



**XIX CONGRESSO SUL-BRASILEIRO DE GINECOLOGIA E
OBSTETRÍCIA / VI JORNADA SUL-BRASILEIRA DE MASTOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
MATERNIDADE CARMELA DUTRA**

RELAÇÃO ENTRE PERFIL MOLECULAR E OCORRÊNCIA DE RECIDIVA E MORTE NO CÂNCER DE MAMA

Heloisa Batista Teza – UFSC

Bráulio Leal Fernandes – UFSC/Maternidade Carmela Dutra

Erica Elaine Traebert Simezo – UFSC

Maria Eduarda Pereira de Lambert Oliveira – UNISUL

Ana Rosa de Oliveira – Maternidade Carmela Dutra

Lucio José Botelho – UFSC

Clarissa Medeiros da Luz - UDESC

Florianópolis, 31 de maio de 2018.

O Câncer de Mama



- Câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo.
- Principal causa de morte por neoplasias na população feminina.
- No Brasil, nos anos 2018 e 2019 estimam-se 59.700 novos casos de câncer de mama com tendência de aumento da mortalidade.
- Países altamente desenvolvidos → tendência de queda na mortalidade por câncer de mama.

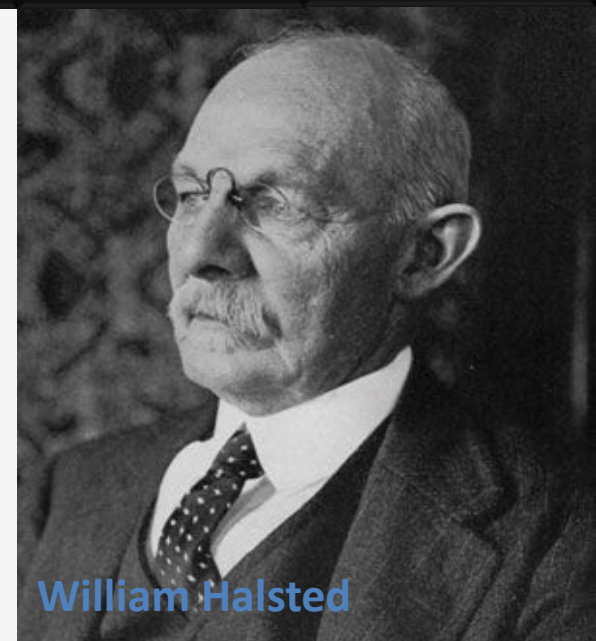
Fonte: Stewart, B. W., Kleihues, P., & International Agency for Research on Cancer. *World cancer report*. Lyon: IARC Press. 2014:350-352.

O Câncer de Mama

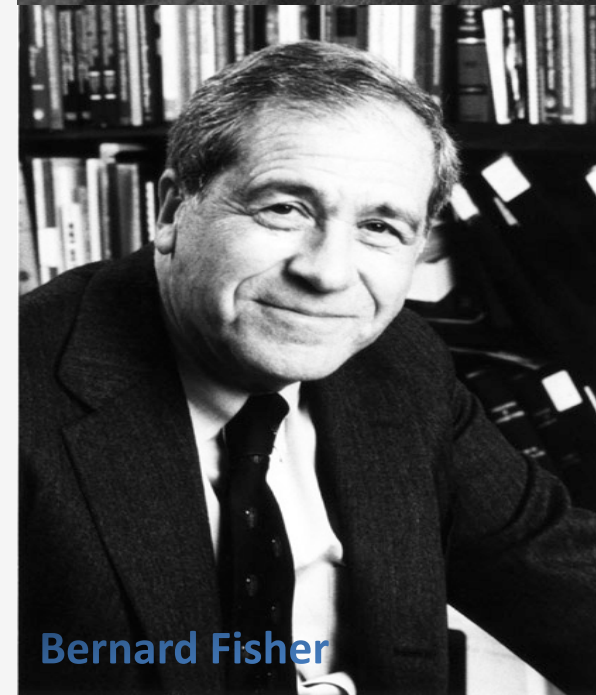
- William Halsted x Bernard Fisher: doença local ou doença sistêmica?
- Halsted: disseminação centrífuga.
- Fisher: as metástases já existem em fases precoces da doença.
- Estudos clínicos randomizados (NSABP e outros): novos horizontes no tratamento do câncer de mama.

Fonte: Fisher, B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment. *Cancer*, 1977 (40): 574-507.

Fonte: 11. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1227-1232.



William Halsted



Bernard Fisher

O Câncer de Mama



- Doença sistêmica, complexa e multifatorial.
- Microarranjos de DNA → identificação de milhares de genes e agrupamento de acordo com semelhanças genéticas.
- Subtipos moleculares apresentam similaridades e diferenças no processo de carcinogênese:
 - ritmo de crescimento;
 - expressão de oncogenes;
 - vias de sinalização;
 - alterações epigenéticas;
 - composição celular;
 - alterações nas vias de reparo.

O Câncer de Mama



- Identificação de alguns subtipos moleculares: Luminal A, Luminal B, Superexpressão de HER-2, basal, claudin-low, mesenquimal, entre outros.
- Reações imuno-histoquímicas → correlação acessível entre classificação dos tumores por “microarray” de DNA.
- Estabelecimento de parâmetros prognósticos e alvos terapêuticos

Objetivo do Estudo

- Avaliar os fatores associados às recidiva e óbito de uma coorte de pacientes tratadas na Maternidade Carmela Dutra;
- Investigar o papel dos subtipos moleculares como fatores prognósticos e preditivos nesse grupo de pacientes.

Delineamento do Estudo

- Estudo analítico, quantitativo, tipo coorte retrospectiva.
- Aprovado pelo Comitê de Ética da Maternidade Carmela Dutra e do CEPON.
- Amostra:
 - Mulheres com diagnóstico de câncer de mama.
 - Cirurgia realizada entre 01 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2012 na Maternidade Carmela Dutra, Florianópolis/SC.
 - Seguimento oncológico: Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON).
- Coleta de dados: revisão de prontuários até março/2018.

Delineamento do estudo

- Critérios de Exclusão:
 - Realização de quimioterapia neoadjuvante;
 - Carcinoma Ductal *in situ*;
 - Terem desenvolvido câncer contralateral durante o acompanhamento;
 - Metástase ao diagnóstico;
 - Tempo de seguimento < 60 meses.

Delineamento do Estudo

- Variáveis Independentes:
 - Idade ao diagnóstico;
 - Tamanho do tumor;
 - Tipo histológico ;
 - Grau histológico;
 - Tamanho das margens cirúrgicas;
 - Envolvimento de linfonodos axilares;
 - Subtipo molecular;
 - Quimioterapia adjuvante;
 - Hormonioterapia.
- Variáveis Dependentes:
 - Óbito;
 - Recidiva locorregional;
 - Recidiva à distância.

Análise Estatística

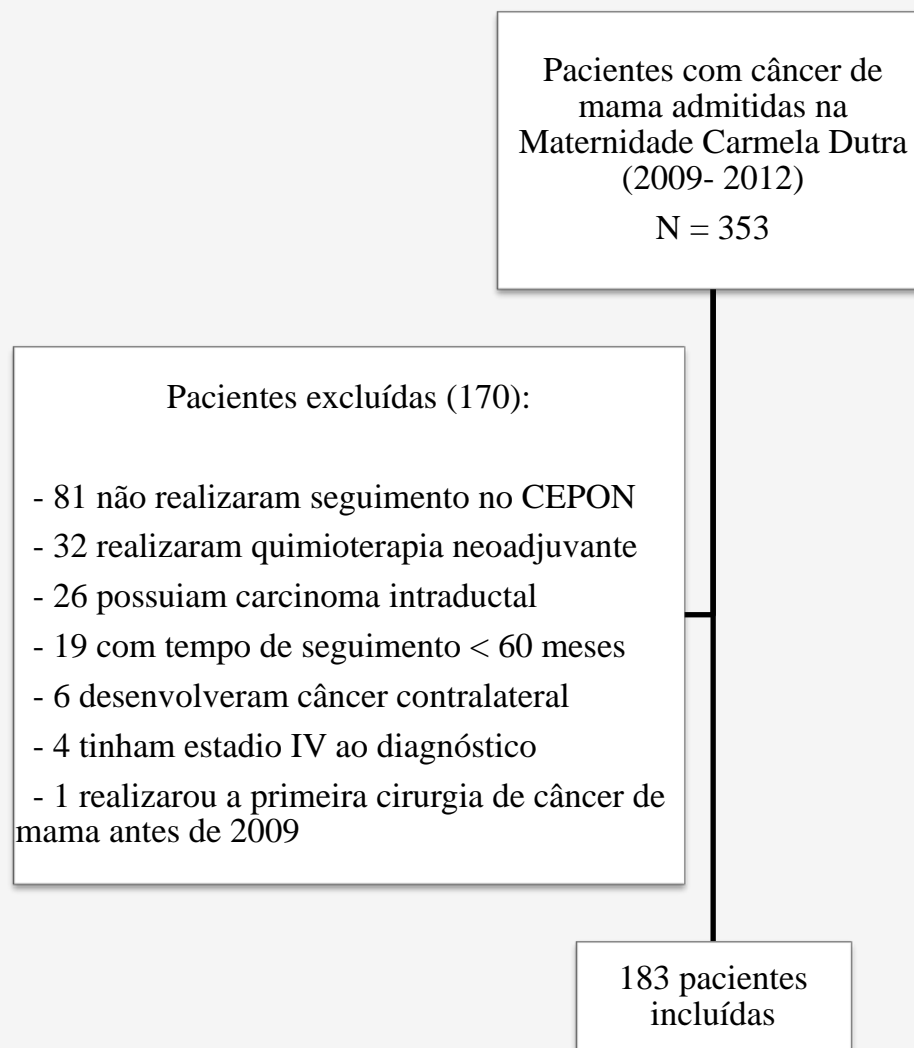
- Programa estatístico: *MedCalc Statistical Software* versão 2018.
- Análise descritiva:
 - variáveis categóricas → distribuição de frequência.
 - variáveis contínuas → medidas de tendência central e sua dispersão.
 - Avaliação das variáveis contínuas quanto à adesão de suas distribuições de frequência ao modelo gaussiano (normal) → teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

Análise Estatística

- Análise univariada e multivariada:
 - Estimativa do efeito de cada variável independente nas sobrevidas (livre de recorrência e global) das pacientes.
 - Modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox.
 - Considerando o nível de significância estatístico de $p < 0,05$.
- Curvas de sobrevida:
 - Técnica de Kaplan-Meier

Seleção da Amostra

- Fluxo para seleção da amostra:



Perfil descritivo da amostra

Subtipos moleculares

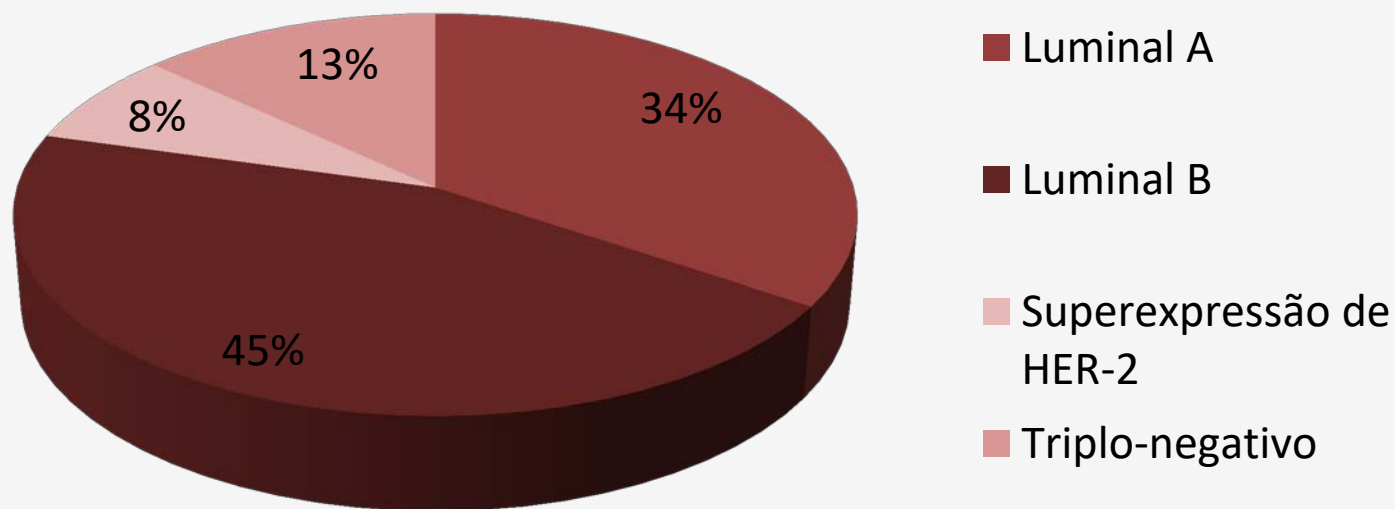


Figura 8: Distribuição da amostra de acordo com os subtipos moleculares.

Resultados

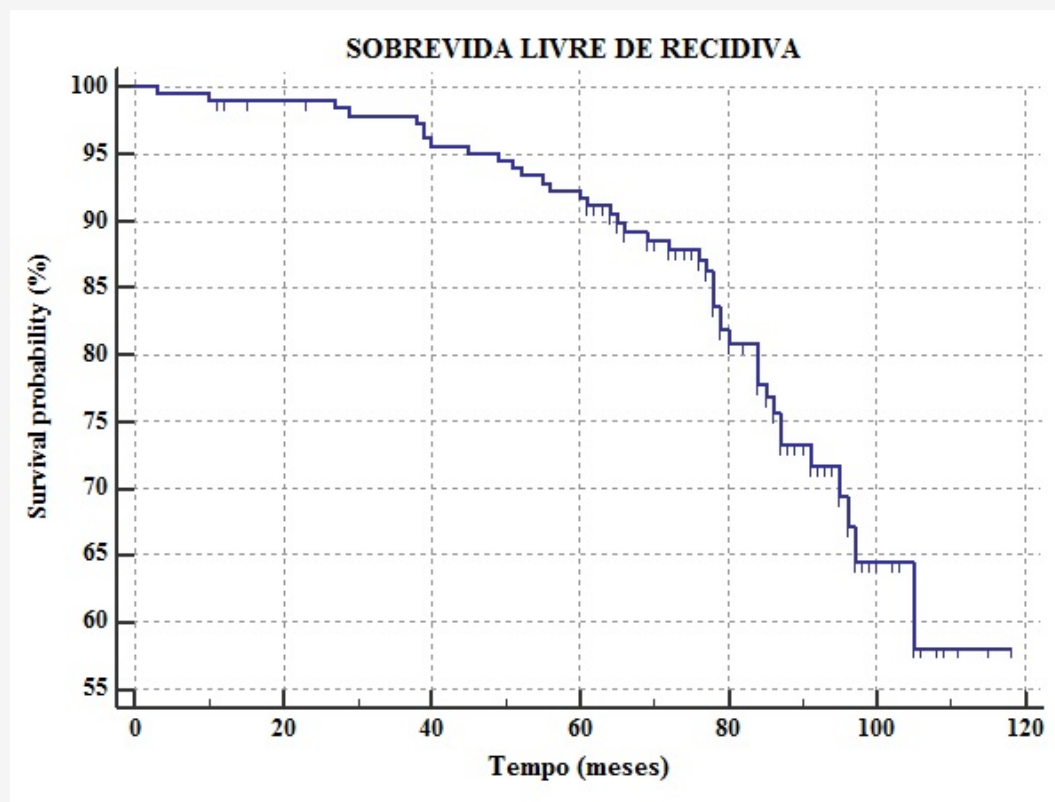
- Mediana do tempo de seguimento: 79 meses.
- Durante o acompanhamento:
 - 41 recidivas (22,4%).
 - 12 recidivas locorregionais (6,6%) e 29 recidivas à distância (15,8%).
 - 31 óbitos (16,9%) pelo câncer de mama.

Análises de Sobrevida

Sobrevida Livre de Recidiva

- Sobrevida livre de recidiva:
 - 91,6% em 5 anos.
 - 58,1% ao final do estudo.

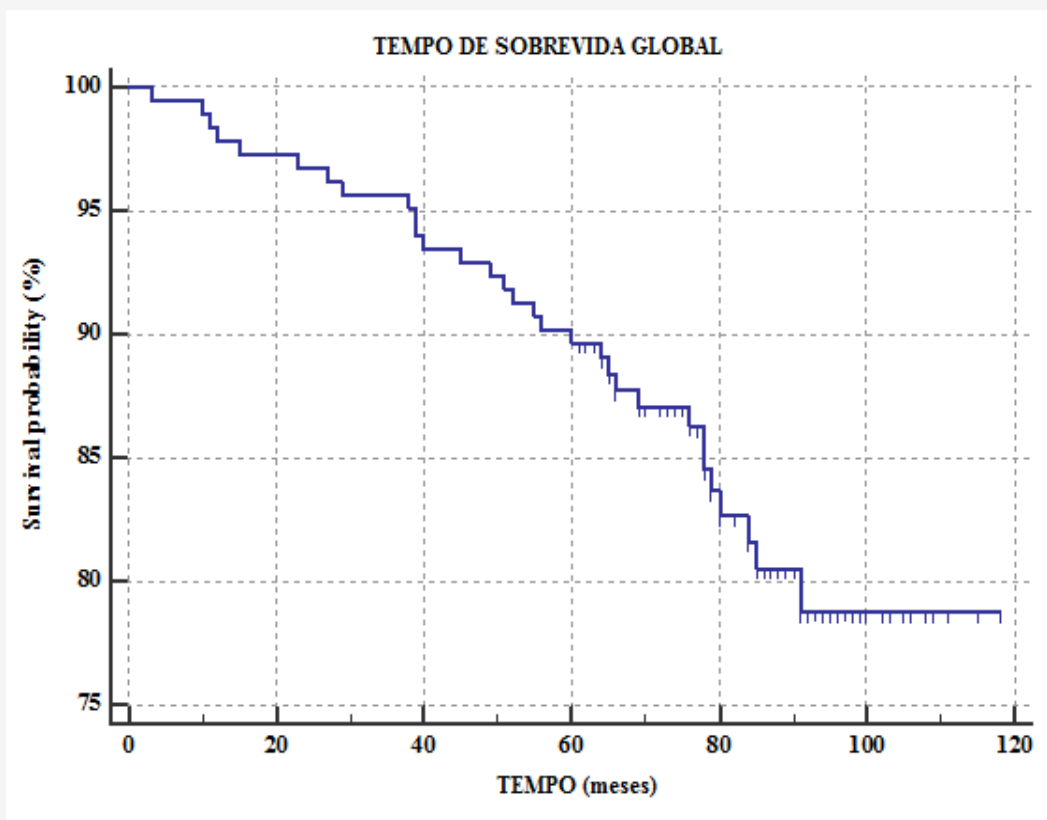
Figura 1 – Análise de sobrevida livre de recidiva realizada pelo método de Kaplan-Meier.



Sobrevida Global

- Sobrevida global:
 - 89,6% em 5 anos.
 - 78,7% ao final do estudo.

Figura 3 – Análise de sobrevida global realizada pelo método de Kaplan-Meier.



Análise Multivariada

Sobrevida Global

Tabela 1 – Análise multivariada para sobrevida global.

Variável	ÓBITO		
	Análise Multivariada		
	Valor de P (log-rank)	Hazard ratio (HR)	IC 95% HR
Idade	0,46	0,98	0,94 a 1,02
Grau histológico			
Bem diferenciado I		1,00	
Moderadamente diferenciado II	0,63	1,71	0,18 a 15,91
Indiferenciado III	0,87	1,2	0,12 a 11,83
Tipo histológico			
Ductal invasivo		1,00	
Lobular invasivo	0,98	0	0,00 a 10,14E+303
Outros	0,96	0	4,76E-255 a 11,14E+243
Tamanho da Margem			
Menor ou igual a 0,2 cm		1,00	
Maior 0,2 cm	0,96	0,97	0,33 a 2,85
Tamanho do Tumor			
Menor ou igual 2,0 cm		1	
Maior 2,0 cm	0,04*	4,95	1,00 a 24,53

Tabela 1 (continuação)– Análise multivariada para sobrevida global.

Variável	ÓBITO		
	Análise Multivariada		
	Valor de P (log-rank)	Hazard ratio (HR)	IC 95% HR
Comprometimento linfonodal			
Não		1	
Sim	0.01*	3,64	1,30 a 10,18
Uso de Terapia Hormonal (HT)			
Não		1	
Sim	0,52	0,46	0,07 a 3,30
Uso de Quimioterapia adjuvante (QTADJ)			
Não		1	
Sim	0,12	0,38	0,11 a 1,30
Subtipos Moleculares			
Luminal-A		1	
Luminal-B	0,23	2,3	0,58 a 9,05
Superexpressão de HER-2	0,76	1,47	0,11 a 18,84
Basal-like	0,74	1,47	0,13 a 16,19

Análise Multivariada

Sobrevida Livre de Recidiva

Tabela 2 – Análise multivariada para sobrevida livre de recidiva.

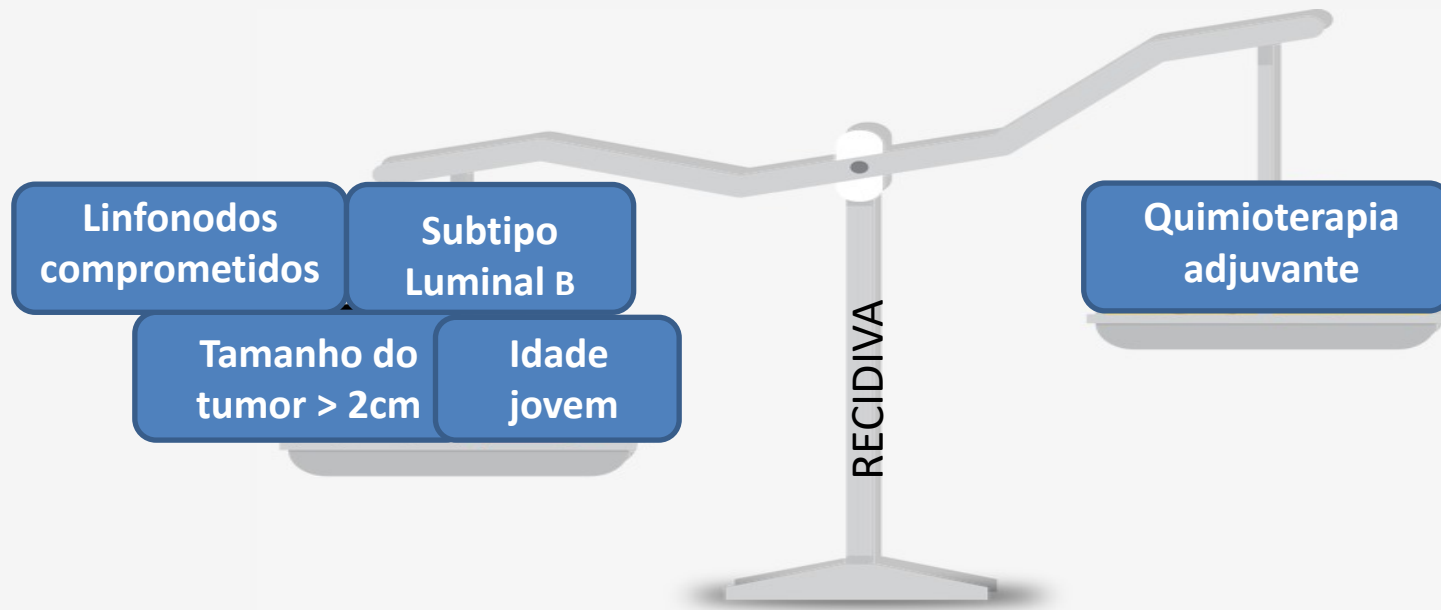
Variável	SLR		
	Análise multivariada		
	Valor de <i>p</i>	Hazard ratio (HR)	IC 95% HR
Idade	0,018*	0,95	0,9165 a 0,9919
Grau histológico			
Bem diferenciado I		1,00	
Moderadamente diferenciado II	0,20	4,05	0,46 a 35,07
Indiferenciado III	0,30	3,16	0,35 a 27,98
Tipo histológico			
Ductal invasivo		1,00	
Lobular invasivo	0,43	3,40	0,15 a 75,93
Outros	0,96	0,00	0
Tamanho da Margem			
Menor ou igual a 0,2 cm		1,00	
Maior 0,2 cm	0,65	1,25	0,47 a 3,33
Tamanho do Tumor			
Menor ou igual 2,0 cm		1,00	
Maior 2,0 cm	0,04*	3,68	1,04 a 12,97

Tabela 2 (continuação)– Análise multivariada para sobrevida livre de recidiva.

Variável	SLR		
	Análise multivariada		
	Valor de <i>p</i>	<i>Hazard ratio (HR)</i>	<i>IC 95% HR</i>
Comprometimento Linfonodal			
Não		1,00	
Sim	0,009*	3,14	1,32 a 7,47
Uso de Terapia Hormonal			
Não		1,00	
Sim	0,75	0,73	0,11 a 4,77
Uso de Quimioterapia Adjuvante			
Não		1,00	
Sim	0,04*	0,31	0,10 a 0,98
Subtipos Moleculares			
Luminal-A		1,00	
Luminal-B	0,03*	3,56	1,07 a 11,79
Superexpressão de HER-2	0,32	3,26	0,31 a 34,21
Basal-like	0,32	3,17	0,32 a 30,83

Discussão

- Na análise multivariada, os fatores que influenciaram na ocorrência de recidiva foram:



Subtipos Moleculares

- Neste trabalho:
 - Subtipo Luminal A → melhor prognóstico quanto à sobrevida livre de recidiva em relação aos outros subtipos moleculares.
 - O subtipo Luminal B → o pior desfecho entre todos os subtipos moleculares em relação às recidivas.
 - Para o desfecho “óbito”, as diferenças entre os subtipos moleculares não estiveram associadas a um maior risco de óbito.

Subtipos Moleculares

- Na literatura:
 - Luminal A:
 - apresentam receptores hormonais (RH) positivos;
 - fenótipo de baixa proliferação celular;
 - bom prognóstico.
 - Luminal B:
 - RH positivos;
 - altas taxas de proliferação;
 - tipo histológico agressivo;
 - prognóstico pior que os luminais A.

Perou CM, Sùrlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;533:747-752.

Subtipos Moleculares

- Superexpressão de HER2:
 - RH negativo e HER2 positivo,
 - Apresenta amplificação do oncogene HER2 e, concomitantemente, superexpressão da proteína.
 - Respondem a drogas que bloqueiam a atividade de HER2, por exemplo, o anticorpo monoclonal Trastuzumabe®.
- Basal:
 - conhecido como 'triplo negativo'
 - apresenta RE, RP e HER2 negativos.
 - Comportamento agressivo, de pior prognóstico e alvo terapêutico não definido.

Sørli T, Wang Y, Xiao C, et al. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. BMC Genomics. 2006;26(7):127.

Subtipos Moleculares

- Subtipos moleculares → descoberta de novos alvos terapêuticos
- Individualização dos tratamentos no câncer de mama.

Limitações

- Análise retrospectiva: risco de vieses e de perda de dados.
- Diferentes tratamentos cirúrgicos.
- As análises patológicas não foram realizadas por um único centro.
- Amostra pequena → Poucos casos de tumores HER2 e triplo-negativo podem ter prejudicado a análise dos subtipos moleculares para os desfechos estudados.

Conclusão

- A idade jovem, o tamanho do tumor, o comprometimento linfonodal e o subtipo Luminal B → fatores de risco para recidivas.
- O uso de quimioterapia adjuvante → fator protetor em relação às recidivas.
- Os diferentes subtipos moleculares não apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho “óbito” neste estudo.
- Novas pesquisas envolvendo os subtipos moleculares de câncer de mama devem ser desenvolvidas com o objetivo de compreender os fatores envolvidos na história natural do câncer de mama e aprimorar as ações práticas em atenção oncológica.

Referências

1. Stewart, B. W., Kleihues, P., & International Agency for Research on Cancer. *World cancer report*. Lyon: IARC Press. 2014:350-352.
2. INCA. *Estimativa 2018-Incidência de câncer No Brasil*.; 2017.
<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>. Accessed May 3, 2018.
3. Fisher, B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment. *Cancer*, 1977 (40): 574-507.
4. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3308-3314.
5. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast Cancer Among the Oldest Old: Tumor Characteristics, Treatment Choices, and Survival. *J Clin Oncol*. 2015;28(12).
6. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, et al. Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*. 1984;49(6):709-715.
7. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-187. doi:10.1097/00006534-198911000-00055
8. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2090-100.
9. Liu D, Chen Y, Deng M, et al. Lymph node ratio and breast cancer prognosis: A meta-analysis. *Breast Cancer*. 2014;21(1):1-9.
10. Martin FT, O'Fearraigh C, Hanley C, Curran C, Sweeney KJ, Kerin MJ. The prognostic significance of nodal ratio on breast cancer recurrence and its potential for incorporation in a new prognostic index. *Breast J*. 2013;19(4):388-393.
11. Early Breast Cancer Trialists Group. 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.
12. Perou CM, Sùrlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;533:747-752.
13. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(14):8418-8423. doi:10.1073/pnas.0932692100

**31 MAIO
A 2 JUN
2018**

XIX CONGRESSO SUL-BRASILEIRO
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
IV JORNADA SUL-BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA



Obrigada!

Heloisa Batista Teza
Email: helo_bt@hotmail.com
(48) 99945-5869