muss HB, Case LD, Richards F 2nd, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. **N Engl J Med** 1991; 325:1342-8.

Nabholtz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with MBC progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. **J Clin Oncol** 1999; 17:1413-24.

Newell GR, Vogel VG. Personal risk factors: what do they mean? **Cancer** 1988; 62:1695-701.

O'Reilly AM, Richards MA, Rubens RD. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. **Eur J Cancer** 1990; 26: 542-77.

Ottman R, Pike MC, King MC, et al. Practical guide to estimating risk in familial breast cancer. **Lancet** 1983; 2:556-8.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. **Cancer incidence in five continents**. Lyon: IARC; 1997. (IARC Scientific Publications, 143).

Pereira MG. **Epidemiologia teoria e prática**. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 1999. Estrutura, vantagens e limitações dos métodos; p.294-7.

Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. **Br J Cancer** 1977; 35:1-39.

Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, et al. Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. **J Clin Oncol** 1996; 14:3105-11.

Rahman ZU, Frye DK, Smith TL, et al. Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy: a reference. **Cancer** 1999; 85:104-11.

Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer: review and meta-analysis. **Cancer** 1990; 66:2253-63.

Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. **J Clin Oncol** 1993; 11:2090-100.

Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, et al. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. **J Clin Oncol** 1989; 7:1239-51.

Roy JA, Sawka CA, Pritchard KI. Hormone replacement therapy in women with breast cancer: do the risks outweigh the benefits? **J Clin Oncol** 1996; 14: 997-1006.

Ryberg M, Nielsen D, Osterlind K, et al. Prognostic factors and long-term survival in 585 patients with metastatic breast cancer treated with epirubicin-based chemotherapy. **Ann Oncol** 2001; 12:81-7.

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo. Unidade de Epidemiologia. **Mortalidade por câncer no Estado de São Paulo 1988-1998**. São Paulo; Imprensa Oficial; 2000.

Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. **JAMA** 1995; 273:535-41.

Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, et al. A prognostic-factor risk index in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin-containing combination chemotherapy. **Cancer Chemother Pharmacol** 1992; 30:1-6.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. **N Engl J Med** 2001; 344:783-92.

Staren ED, Salemo C, Rongione A, Witt TR, Faber P. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. **Arch Surg** 1992; 127:1282-4.

Struwing JP, Abeliovich D, Peters T, et al. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. **Nature Genet** 1993; 11:198-200.

Swenerton KD, Legha SS, Smith T, et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination therapy. **Cancer Res** 1979; 39:1552-62.

Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. Cathepsin D and prognosis in breast cancer. **N Engl J Med** 1990; 322:297-302.

Toikkanen S, Helin H, Isola J, Joensuu H. Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer: A 30-year follow-up. **J Clin Oncol** 1992; 10:1044-8.

Toikkanen SP, Kujari HP, Joensuu H. Factors predicting late mortality from breast cancer. **Eur J Cancer** 1991; 27:586-91.

Valagussa P, Tancini G, Bonadonna G. Salvage treatment of patients suffering relapse after adjuvant CMF chemotherapy. **Cancer** 1986; 58:1411-7.

Van De Vijver MJ, He YD, Van 't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. **N Engl J Med** 2002; 347:1999-2009.

Venturini M, Bruzzi P, Del Mastro L, et al: Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclofosfamide, epidoxorubicin, and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 1996; 14:764-73.

Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? **Eur J Cancer** 1992; 28:1328-30.

Vincent MD, Powles TJ, Skeet R, et al. An analysis of possible prognostic features of long term and short term survivors of metastatic breast cancer. **Eur J Cancer Clin Oncol** 1986; 22:1059-65

Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Dietary fat and risk of breast cancer. **N Engl J Med** 1987; 316:22-8.

Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. **Science** 1994; 265:2088-90.

Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 1998; 16:2401-8.

Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. **Cancer** 1980; 45:2220-4.

Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, et al. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. **J Clin Oncol** 1987; 5:773-82.

ANEXO 1

Ficha pré-codificada utilizada para anotação das informações obtidas dos prontuários.



Câncer de Mama metastático – n^o ____

Nome (iniciais) – RGH	_____ / / / / / / / / /
Data nascimento	_____ / /
Data diagnóstico (primário)	_____ / /
Data diagnóstico (metástase)	_____ / /
Status menopáusico pré (1), pós (2), perimenop.(3)	()
TNM	
Status linfonodal - 0 (1), 1-3(2), 4-9 (3), >10(4)	()
Status receptor estrógeno +(1), --(2), desc (3)	()
Status receptor progesterona idem acima	()
Tratamento adjuvante CMF(1), Antrac(2), CMF/TMX (3), Antrac/TMX (4), TMX(5)	()
Radioterapia adjuvante sim (1) não(2)	()
Sítio metast. ao diagn.	
1-osso - sim (1) não(2)	()
2- Pulmão - sim (1) não(2)	()
3- Pleura - sim (1) não(2)	()
4- Pele - sim (1) não(2)	()
5- SC - sim (1) não(2)	()
6- LND - sim (1) não(2)	()
7- LNDloco-reg - sim (1) não(2)	()
8- Fígado - sim (1) não(2)	()
9- SNC - sim (1) não(2)	()
10- Mama contralateral sim (1), não (2)	()
Confirmação histológica da meta? Sim-1, não-2	()
Sítio da meta AP n ^o	
Número de sítios metastáticos	()
CEA (meta)	()
CA15-3 (meta)	()
DHL 1x(1), 2x(2), 3x(3), >4x(4)	()
FA idem acima	()
Hipercalemia durante o tratamento sim (1) não(2)	()
Tratamento para meta: Adria (1), FAC(2), AC(3), CMF(4), Mito/Velban(5) Taxol (6), Taxotere(7), 5-FU(8), TMX(9), megestat(10), Linha – número de ciclos (meses) – Melhor resposta (RC-1, RP-2, DE-3)	
Primeira linha	() () () ()
Segunda linha	() () () ()
Terceira linha	() () () ()
Quarta linha	() () () ()
Data último follow-up	_____ / /
Status:	
Vivo sem doença (1)	()
Vivo com doença (2)	()
MOCA (3)	()
Morte outra causa (4)	()
Perda de seguimento (5)	()
AP (número) (Data biópsia)	

ANEXO 2

Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer – AC Camargo.

São Paulo, 31 de maio de 2000

Ao

Dr. Daniel Luíz Gimenes

Ref. Comunicação da Comissão de Ética em Pesquisa

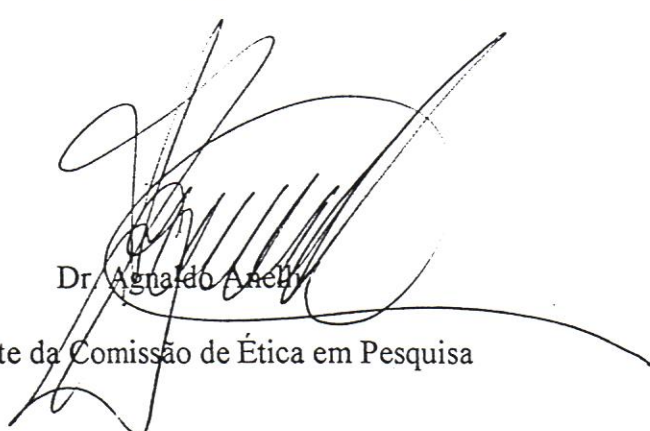
Projeto: "Estudo de fatores prognósticos do câncer de mama metastático."

(projeto nº 246/00)

Prezado Dr. Daniel,

Seu projeto de pesquisa, acima mencionado, foi apreciado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital do Câncer em sua última reunião de 30/05/2000. Os membros desta comissão aprovaram a realização deste estudo. Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhados à secretaria do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,



Dr. Agnaldo Anelli

Presidente da Comissão de Ética em Pesquisa