Artigo Original

Análise de sobrevida em pacientes idosos submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante no câncer de mama. Estudo retrospectivo em uma instituição pública

Diogo Dequech Gavarrete[1] (autor principal) CRM/PR 24315
Nils Gunnar Skare[2] CRM/PR 4566
Ana Luiza Gomes de Moraes Wiermann[3] CRM/PR 1903
Thais Abreu de Almeida[4] CRM/PR 23818
Roger Akira Shiomi[5] CRM/PR 23218
Josiane Mourão Dias[6] CRM/PR 25374
Rodrigo Jachimowski Barbosa[7] CRM/PR 24300
Renata Vecentin Becker[8]
Luciano Rios Scherrer[9]

[1,5,6,7] Médico residente de Oncologia Clínica do Hospital Erasto Gaertner - Curitiba - PR.
[2,3,4] Médico (a) titular Oncologista Clínico do Hospital Erasto Gaertner - Curitiba - PR.
[8] Acadêmica de Medicina pela UFPR - Curitiba - PR.
[9] Bioestatísticos pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC

Palavra-Chave
Idoso, neoplasia de mama, adjuvante, quimioterapia.

Resumo

Introdução: Câncer de mama é o mais comum tipo de câncer entre as mulheres, contabilizando aproximadamente 22% dos novos casos de câncer. Recentemente houve uma nova tendência na epidemiologia dessa doença, especialmente no perfil populacional, com uma crescente incidência em pacientes idosos. Para analisar retrospectivamente o total de sobrevivência e sobrevida livre de doença, bem como os aspectos relacionados a tolerância de quimioterapia artéria sistêmica em pacientes idosos. **Métodos:** Analizamos retrospectivamente 59 pacientes de mais de 65 anos de idade com câncer de mama em estado clínico de I a III tratados com quimioterapia pós operatória no período de maio de 2000 até maio de 2011. **Resultados:** A totalidade de sobrevivência foi de 57% (CI 39.7% a 81.8%) e a sobrevida livre de doença em seis anos foi de 63% (CI 45.6% a 87%). Esses resultados foram obtidos nas expensas de grandes toxidades hematológicas, principalmente anemia e granulocitopenia. **Conclusões:** Concluímos que existe uma grande toxidade na população estudada com constantes necessidades de ajustes de dose, admissões hospitalares e interrupção de tratamento. Quimioterapia adjuvante deve ser ministrada com cautela, devido a morbilidade inerente a essa população, de modo a obter os benefícios descritos na literatura.

Keywords
Elderly, breast neoplasm, adjuvant, chemotherapy.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common type of cancer among women, accounting for approximately 22% of new cases of cancer. Recently there has been a new trend in the epidemiology of this disease, especially in the population profile, with an increased incidence in more elderly patients. **Objective:** To analyze retrospectively the overall survival and disease-free survival, as well as aspects related to tolerance of systemic adjuvant chemotherapy in elderly patients. **Methods:** We retrospectively analyzed 59 patients over 65 years old of age with breast cancer in clinical stage I to III treated with adjuvant chemotherapy in the period of may /2000 to may /2011. **Results:** The overall survival at 6 years was 57% (CI 39.7% to 81.8%) and disease-free survival at 6 years was 63% (CI 45.6% to 87%) .These results were obtained at the expense of major hematological toxicity, mainly anemia and granulocytopenia. **Conclusions:** We conclude that there is a very high toxicity in the population studied, with frequent need for dose adjustments, hospital admissions and treatment interruption. Adjuvant chemotherapy should be given with caution, due to morbidity inherent to this population, in order to obtain the benefits described in the literature.

Recebido: 19/03/2012 | Aceito: 25/06/2012

Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama[1]. A estimativa aproximada de casos novos nos Estados Unidos para o ano de 2010 foi de 210.000 pacientes, com 40.000 mortes estimadas[2]. No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) calculavam 49.240 casos novos de câncer de mama para o mesmo período[1]. Esta doença vem atingindo progressivamente um número maior de mulheres, com taxa de mortalidade também crescente no País. Entre 1979 e 1999, houve aumento de 69% na taxa bruta de mortalidade por câncer de mama no Brasil (5,77 para 9,75 óbitos por 100 mil mulheres/ano)[1]. Sendo considerada a principal neoplasia maligna feminina também em mortalidade, com taxa bruta (de mortalidade) estimada para 2003, de 10,40 óbitos por 100 mil mulheres[1].

Diversos estudos mostram a relação de alguns fatores de risco com carcinoma mamário. A doença é 100 vezes mais frequente em mulheres do que em homens[2]. Estimativas apontam que no ano de 2010 haveria cerca de 207.000 casos diagnosticados em mulheres contra 2.000 em homens nos Estados Unidos[2]. Incidências variadas de acordo com a raça são também encontradas. Dados da Sociedade Americana do Câncer[3], revelam que as maiores taxas ocorrem em brancos (124 casos por 100.000 mulheres). Os índices mais baixos de câncer de mama são reservados para negros (113 por 100.000), asiático-americanos/Ilhas do Pacífico (82 por 100.000), hispânicos/latinos (90 por 100.000) e nativos índios americanos/Alaska (92 por 100.000).

Outros fatores de risco documentados estão relacionados com exposição à radiação ionizante em altas doses e também exposição a pesticidas/organoclorados. Além disso, como variáveis que aumentam o risco de desenvolver câncer de mama, pode-se citar a alta densidade mamária e a história familiar da neoplasia[4]. No entanto, apesar de ser um importante fator de risco para câncer de mama, uma história familiar positiva é relatada em apenas 15 a 20% das mulheres com a doença[5]. Hábitos como ingestão alcoólica também são citados como relacionados ao aparecimento da doença[1].

Fatores genéticos são sabidamente associados ao maior risco de desenvolvimento de câncer de mama. Mulheres que apresentam mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 tem 85% de chance de desenvolver câncer de mama antes dos 70 anos de idade[1]. Além disso sabe-se que o comportamento do tumor está relacionado a expressão ou não do receptor de estrogênio (RE)[6].

O hormônio estrogênio e suas ações na vida reprodutiva da mulher constituem relações com o aumento dos casos de câncer de mama. Sabe-se que menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal são fatores que favorecem o desenvolvimento da neoplasia[1]. Há pesquisas, ainda, que relacionam elevados níveis de estrogênio ao aumento da gordura corporal[7]. A explicação seria uma maior conversão de precursores de estrogênio no hormônio ativo que ocorre no tecido adiposo.

Assim, um elevado IMC representaria fator de risco para o aumento da neoplasia maligna da mama[8].

Endereço para correspondência:

Endereço: Avenida Silva Jardim, 230/apto. 122 - Curitiba-PR
Email: diogogavarrete@hotmail.com
Fone/fax: (041) 9989.9195 / 3232.6786

O câncer é uma doença associada ao envelhecimento populacional e a neoplasia de mama não é uma exceção[9]. Taxas de incidência tendem a subir consideravelmente com a idade até 45 a 50 anos[10], quando então, o aumento passa a ser menos acentuado[1]. No entanto, idosos ainda constituem uma grande parte da população com câncer de mama, e há importantes considerações específicas para esta população[11].

Em todo o mundo, quase um terço dos casos da doença ocorre em pacientes com idade superior a 65 anos e, em países desenvolvidos, essa proporção sobe para cerca de 40%[12]. Dados do Ministério da Saúde[13] revelam que no Brasil, em 2010, dos 7592 laudos de exame anatomopatológico com diagnóstico de neoplasia maligna da mama, 2062, ou seja, cerca de 27% dos casos, eram de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. Na cidade de Curitiba, no estado do Paraná, no mesmo período, dos 83 laudos anatomopatológicos obtidos, 23 eram de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, o que representa cerca de 26,4% dos casos. No Hospital Erasto Gaertner, situado nessa cidade, dos anos de 1990 a 2008 foram atendidos 65.973 portadores de neoplasia maligna. Desses pacientes, 7.982 (12,1%) tiveram o diagnóstico de câncer de mama. Estes dados colocam o carcinoma mamário como a segunda neoplasia mais frequente (21,1%) nas pacientes atendidas nesse hospital, perdendo apenas para o câncer de colo de útero (30,1%). Ao analisar a faixa etária dos pacientes com câncer de mama, nota-se que há grande incidência da doença na população com idade igual ou superior a 65 anos. No período estudado, comprendido entre os anos de 2000 e 2010 foram atendidos 1456 pacientes pertencentes a esta faixa etária.

Apesar da relevante prevalência da neoplasia maligna mamária em idosos, existem escassos estudos randomizados nesse perfil de pacientes, o que diminui as evidências para o tratamento da doença nesta população[11]. O impacto do câncer em um organismo idoso deve ser avaliado em um contexto ampliado do envelhecimento, onde a idade está associada à vulnerabilidade à neoplasia e a outras doenças comuns na população senil, tais como: hipertensão arterial, diabetes, cardiopatias e doença pulmonar obstrutiva crônica. A expectativa de vida, comorbidades e performance status são fatores importantes que devem ser considerados na tomada de decisões terapêuticas em qualquer idade, sobretudo em pacientes idosos[14].

Preocupações com segurança devem ser estabelecidas no tratamento de qualquer tipo de câncer presente população senil, principalmente no que se refere a efeitos colaterais decorrentes de tratamentos como, por exemplo, a toxicidade causada por alguns quimioterápicos[11]. Há estudos que relacionam a idade avançada por si só com um aumento em 20% no risco de neutropenia febril quando o paciente é submetido à quimioterapia[16].

A decisão pela quimioterapia adjuvante é particularmente desafiadora, pois alguns pacientes correm o risco de não viver o suficiente para se beneficiar do impacto na sobrevida. No entanto, apesar dos efeitos colaterais inerentes a essa modalidade terapêutica, a quimioterapia é uma opção para os pacientes idosos portadores de câncer de mama no contexto da adjuvância.

O benefício do tratamento adjuvante para o câncer de mama independe da idade da paciente - apesar de o benefício ser maior no subgrupo de idade menor que 50 anos[16] - não estando associado com aumento de sobrevida em mulheres com idade superior a 65 anos com linfonodos (LN) negativos ou LN positivos com RE positivos. Porém, naquelas com LN positivos e RE negativo,

a quimioterapia está associada a uma significante redução na mortalidade câncer específica[17]. Entretanto, outros fatores tais como performance status, tamanho , grau tumoral e expressão ERBB2 também devem ser levados em conta.

Regimes à base de antracíclicos mostraram nitidamente benefícios em termos de sobrevida e recidiva em pacientes pós-menopausa com axila positiva, comparados com regimes sem[18], assim como esquemas envolvendo poliquimioterapia reduzem mortalidade e recidiva independentemente do status hormonal[19]. Quando comparados a esquema tradicionais tais como CMF(-ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil), mostram melhor eficácia, independentemente da idade[17, 20].

No Hospital Erasto Gaertner, tanto os esquemas a base de antracíclicos (com ou sem taxanos), assim como CMF são utilizados de maneira individualizada, considerando características do tumor e perfil de toxicidade das drogas.

Dos 1456 casos novos com idade igual ao superior a 65 anos atendidos no Hospital Erasto Gaertner, entre os anos 2000 e 2010, apenas 59 (4%) pacientes foram, através dos critérios anteriores, selecionados para o tratamento com quimioterapia adjuvante, com ou sem hormonioterapia. Os estudos tendem a excluir a população de faixa etária avançada devido à quantidade e gravidade das comorbidades apresentadas nesses pacientes[11]. Pela insuficiência de pesquisa de base populacional sobre esse assunto, o presente estudo tem como objetivo avaliar de forma retrospectiva o resultado da quimioterapia adjuvante em termos de sobrevida global e sobrevida livre de recidiva, analisando a interferência dos fatores de risco, das múltiplas comorbidades e dos possíveis efeitos colaterais e suas consequências no tratamento.

■ Materiais E Métodos

Estudo retrospectivo baseado em análise de prontuários de pacientes portadores de câncer de mama em estádio clínico I a III tratado com quimioterapia adjuvante no período entre 01/05/2000 a 31/05/2011.

Os dados dos prontuários foram coletados em ficha de coleta para padronização das informações e um total de 56 ítens foram analisados para cada paciente. Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: pacientes com Perfomance Status (PS) de 0 ou 1 e portadores de câncer de mama invasivo em estádio clínico I a III, segundo critérios de agrupamento TNM na data da avaliação, encaminhados ao nosso serviço de Oncologia Clínica para tratamento adjuvante com quimioterapia seguidas ou não de hormônioterapia e radioterapia adjuvante. Todos os pacientes tinham idade superior a 65 anos no início do tratamento quimioterápico.

Os prontuários excluídos foram: de pacientes portadores de carcinomas não invasivos, portadores de doença em estádio clínico IV, pacientes com idade inferior a 65 anos no início do tratamento quimioterápico adjuvante, aqueles previamente submetidos a tratamento neoadjuvante com quimioterapia e pacientes tratados na adjuvância sem quimioterapia citotóxica.

Inicialmente, foi feita uma análise exploratória com o objetivo de caracterizar a amostra das pacientes com câncer, sendo para isso utilizadas distribuições de freqüências para as variáveis qualitativas e gráficos. Medidas descritivas (média, desvio-padrão, mediana e quartis) para as variáveis quantitativas.

As análises de sobrevida foram realizadas pelo método de Kaplan-Meier. O tempo de sobrevida global foi calculado a partir da data do exame anátomo-patológico até a data de ocorrência de óbito ou a data da última visita. O tempo de sobrevida livre de doença foi calculado a partir da data do exame anátomo-patológico até a data da recidiva ou a data da última consulta.

■ Resultados

Foram analisados 59 pacientes idosos (57 mulheres e 2 homens) encaminhados para tratamento quimioterápico adjuvante no período de 01/05/2000 a 31/05/2011. O levantamento mostrou que a metade dos pacientes tratados encontra-se na faixa etária de 70 a 77 anos, sendo a maioria com apresentação em estádio II (tabela 1).

Tabela 1. Características dos pacientes

Características	Casos	%
Idade, anos		
Mediana	74	
Variação	65-80	
Sexo		
Masculino	2	3,4
Feminino	57	96,6
Estádio		
I	4	6,8
II	38	64,4
III	17	28,8
Diagnóstico histopatológico		
Ca ductal infiltrante	52	88,1
Ca ductal-lobular infiltrante	3	5,1
Ca lobular infiltrante	2	3,4
Outros subtipos	2	3,4
Grau de Diferenciação		
GX	2	3,4
GI	4	6,8
GII	23	39,0
GIII	24	40,7
Indeterminado	6	10,2
Cirurgia realizada		
Mastectomia	40	67,8
Quadrantectomia	18	30,5
Outra	1	1,7
Linfonodos comprometidos		
0	18	30,5
1 a 3	14	23,7
4 a 9	15	25,5
10 ou mais	12	20,3
Radioterapia adjuvante		
Sim	42	71,2
Não	15	25,4
Inderminado	2	3,4
Hormonioterapia adjuvante		
Tamoxifeno	31	52,5
Inibidor de aromatase	1	1,7
Não	25	42,4
Indeterminado	2	3,4

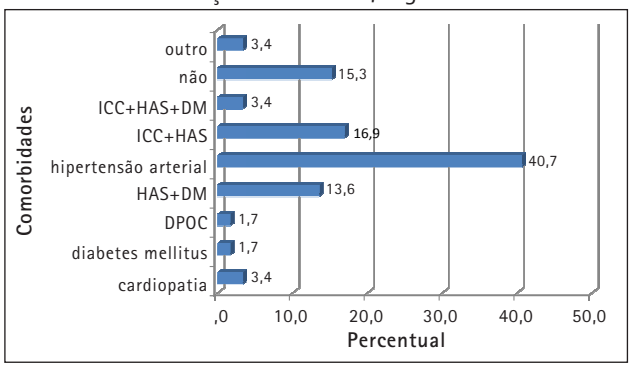
O perfil dos pacientes correspondeu à raça branca em maior percentual (93,2%). Os pacientes de raça parda e negra representaram cada um 3,4% da amostra.

A maioria encontrava-se acima do peso ideal, o índice de massa corpórea (IMC) médio dos pacientes amostrados foi de 29,18 com desvio-padrão de 4,97.

Em relação aos tabagismo, 33 (55,9%) pacientes pesquisados não fumavam, 14 entrevistados (23,7%) eram ex-fumantes e 7 pacientes (11,9%) fumantes.

Em termos de comorbidades, praticamente, a metade dos pacientes pesquisados (40,7 %) apresentava hipertensão arterial sistêmica (HAS) isolada. Do restante de pacientes 16,9% apresentavam insuficiência cardíaca congestiva (ICC)+HAS, 15,3% de pacientes não apresentam comorbidades e 13,6% apresentam HAS+diabetes mellitus tipo 2 (DM) (gráfico 1).

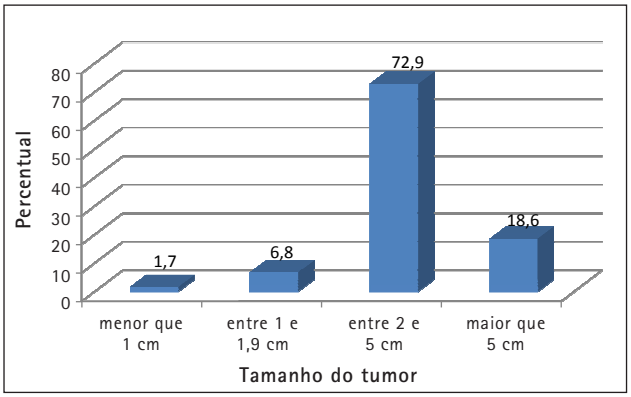
Gráfico 1. Distribuição da amostra, segundo comorbidades



Abreviações: DM (Diabetes Mellitus); HAS(Hipertensão Arterial Sistêmica); ICC (Insuficiência Cardíaca Congestiva).

No tocante ao diagnóstico histopatológico, a maioria dos pesquisados (88,1%) apresentava carcinoma ductal infiltrante (tabela 1), sendo que o maior percentual apresentava tumor com tamanho entre 2 e 5 cm (72,9%) e 18,6% dos pesquisados apresentaram tumor acima de 5 cm (gráfico 2).

Gráfico 2. Gráfico de barras do tamanho do tumor



Percebe-se que os pacientes apresentavam em sua maioria tumores pouco diferenciados sendo que 24 pacientes (40,7%) encontram-se no grau III, 23 pacientes situavam-se no grau II (39%), apenas 4 pacientes (6,8%) no grau I e, 8 casos apresentaram tumores com graus indeterminados ou não avaliados, correspondendo a 13,6% da amostra, sendo constatada invasão angiolinfática em 54,2%.

Analisando a tabela 2, nota-se que a maioria dos pacientes (30.5%) não possui envolvimento linfonodal: 14 pacientes (23.7%) apresentam 1 a 3 linfonodos envolvidos, 15 casos (25.5%) com comprometimento de 4 a 9 linfonodos e 12 casos (20.3%) com mais de 10 linfonodos comprometidos.

Tabela 2. Distribuição da amostra segundo número de linfonodos

Número de linfonodos comprometidos	Casos	%
0	18	30,5
1 a 3	14	23,7
10 ou mais	12	20,3
4 a 9	15	25,5
Total	59	100,0

Fonte: Dados da pesquisa.

A maioria dos pacientes submeteu-se a mastectomia (67,8%), seguida pela quadrantectomia (30,5%). O restante foi submetido a outros procedimentos cirúrgicos. A pesquisa de linfonodo sentinela neste período foi realizada em apenas 5 casos (8,5%) . A análise imunoistoquímica de marcadores hormonais mostra que 57.6% da população expressou receptores para estrogênio (RE). Os dados evidenciam que 3 pacientes (5,1%) são Her-2 +++ , 17 (28,8%) pacientes são 0 ou + e 38 pacientes (64,4%) foram analisados neste item (tabela 3).

Tabela 3. Caracterização da amostra total segundo análise imunohistoquímica

Receptor		Casos	%
Estrogênio	Negativo	25	42,4
	Positivo	34	57,6
	Indeterminado	36	61,0
Progesterona	Negativo	17	28,8
	Positivo	6	10,2
Her-2	0 ou +	17	28,8
	++	1	1,7
	+++	3	5,1
	Outro	38	64,6

Fonte: Dados da pesquisa

Os resultados apontaram que 31 pacientes (52,5%) utilizaram tratamento hormonal adjuvante com tamoxifeno, 1 caso utilizou o inibidor de aromatase (1,7%) enquanto que 25 casos examinados não usaram hormonioterapia (42,4%) por possuírem receptores de estrogênio negativos.

Em relação ao tratamento quimioterápico adjuvante, pode-se dizer que o esquema mais indicado foi o CMF clássico (ciclofosfamida, metotrexate e 5-Fluorouracil) em 32.2% dos casos. Compondo o percentual restante: 30,5% dos pacientes fizeram quimioterapia AC (doxorrubicina e ciclofosfamida) e 18,6% dos pacientes fizeram A-CMF (doxorrubicina seguida de ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil) (tabela 4a).

Com base na tabela 4b conclui-se que metade dos pacientes com câncer gastou de 2 a 5 meses na quimioterapia, representados pelo 1o e 3o quartil, respectivamente. Cerca de 25% dos pacientes gastaram mais de 5 meses na quimioterapia (tabela 4b).

Tabela 4a. Distribuição da amostra segundo a quimioterapia

Quimioterapia adjuvante proposta	Casos	%
A-CMF	11	18.6
AC	18	30.5
AC-T	2	3.4
CMF 21	4	6.8
CMF clássico	19	32.2
FAC	4	6.8
FAC+CMF	1	1.7
Total	59	100.0

Fonte: Dados da pesquisa.
Abreviações: A-CMF (doxorrubicina, ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil); AC (doxorrubicina e ciclofosfamida); AC-T (doxorrubicina ,ciclofosfamida e paclitaxel); CMF (doxorrubicina, ciclofosfamida e metotrexate); FAC (5-fluorouracil , doxorrubicina e ciclofosfamida).

Tabela 4b. Distribuição da amostra, segundo o tempo de quimioterapia (meses)

	Medidas descritivas				
Variável	Média	D.P	P25	Mediana	P75
Tempo de quimioterapia (meses)	4.29	3.82	2.00	4.00	5.00

Fonte: Dados da pesquisa.

Considerando a representatividade da amostra pesquisada, no que se refere ao número de ciclos realizados, pode-se deduzir que a maior parte dos pacientes (28,8%) realizou 4 ciclos, 23,7% da amostra fizeram 6 ciclos e 8,5% da amostra fizeram 12 ciclos (tabela 5).

Note-se que todos os esquemas propostos são capazes de causar repercussões hematológicas (anemia, granulocitopenia ou plaquetopenia) com diminuição de uma ou mais linhagens, sendo que a granulocitopenia pode estar presente em qualquer uma das modalidades terapêuticas propostas. O esquema mais realizado neste estudo foi o CMF clássico e percebe-se que este regime foi o único em que ocorreram alterações nas três linhagens (tabela 6).

Tabela 5. Distribuição da amostra segundo o número de ciclos realizados

Número de ciclos realizados	Casos	%
1	3	5.1
2	3	5.1
3	3	5.1
4	17	28.8
5	4	6.8
6	14	23.7
7	3	5.1
8	4	6.8
9	1	1.7
10	1	1.7
11	1	1.7
12	5	8.5
Total	59	100.0

Fonte: Dados da pesquisa.

Durante o tratamento quimioterápico houve necessidade de internação em 27.1% dos casos. Quando da ocorrência do evento, o principal motivo relatado foi a neutropenia febril, presente em 18,6% dos casos (tabela 7).

Tabela 7. Distribuição da amostra segundo a internação durante o tratamento.

Houve internação durante o tratamento quimioterápico por	Casos	%
Anemia	3	5.1
Internação não relacionada a QT	3	5.1
Não houve	38	64.4
Neutropenia	1	1.7
Neutropenia + Anemia	1	1.7
Neutropenia Febril	11	18.6
Outro	2	3.4
Total	59	100.0

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 6. Perfil de toxicidade hematológica

Esquema	Casos	Granulocitopenia (%)				Anemia (%)				Plaquetopenia			
		GI	GII	GIII	GIV	GI	GII	GIII	GIV	GI	GII	GIII	GIV
CMF 21	4		50	50			50						
CMF													
Clássico	19	5	5	21	21	5	10	5	5	5			15
AC	18		5	27	16		5						
FAC	4			50	50		25	25					
FAC-													
CMF	1				100								
A-CMF	11			9	18			9					
AC-T	2	100											

Fonte: Dados da pesquisa.

Abreviações: G (grau); A-CMF (doxorrubicina, ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil); AC (doxorrubicina e ciclofosfamida); AC-T (doxorrubicina ,ciclofosfamida e paclitaxel); CMF (doxorrubicina, ciclofosfamida e metotrexate); FAC (5-fluorouracil , doxorrubicina e ciclofosfamida).

A maioria dos pacientes, 62,7% dos casos, não precisou alterar a dose do agente quimioterápico durante o tratamento proposto, enquanto que em 11,9% dos casos, a dose do tratamento foi reduzida após a internação e em 18,6% o tratamento precisou ser completamente suspenso (tabela 8).

Tabela 8. Distribuição da amostra segundo a modificação do tratamento após internação.

Alteração dose tratamento	Casos	%
Fator de crescimento GCSF	1	1.7
Não	37	62.7
Outro	2	3.4
Redução + Suspensão	1	1.7
Redução de dose	7	11.9
Suspenso	11	18.6
Total	59	100.0

Fonte: Dados da pesquisa

A maior parte do grupo (74,5%), recebeu complementação com radioterapia usando dose superior a 5000cGy. Apenas 15 pacientes (25,4%) não receberam a modalidade, conforme mostra a tabela 9.

Tabela 9. Caracterização da amostra total segundo a dose na radioterapia

Dose realizada na radioterapia (Gy)	Casos	%
5000	1	1.7
5000+5000(FS)	1	1.7
5040	10	16.9
5040+5040 (FS)	13	22.1
5500	9	15.3
5500+5040(FS)	2	3.4
5580	1	1.7
5900	1	1.7
6000	2	3.4
6300	1	1.7
6480	1	1.7
NA	2	3.4
Não	15	25.4
Total	59	100.0

Fonte: Dados da pesquisa.

Os dados correspondentes à recidiva de doença constataram que metástase à distância ocorreu em 16,9%. Dentre os sítios de 1a recidiva à distância, os mais frequentemente encontrados na amostra foram: pulmão/pleura (6,8%), ossos (5,1%) e fígado (3,4%). Em 83,1% não foi evidenciada metástases (tabela 10).

No que se refere às causas imediatas de óbito, o principal relato foi devido a problemas respiratórios, ocorrendo em 6,8% dos casos. Insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar e insuficiência hepática foram relacionadas em 1,7% cada. Em 84,7%, a causa não pode ser especificada.

Tabela 10. Caracterização da amostra total segundo o Sítio de 1ª recidiva a distância

Sítio de 1ª recidiva	Casos	%
Fígado	2	3.4
Não	49	83.1
Ossos	3	5.1
Pulmão/Pleura	4	6.8
SNC	1	1.7
Total	59	100.0

Fonte: Dados da pesquisa.

Os dados correspondentes à variável Status à última visita revelam que 7 mulheres foram a óbito devido a doença (11,9%), 3 pacientes (5,1%) estão vivos com recorrência (local e à distância), 6 pacientes (10,2%) morreram por outra causa e 38 indivíduos estão vivos e sem doença (64,4%) (tabela 11).

Tabela 11. Caracterização da amostra total segundo o Status à ultima visita ao serviço

Status à última visita ao serviço	Casos	%
Morte por CA mama	7	11.9
Morte por outra causa	6	10.2
Outro	3	5.1
Perda de seguimento	2	3.4
Viva com doença local	1	1.7
Viva com recorrência à distância	2	3.4
Viva e sem doença	38	64.4
Total	59	100

Fonte: Dados da pesquisa.

A estimativa de sobrevida global para as pacientes com neoplasia em 1 ano foi de 96,5% (IC de 91,8% a 100%), em 2 anos foi de 88,7% (IC de 79,7% a 100%), em 3 anos foi de 85% (IC de 74% a 97,5%),em 4 anos foi de 68,6% (IC de 53,4% a 88,2%) e em 6 anos foi de 57% (IC de 39,7% a 81,8%) conforme mostram o gráfico 3 e tabela 12.

Gráfico 3. Estimativa de sobrevida global nas pacientes com neoplasia

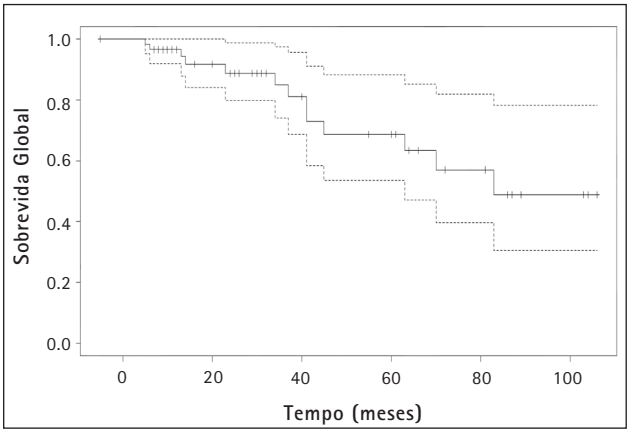


Tabela 12. Estimativa de sobrevida global nas pacientes com neoplasia

Tempo (anos)	Sobrevida Global	D.P	LI 95%	LS 95%
1 ano	0.965	0.024	0.918	1.000
2 anos	0.887	0.049	0.797	0.988
3 anos	0.849	0.060	0.739	0.975
4 anos	0.686	0.088	0.534	0.882
6 anos	0.570	0.105	0.397	0.818

Fonte: Dados da pesquisa.

A estimativa de sobrevida livre de doença para as pacientes com neoplasia em 1 ano foi de 97,9% (IC de 94% a 100%), em 2 anos foi de 93,2% (IC de 86% a 100%), em 3 anos foide83%(ICde71%a96,9%),em4anos foide70%(IC de 54,6% a 89,7%)e em 6 anos foi de 63% (IC de 45,6% a 87%) conforme mostram o gráfico 4 e tabela 13.

Gráfico 4. Estimativa de sobrevida livre de doença nas pacientes com neoplasia.

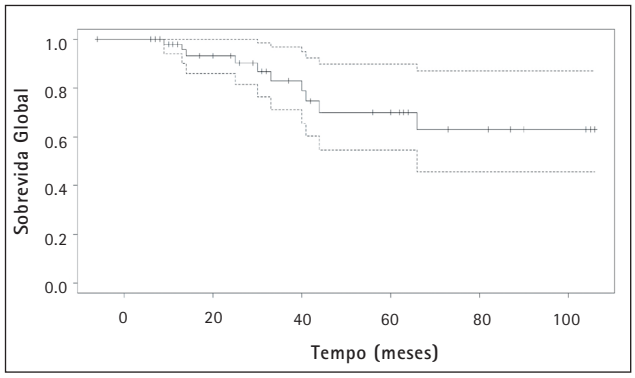


Tabela 13. Estimativa de sobrevida livre de doença nas pacientes com neoplasia

Tempo (anos)	Sobrevida Livre de Doença	D.P	LI 95%	LS 95%
1 ano	0.979	0.021	0.94	1.000
2 anos	0.932	0.038	0.86	1.000
3 anos	0.829	0.066	0.71	0.969
4 anos	0.700	0.089	0.546	0.897
6 anos	0.630	0.104	0.456	0.87

Fonte: Dados da pesquisa.

■ Discussão

A população estudada corresponde a idosos com idade mediana de 74 anos, portadores de câncer de mama com estádio clínico II na maior parte, sendo o subtipo histológico predominante carcinoma ductal infiltrante, submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante.

Percebe-se que esta população é frequentemente submetida a mastectomia radical - apesar de a maioria absoluta ter tumor entre 2 e 5 cm - seguida de radioterapia e hormonioterapia complementar em mais de 50% dos casos analisados em nossa instituição.

O maior desafio em se propor o tratamento quimioterápico encontra-se no perfil populacional, composto em sua maioria (cerca de 85% dos casos) de pacientes com algum tipo de comorbidade com risco de eventos adversos cardíacos, vasculares e pulmonares.

O mais prevalente foi hipertensão arterial sistêmica, presente em associação ou não com outras comorbidades em 74.6% dos pacientes, valor este muito além dos 35% estimados para a população brasileira acima de 40 anos [21]. Como segunda comorbidade mais encontrada, tem-se o diabetes mellitus em 18.7% dos casos. Além disso, a característica prevalente de tumores pouco diferenciados e com invasão angiolinfática presente em mais de metade dos casos (54.2% do total) pioram o prognóstico dessa população[22].

Os tumores de mama em pacientes idosas costumam ser, em sua maioria, positivos para receptores de estrogênio (RE), na presente análise em 57.6% dos casos. Sua positividade é considerada um fator de bom prognostico entre as idosas[23, 24]. Sabe-se que pacientes com tumores positivos para RE apresentam uma maior sobrevida livre de doença e também uma maior probabilidade de resposta à terapia hormonal[25], explica-se assim porque muitos médicos optam por tratamento hormonal sem quimioterapia adjuvante.

Os esquemas quimioterápicos mais utilizados foram a base de antraciclinas, correspondendo a 61% do total, sendo que dentre os regimes que não envolviam a utilização de doxorrubicina, o esquema CMF clássico foi o mais utilizado (32.2% do total de casos).

Apesar do uso de regimes a base de antraciclinas estarem associados a uma taxa de falência cardíaca em diferentes graus de 47% em 10 anos, comparado a 33% com o esquema CMF[26], em nossa análise constatamos que óbitos por insuficiência cardíaca só foram documentadas em 1.7% dos casos.

Dos 59 pacientes estudados apenas 10 pacientes apresentaram recidiva à distância, sendo o primeiro local de recidiva representado pelos ossos ou pleura em 7 deles.

Com relação à toxicidade hematológica, todos os esquemas revelaram-se capazes de causar anemia e granulocitopenia, com destaque ao esquema CMF clássico que mostrou toxicidade hematológica , principalmente granulocitopenia grau III e IV , em quase todos os pacientes (97% do total). Os estudos relatam que os internamentos em idosas submetidas a tratamento quimioterápico são devidos a neutropenia, febre, trombocitopenia, ou efeitos adversos da terapia sistêmica em mais de 9 % dos casos, comparados a 0.5% das pacientes não tratadas com quimioterapicos[27]. Em nosso estudo foi encontrado um total de 35.6% de internamentos, sendo 18.6% deles decorrentes de neutropenia febril.

Os efeitos adversos levaram a redução de dose em 8 dos 59 pacientes (13.9%) e necessitaram suspensão da quimioterapia em 20.3% dos casos. Tais dados explicam o motivo pelo qual os pacientes foram submetidos, em sua maioria, a um número de 4 a 6 ciclos de QT, com um tempo mediano de tratamento adjuvante de apenas 4 meses.

A adição de drogas citotóxicas está associada a benefício de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) em comparação à hormonioterapia isolada mesmo em pacientes idosas. Esquemas quimioterápicos já descritos como extremamente tóxicos para pacientes idosos tais como CMF clássico seguido de tamoxifeno geram SG e SLD em 5 anos de 77 % e 63% respectivamente[28], sendo este benefício também citado no estudo NSABP-16 com uso de doxorrubicina, ciclofosfamida e tamoxifeno, mostrando em 3 anos SG e SLD de 93% e 84% em pacientes acima de 50 anos[18]. Nesta análise foram encontradas 85% (IC de 74% a 97,5%) e 83% (IC de 45,6% a 87%), respectivamente.

A prevalência de comorbidades aliada à baixa tolerância a esquemas tóxicos fazem do tratamento quimioterápico adjuvante um desafio. Deve-se ter muito cuidado com relação aos efeitos colaterais neste perfil populacional, principalmente os hematológicos, para que se obtenham os benefícios de sobrevida global e livre de doença demonstrados pelos estudos, ao invés de gerar morbidade e mortalidade aos pacientes idosos.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa 2010: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2010.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60:277.
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010. Atlanta: American Cancer Society, Inc.
4. Thuler LC. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. Revista Brasileira de Cancerologia; 2003, 49(4): 227-238.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet 2001; 358:1389.
6. Poltinnikov IM, Rudoler SB, Tymofyeyev Y, et al. Impact of Her-2 Neu overexpression on outcome of elderly women treated with wide local excision and breast irradiation for early stage breast cancer: an exploratory analysis. Am J Clin Oncol 2006; 29:71.
7. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA 2006; 296:193.
8. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. Am J Epidemiol 2000; 152:514.
9. Muss HB. Coming of Age: Breast Cancer in Seniors. The Oncologist 2011; 16 (suppl 1): 79–87.
10. Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. Nat Genet 2000; 26:411.
11. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. The Lancet Oncology 2007; 8: 1101-15.
12. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base; No. 5, version 2.0. Lyon: IARCPress GLOBOCAN, 2004.
13. DATASUS – Departamento de Informática do SUS; Ministério da Saúde. Câncer de colo de útero e mama desde 2000. Brasília: 2011. Disponível em http://www.datasus.gov.br.
14. Goodwin JS, Hunt WC, Samet, JM. Determinants of cancer therapy in elderly patients. Cancer 1993; 72:594.
15. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006; 42: 2433–53.
16. Early Breast Cancer Trialist`s Collaborative Group (EBCTCG).Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–717.
17. Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 2750–56.
18. Fisher B, Redmond C, Legaultpoisson S, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast-cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen—results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project-B-16. J Clin Oncol 1990; 8: 1005–18.
19. Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. JAMA 2005; 293: 1073–81.
20. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005; 16: 1569–83.
21. Portal da saúde. Ministério da Saúde. Profissional e Gestor. Brasília: 2011. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=23616&tjanela=1.
22. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000;124(7):966.
23. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. Cancer.1994;74:381-400.
24. Thorpe SM. Prognostic value of steroid hormone receptors: multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer. Cancer Res 1987; 47:6125-33.
25. Hendricks JB, Wilkinson EJ. Comparison of two antibodies for evaluation of estrogen receptors in paraffin-embedded tumors.[Abstract]. Mod Pathol 1993;6:765-70.
26. Giordano SH. Congestive heart failure (CHF) in older women treated with anthracycline(A) chemotherapy (C).Am Soc Proc Clin Oncol 2006; 24: (abstr 521).
27. Du XL, Osborne C, Goodwin JS. Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 4636–42.
28. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thurlimann B, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. J Clin Oncol2000;18:1412–22.