

Câncer de mama metastático: aspectos clinicopatológicos e sobrevida segundo o sítio de metástase

Metastatic breast cancer: clinicopathological features and survival according to the site of metastasis

Igor Vilela Brum¹, Maximiliano Ribeiro Guerra^{2*}, Jane Rocha Duarte Cintra³, Maria Teresa Bustamante-Teixeira⁴

RESUMO

Modelo do estudo: estudo de coorte retrospectivo. **Objetivos:** investigar aspectos clínicos, patológicos e sobrevida do câncer de mama metastático de acordo com o sítio acometido pela metástase, ósseo ou extraósseo. **Metodologia:** a população de estudo foi uma coorte de 124 mulheres com câncer de mama metastático atendidas em hospital de referência oncológica. A associação entre variáveis socio-demográficas, tumorais e relativas ao tratamento e o sítio de metástase foi verificada através do teste qui-quadrado e as funções de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. **Resultados:** verificou-se metástase óssea isolada em 26,6% das pacientes e metástase extraóssea isolada em 45,2%, sendo que o restante exibiu metástases em ambos os sítios. Entre as pacientes com metástase óssea isolada, 68,2% utilizaram hormonioterapia, em relação a 44,9% daquelas com metástase extraóssea ($p=0,06$); tumores com receptor de progesterona positivo foram observados em 63,6% e 43,3% das pacientes em cada grupo (óssea isolada *versus* extraóssea), respectivamente ($p=0,09$). A sobrevida global em cinco anos foi 38,5% (IC95%: 18,6-58,2) para as pacientes com metástase óssea isolada e 24,8% (IC95%: 15,2-35,7) para aquelas com metástase extraóssea. Já o tempo médio de sobrevida após o diagnóstico de metástase foi de 19,6 meses nos casos de metástase óssea isolada e 12,1 meses naqueles com envolvimento extraósseo. **Conclusões:** a presença de positividade hormonal e o uso de hormonioterapia parecem estar associados a maior ocorrência de metástase óssea isolada, que, por sua vez, sinaliza para maior tempo de sobrevida em relação à metástase extraóssea.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama. Metástase Neoplásica; Análise de Sobrevida. Prognóstico.

1. Graduando em Medicina. Programa de Bolsas de Iniciação Científica (BIC/UFJF). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, MG, Brasil
2. Professor Associado. Departamento de Saúde Coletiva. Faculdade de Medicina, UFJF. Inserm U900 / Institut Curie / PSL Research University, Paris, France / Mines ParisTech, Fontainebleau, France
3. Médica Oncologista. Hospital 9 de Julho. Professora Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Presidente Antonio Carlos (UNIPAC). Juiz de Fora, MG, Brasil
4. Professora Associada. Departamento de Saúde Coletiva. Faculdade de Medicina, UFJF. Bolsista de Produtividade do CNPq.

CORRESPONDÊNCIA:
Maximiliano Ribeiro Guerra.
Universidade Federal de Juiz de Fora.
Faculdade de Medicina, Departamento de Saúde Coletiva.
Av. Eugênio do Nascimento s/nº
CEP.:36038-330 - Juiz de Fora - MG

Recebido em 25/11/2016
Aprovado em 10/05/2017

ABSTRACT

Study design: retrospective cohort study. **Objectives:** investigate clinical and pathological features, as well as the survival of metastatic breast cancer according to the site affected by the metastasis, osseous or extraosseous. **Methods:** the study population consisted of a cohort of 124 women with metastatic breast cancer assisted in an oncology referral hospital. The association between sociodemographic, tumoral and treatment variables and the site of metastasis was assessed with a chi-square test and the survival functions were estimated by the Kaplan-Meier method. **Results:** osseous-only metastasis was observed in 26.6% of patients and extra-osseous metastasis in 45.2%, the remainder presented metastasis in both sites. Among patients with osseous-only metastasis, 68.2% had been treated with hormonal therapy, compared with 44.9% of those with extraosseous metastasis ($p=0.06$); progesterone receptor-positive tumors were found in 63.6% and 43.3% of the patients in each group (osseous-only versus extraosseous), respectively ($p=0.09$). Overall 5-years survival rate was 38.5% (CI95%: 18.6-58.2) for patients with osseous-only metastasis and 24.8% (CI95%: 15.2-35.7) for patients with extraosseous metastasis. The mean survival time after the diagnosis of metastasis was 19.6 months in cases of bone-only metastasis and 12.1 in extraosseous metastasis. **Conclusions:** hormone receptor positivity and use of hormone therapy seem to be associated with the occurrence of isolated bone metastasis; patients within this group were suggested to have longer survival times.

Key-words: Breast Neoplasms. Neoplasm Metastasis Survival Analysis. Prognosis.

Introdução

O câncer de mama é, entre as mulheres, a neoplasia maligna mais frequente e a maior causa de morte por câncer no mundo.¹ No Brasil, foram estimados cerca de 58 mil casos novos para 2016, correspondendo a 28,1% do total de casos de câncer na população feminina, com risco de 56,2 para cada 100 mil mulheres.²

Apesar dos avanços na detecção precoce e na compreensão das bases moleculares da doença, 10% das pacientes com câncer de mama possuem metástase à distância no momento do diagnóstico.³ Além disso, de 20 a 30% das pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial apresentam recorrência na forma de metástase à distância.^{4,5,6} Ao contrário do que sugeriam os primeiros modelos de doença metastática, segundo os quais a disseminação do tumor ocorria em estágios tardios da carcinogênese, os estudos mais recentes mostram que a metástase se dá de forma mais precoce durante a progressão do tumor, mesmo nas pacientes diagnosticadas em estágios iniciais, justificando a necessidade de um maior estudo da doença metastática nessas pacientes.^{7,8}

O câncer de mama metastático é uma doença heterogênea, com grande variabilidade em rela-

ção às manifestações clínicas, órgãos acometidos, tratamento e sobrevida e representa a principal causa de óbito nas mulheres com neoplasia mamária.⁹ Embora os fatores prognósticos e preditivos para o câncer de mama metastático tenham sido analisados em muitos estudos, menos atenção foi dada a como esses fatores se relacionam ao sítio de ocorrência da metástase.^{10,11}

A metástase óssea é a mais frequente no câncer de mama e, embora acarrete considerável morbidade e redução da qualidade de vida, apresenta, em geral, sobrevida longa.¹² Estudos mostraram que o uso de bifosfonados^{13,14} e, mais recentemente, de anticorpos monoclonais,¹⁵ reduz as complicações esqueléticas associadas à metástase óssea, apresentando melhores resultados se iniciados precocemente e mantidos por tempo prolongado. Assim, a identificação de fatores relacionados ao desenvolvimento de metástase óssea poderia contribuir para a detecção e início da terapia mais oportunos, trazendo maiores benefícios advindos do tratamento a essas pacientes.

Por outro lado, as mulheres com metástase extraóssea, como em pulmão, fígado e sistema nervoso central (SNC), apresentam prognóstico menos favorável em relação às pacientes com metástase óssea isolada.^{12,16,17,18} Além disso, a sobrevida

das pacientes com metástase óssea e que também desenvolvem metástase extraóssea, é, em geral, determinada por este último evento.¹⁹

O sítio de metástase é um fator prognóstico independente para a sobrevida das mulheres com neoplasia maligna da mama.¹⁶⁻²² No Brasil, embora alguns autores tenham avaliado a sobrevida do câncer de mama segundo a presença de metástase à distância,^{23,24} ainda pouco se abordou essa questão no que se refere aos sítios metastáticos acometidos. Vale lembrar que, além de investigarem o impacto de características inerentes ao tumor, os dados de sobrevida são o parâmetro mais utilizado para avaliar resultados na área oncológica, permitindo identificar avanços diagnósticos e terapêuticos, bem como analisar a eficiência global do controle do câncer pelo sistema de saúde.²⁴

Dados da literatura estadunidense mostraram que até 40% das pacientes com câncer de mama que poderiam ser manejadas somente com terapia local (cirurgia e radioterapia) recebem quimioterapia adjuvante.⁹ Isso ocorre pela dificuldade de se prever, com precisão, o risco de desenvolvimento de metástase em uma paciente, implicando em custos adicionais e exposição a efeitos adversos do tratamento a curto e longo prazo (por exemplo, cardiotoxicidade, que poderia afetar a mortalidade global).²⁵ Se a possibilidade de se prever a ocorrência de metástase ainda é limitada, determinar tal probabilidade em função do sítio metastático constitui um desafio ainda maior. Entender a associação entre os sítios metastáticos e diferentes padrões de mortalidade bem como que os fatores e mecanismos através dos quais um tumor se espalha por um tecido específico poderia contribuir para que a abordagem terapêutica e o seguimento ocorressem de modo mais individualizado, justificando, por exemplo, a submissão das pacientes a um tratamento sistêmico mais ou menos agressivo.

Assim, dada a necessidade de uma melhor compreensão dos padrões de ocorrência e evolução da metástase no câncer de mama, o objetivo do estudo foi determinar os órgãos mais frequentemente acometidos na doença metastática em nosso meio, bem como investigar fatores clinicopatológicos e a sobrevida de acordo com o sítio acometido pela metástase.

Material e métodos

População de estudo

A população deste estudo foi composta a partir de uma coorte retrospectiva de base hospitalar constituída por mulheres com diagnóstico de câncer de mama efetuado entre janeiro de 2003 e dezembro de 2005.

Da coorte inicial (n=563), foram selecionadas as pacientes com câncer de mama que apresentaram metástase à distância no momento do diagnóstico (estágio IV) ou no curso de cinco anos após o diagnóstico da doença. Em seguida, foram excluídas as pacientes com sítio metastático ignorado ou não registrado (n=16), resultando em uma população de estudo de 124 mulheres.

Todas as pacientes foram atendidas em um centro de referência em assistência oncológica no município de Juiz de Fora (MG), cidade de médio porte com população estimada para 2015 de 555.284 habitantes (52,7% do sexo feminino).²⁶

Coleta de dados e seguimento

O recrutamento dos casos foi realizado a partir do registro de câncer de base hospitalar do serviço de saúde. A coleta das informações das pacientes foi efetuada por meio de busca ativa nos arquivos médicos, com a utilização de ficha padronizada.

Para cada paciente, foi tentado o seguimento até cinco anos após a data do diagnóstico histopatológico do câncer de mama. Tal seguimento foi realizado por meio do retorno aos registros médicos e complementado por busca no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), contato telefônico, e, por fim, consulta no Cadastro de Pessoas Físicas (CPF) para obtenção do estado vital na condição de viva.

Tratamento das variáveis

Foram consideradas as seguintes variáveis sociodemográficas: idade ao diagnóstico, dicotomizada em \leq e $>$ 50 anos (ponto de corte validado como marcador para *status* menopausal)²⁷; cor da pele, classificada em branca e não branca; escolaridade, dicotomizada em baixa (ignorada, analfabeto e ensino fundamental incompleto) e média/alta (ensino fundamental completo, ensino

médio ou ensino superior); história familiar de câncer de mama; natureza do serviço de oncologia: público - conveniado com o Sistema Único de Saúde (SUS) - ou privado.

As variáveis referentes às características tumorais foram: tamanho tumoral, dicotomizado em $\leq 2,0$ e $> 2,0$ cm; estadiamento, categorizado em I-II, III e IV; comprometimento linfonodal; e receptores de estrogênio (RE), progesterona (RP) e HER2.

Quanto à abordagem terapêutica, foram considerados, para o grupo de pacientes com metástase no curso da doença (e sem metástase no momento do diagnóstico), o tipo de cirurgia (conservadora ou radical) e a utilização de terapia adjuvante (hormonioterapia, radioterapia e quimioterapia).

Em relação ao sítio de metástase à distância, a população foi categorizada em dois grupos: metástase óssea, formado pelas pacientes que apresentaram metástase óssea isolada; e metástase extraóssea, formado pelas pacientes com metástase em vísceras, serosas, SNC, partes moles ou linfonodos não regionais, com ou sem comprometimento ósseo concomitante. Tal abordagem foi adotada em função das diferenças observadas no comportamento biológico e na sobrevida dos tumores com metástase óssea exclusiva, em comparação com aqueles que exibem metástase para sítios extraósseos, independente de apresentarem comprometimento ósseo associado.^{18,19,20,28}

Análise dos dados

As diferenças na distribuição das variáveis do estudo em função do sítio de metástase (óssea e extraóssea) foram avaliadas pelo teste qui-quadrado (χ^2) e, quando necessário, pelo teste exato de Fisher, considerando-se estatisticamente significativas aquelas com valor de $p < 0,05$.

Para toda a população de estudo, foi calculada a sobrevida global em cinco anos, considerando como início do tempo de sobrevida a data do diagnóstico histopatológico do câncer de mama e, como falha, o óbito por qualquer causa. As mulheres que permaneceram vivas até a data final de seguimento foram censuradas nesta data, e os casos confirmados como perda de seguimento foram censurados na data referente ao último acompanhamento identificado. Para o grupo de pacientes com metástase

no curso da doença, foram calculados ainda os tempos médios de sobrevida relacionados aos intervalos compreendidos entre: 1) data do diagnóstico histopatológico do câncer de mama e data do diagnóstico da primeira metástase; 2) data da cirurgia com intenção curativa e data do diagnóstico da primeira metástase (tempo de sobrevida livre de doença); 3) data do diagnóstico da primeira metástase e data do óbito ou do último contato/registro (tempo de sobrevida após ocorrência de metástase).

As probabilidades de sobrevida foram calculadas de acordo com o método de Kaplan-Meier e o teste de *log-rank* foi empregado para comparação das funções de sobrevida de acordo com o sítio de metástase.

O programa Epi Info versão 3.5.3 (2011) foi utilizado para a entrada e análise descritiva dos dados e o programa STATA versão 11.0 (2009), para a análise de sobrevida.

A realização do presente estudo foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), sob o número de parecer 151.219.

Resultados

A média de idade ao diagnóstico foi 55,4 anos (DP: $\pm 14,6$), variando de 29 a 90 anos. A maior parte da população era branca (71,3%), possuía baixa escolaridade (55,7%) e foi atendida pelo serviço público de saúde (58,9%). Também se observou, na maioria das pacientes, características de doença avançada, como estágio III (43,6%) ou IV (26,6%), tumores $> 2,0$ cm (78,6%) e comprometimento linfonodal regional (60,7%).

Em relação ao sítio metastático, 26,6% (n=33) das pacientes apresentaram metástase óssea isolada, 45,2% (n=56) metástase extraóssea isolada e o restante (28,2%; n=35), metástase em ambos os sítios. A metástase óssea foi a mais frequente, acometendo 54,8% das pacientes, seguida pela metástase pulmonar/pleural (33,1%), hepática (22,6%) e para o SNC (21,0%). Ao todo, foram registradas 182 metástases, sendo observado comprometimento de dois ou mais sítios extraósseos em 18 pacientes (14,5%). A Figura 1 mostra a frequência absoluta de metástases de acordo com órgão ou sistema acometidos.

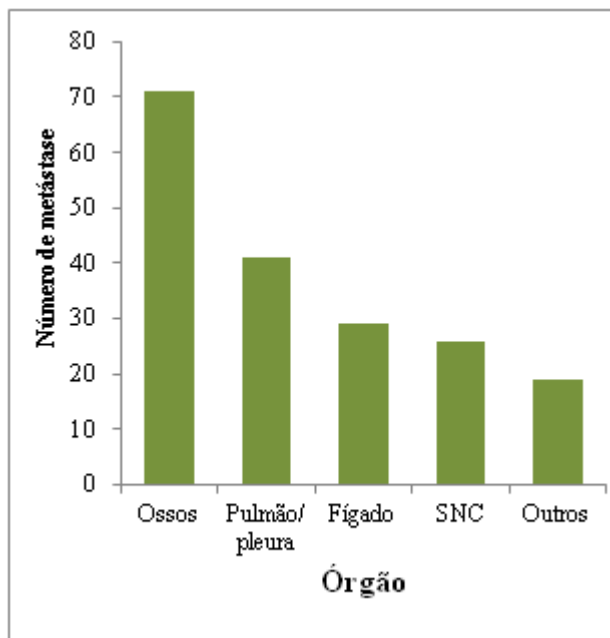


Figura 1. Número absoluto de casos de metástase de câncer de mama por órgão ou sistema acometido, Juiz de Fora (MG), 2003-2005.

SNC= Sistema nervoso central.

No grupo de pacientes com metástase no curso da doença, 68,2% das mulheres que apresentaram metástase óssea exclusiva haviam recebido hormonioterapia adjuvante, enquanto que esse valor foi 44,9% para aquelas que apresentaram metástase extraóssea, diferença esta com significância limítrofe ($p=0,06$). Também próximo ao valor de significância ($p=0,09$), identificou-se maior percentual de tumores com receptor de progesterona (RP) positivo nas pacientes com metástase óssea isolada, em relação àquelas com metástase extraóssea, 63,6% e 43,3%, respectivamente. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para as demais variáveis analisadas em função do sítio de metástase. A Tabela 1 apresenta a distribuição das principais características socio-demográficas, tumorais e relativas ao tratamento na população total, segundo o sítio metastático.

As pacientes com câncer de mama e metástase ao diagnóstico apresentaram sobrevida global em cinco anos de 15,9% (IC95%: 5,1-32,2) e tempo médio de sobrevida de 26,6 meses (DP: $\pm 20,7$).

Considerando o sítio metastático, a sobrevida foi de 26,7% (IC95%: 4,1-57,9) para as pacientes com metástase óssea isolada e de 10,8% (IC95%: 1,8-29,1) para as pacientes com metástase extraóssea.

Entre as pacientes que apresentaram metástase no curso da doença, a sobrevida global em cinco anos foi 28,2% (IC95%: 19,2-37,9) e o tempo médio de sobrevida foi 39,1 meses (DP: $\pm 17,4$). Segundo o sítio de metástase, verificou-se, nos casos de metástase óssea isolada sobrevida global de 38,5% (IC95%: 18,6-58,2) e tempo médio de sobrevida de 43,7 meses (DP: $\pm 16,2$); e, entre as pacientes com metástase extraóssea, 24,8% (IC95%: 15,2-35,7) e 37,6 meses (DP: $\pm 17,7$), respectivamente. O tempo médio de sobrevida após a metástase, ou seja, o intervalo entre a data do diagnóstico da metástase e a data de óbito ou do último contato, foi de 13,8 meses (DP: $\pm 15,8$), observando-se 19,6 meses (DP: $\pm 16,3$) na metástase óssea isolada e 12,1 meses (DP: $\pm 15,4$) na metástase extraóssea.

Ainda no grupo de mulheres com metástase no curso da doença, o tempo médio entre o diagnóstico do câncer de mama e o diagnóstico da primeira metástase foi de 27,0 meses (DP: $\pm 16,0$), sendo 29,9 meses (DP: $\pm 15,8$) para as pacientes com metástase óssea isolada e 26,1 meses (DP: 16,0) para as pacientes com metástase extraóssea. Já o tempo médio livre de doença metastática, ou seja, entre a cirurgia com intenção curativa e o diagnóstico da primeira metástase, foi de 25,4 meses (DP: $\pm 16,7$), sendo 29,3 meses (DP: $\pm 16,8$) para a doença óssea isolada e 24,3 meses (DP: $\pm 16,6$) para a extraóssea. Os tempos médios de sobrevida de cada intervalo considerado para as mulheres com metástase no curso da doença, segundo o sítio acometido, estão representados na Tabela 2.

Embora sem significância estatística, a sobrevida global foi maior para as pacientes com metástase óssea exclusiva, que exibiram maiores tempos médios de sobrevida livre de doença metastática e de sobrevida após a metástase. A curva de sobrevida global em cinco anos para as pacientes que desenvolveram metástase no curso da doença está apresentada na Figura 2.

Tabela 1. Distribuição das características sociodemográficas, tumorais e de tratamento na população de estudo, segundo o sítio de metástase, Juiz de Fora (MG), 2003-2005.

Variáveis	Total*	Metástase							
		Ao diagnóstico				No curso da doença			
		Óssea		Extraóssea		Óssea		Extraóssea	
N	%	N	%	N	%	N	%		
Sociodemográficas									
Idade									
≤ 50	58	3	27,3	8	36,4	10	54,6	37	53,6
> 50	66	8	72,7	14	63,6	12	45,4	32	46,4
Cor da pele									
Branca	87	10	90,9	16	72,7	16	76,2	45	66,2
Não branca	35	1	9,1	6	27,3	5	23,8	23	33,8
História familiar									
Ausente	95	8	80,0	18	81,8	16	81,8	53	76,8
Presente	26	2	20,0	4	18,2	4	18,8	16	23,2
Escolaridade									
Baixa	69	8	72,7	13	59,1	12	54,6	36	52,2
Média/alta	55	3	27,3	9	40,1	10	45,4	33	47,8
Serviço									
Público	73	7	63,6	14	63,6	14	63,6	38	55,1
Privado	51	4	36,4	8	36,4	8	36,4	31	44,9
Tumorais									
Estadiamento									
I-II	37	-	-	-	-	10	45,5	27	39,1
III	54	-	-	-	-	12	54,5	42	60,9
Tamanho tumoral									
≤ 2cm	24	1	11,1	0	0	4	21,1	19	27,9
> 2cm	88	8	88,9	16	100	15	78,9	49	72,1
Linfonodos									
Negativo	46	5	71,4	16	72,7	8	38,1	17	25,4
Positivo	71	2	28,6	6	27,3	13	61,9	50	74,6
RE									
Negativo	46	2	22,2	3	25,0	8	36,4	33	49,3
Positivo	64	7	77,8	9	75,0	14	63,6	34	50,8
RP									
Negativo	53	3	33,3	4	33,3	8	36,4	38	56,7
Positivo	57	6	66,7	8	66,7	14	63,6	29	43,3
HER2									
Negativo	75	8	88,9	5	71,4	17	85,0	45	77,6
Positivo	19	1	11,1	2	28,6	3	15,0	13	22,4
Tratamento adj. #									
Tipo de cirurgia									
Conservadora	33	-	-	-	-	6	30,0	27	39,7
Radical	55	-	-	-	-	14	70	41	60,3
Hormonioterapia									
Não uso	45	-	-	-	-	7	31,8	38	55,1
Uso	46	-	-	-	-	15	68,2	31	44,9
Quimioterapia									
Não uso	30	-	-	-	-	7	28	23	32,9
Uso	65	-	-	-	-	18	72	47	67,1
Radioterapia									
Não uso	14	-	-	-	-	4	19,1	10	14,5
Uso	76	-	-	-	-	17	80,9	59	85,5

* O total de algumas variáveis difere devido à ocorrência de dados ignorados. # Não incluídas as pacientes em estágio IV.

RE= Receptor de estrogênio; RP= Receptor de progesterona; HER2=receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; adj.= adjuvante.

Tabela 2. Tempos médios de sobrevida para as pacientes com câncer de mama e metástase no curso da doença, de acordo com intervalo considerado e segundo sítio de metástase, Juiz de Fora, MG, 2003–2005.

Intervalo	Sítio metastático	N*	%#	TSob (meses)	IC95%
Diagnóstico-óbito/último contato ¹	Ósseo	13	59,1	43,7	33,4-41,9
	Extraósseo	50	72,5	39,1	35,3-42,7
Diagnóstico-metástase	Ósseo	64	100,0	29,9	22,3-37,6
	Extraósseo	19	100,0	26,1	22,1-30,1
Cirurgia-metástase ²	Ósseo	63	100,0	29,2	21,2-37,4
	Extraósseo	19	100,0	24,3	20,1-28,5
Metástase-óbito/último contato ³	Ósseo	10	55,6	19,6	11,7-27,4
	Extraósseo	40	72,7	12,1	8,3-15,9

*Número de eventos (falhas).

#Percentual calculado com base no número total de pacientes, que variou devido à ocorrência de dados ignorados.

¹Tempo médio de sobrevida global;

²Tempo médio de sobrevida livre de doença metastática;

³Tempo médio de sobrevida após metástase.

TSob = Tempo médio de sobrevida; IC95% = intervalo de confiança de 95%.

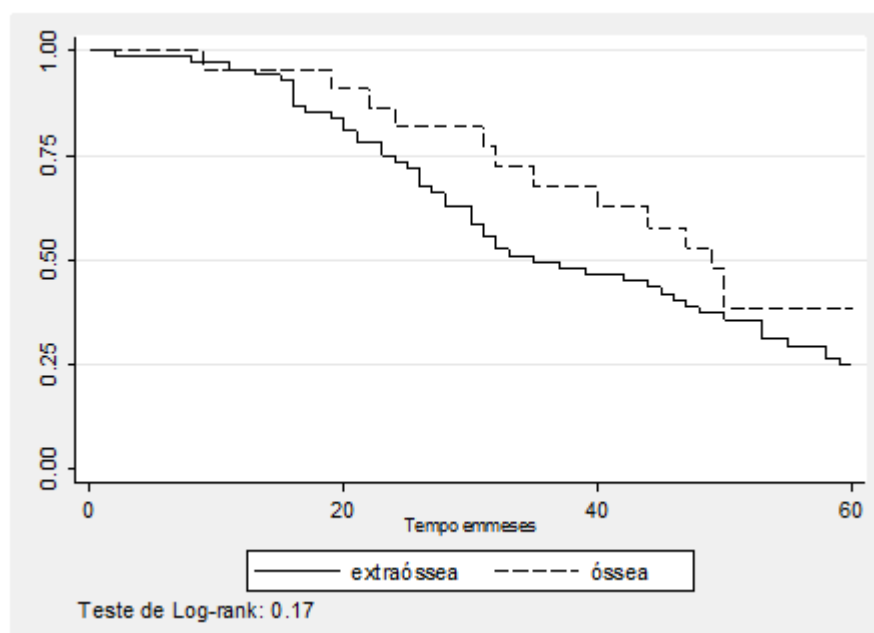


Figura 2: Curvas de sobrevida global em cinco anos para as pacientes que desenvolveram metástase no curso da doença, segundo o sítio de metástase. Juiz de Fora/MG, 2003–2005.

Discussão

A despeito dos avanços no tratamento do câncer de mama, a doença metastática ainda representa um desafio na prática médica, com tempo de sobrevida que pode variar de semanas a décadas, sendo que parte desta variação pode ocorrer em função do sítio de acometimento metastático¹⁷. Neste estudo, o sítio mais frequentemente acometido por metástase foi o ósseo, ocorrendo em mais da metade da população, seguido por pulmão, fígado e SNC. A sobrevida global em cinco anos e o tempo de sobrevida após o diagnóstico de metástase foi maior para as pacientes com metástase óssea exclusiva em relação àquelas com envolvimento extraósseo, ainda que sem significância estatística. Quanto aos fatores que possam estar associados ao sítio de desenvolvimento de metástase, observou-se, com significância limítrofe, maior ocorrência de metástase óssea em pacientes tratadas com hormonioterapia e naquelas que possuíam tumores com positividade para receptores hormonais de progesterona.

A metástase óssea é observada em 50 a 75% das pacientes com câncer de mama metastático,^{29,30,31} estando presente em 54,8% da população avaliada neste estudo. A proporção de pacientes que desenvolveram metástase óssea isolada foi 26,6%, semelhante a estudos conduzidos com grandes coortes, cujos resultados situam-se em torno de 24,0 a 28,0%.^{11,12,32} Entre as mulheres com câncer de mama e metástase óssea, espera-se que entre 40 e 60% também desenvolvam metástase extraóssea durante o curso da doença,¹⁸ o que foi observado em 46,8% das pacientes avaliadas.

Em relação à metástase extraóssea, os sítios mais comumente acometidos no câncer de mama metastático são pulmão, fígado e SNC,^{10,18,33} o que também foi evidenciado nesta pesquisa. O acometimento hepático ocorre em um terço a metade das pacientes com câncer de mama metastático,^{34,35,36} estando presente em 22,6% das pacientes neste estudo. O diagnóstico de metástase hepática deve ser realizado o mais precocemente possível, uma vez que o tratamento aumenta o tempo de sobrevida de 10 a 23 meses.^{18,37,38}

A metástase para o SNC foi superior à média de 10 a 16% observada na literatura,^{36,39} aco-

metendo pouco mais de um quinto da nossa população. Na maioria dos casos, o envolvimento do SNC acontece em um estágio avançado da doença, em pacientes que já apresentam metástase em outros órgãos e, devido ao déficit neurológico progressivo e à ausência de um tratamento efetivo, é um dos maiores desafios no manejo do câncer de mama, com sobrevida média ao diagnóstico de 2 a 16 meses.³⁹

Se, por um lado, os avanços no tratamento da doença primária e metastática têm permitido a manifestação das complicações neurológicas do câncer de mama, levando a um aumento no diagnóstico de metástases para o SNC,⁴⁰ por outro, atrasos no início do tratamento também se associam com maior ocorrência de metástase cerebral, não sendo este último efeito observado em relação à metástase hepática.⁴¹ Enquanto a maioria das pacientes diagnosticadas com metástase hepática é assintomática,⁴² a metástase para o SNC é, em geral, identificada após as pacientes apresentarem manifestações neurológicas. Assim, o menor percentual de metástases hepáticas observado neste estudo pode ser devido ao não diagnóstico de uma parcela das pacientes, em função, por exemplo, de falhas no seguimento daquelas assintomáticas. Neste sentido, destaca-se que a distância do serviço de saúde pode se constituir como uma barreira para a assistência de muitas pacientes, devido ao tempo e custos envolvidos no deslocamento e a disponibilidade de meios de transporte, o que pode ter influência nos padrões de diagnóstico e mortalidade.⁴³

Estudos têm demonstrado maior desenvolvimento de metástase óssea em tumores RE e RP positivos.^{11,12,35,44} Nossos resultados corroboram a literatura, embora com significância limítrofe. Além disso, embora não significativo, observou-se menor percentual de receptor HER2 entre as pacientes com metástase óssea exclusiva, o que também foi observado em outra pesquisa.¹¹ Variáveis como tamanho tumoral, comprometimento linfonodal e *status* menopausal, assim como em outros estudos de coorte,^{12,32} não mostraram relação com o sítio de desenvolvimento de metástase.

Alguns autores consideram o tempo livre de metástase como um fator prognóstico no câncer de mama, à medida que um menor tempo livre de doença metastática estaria relacionado a maiores

agressividade e velocidade de crescimento tumoral.^{17,18} A relação entre o tempo livre de doença e o sítio metastático ainda é contraditória, observando-se em algumas populações maior tempo de sobrevida livre de metástase nas pacientes com metástase óssea isolada¹² e, em outras, tempos de sobrevida equivalentes nos dois sítios.²⁰ Em nosso estudo, não se observou diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo livre de doença metastática segundo o sítio da metástase, observando-se 29,1 meses na metástase óssea isolada e 24,3 meses na extraóssea (semelhante aos valores descritos na literatura, os quais variam entre 25 e 40 meses).^{12,20}

O tempo médio de sobrevida das pacientes com câncer de mama que apresentam metástase óssea varia de 18 a 36 meses.^{11,12,32,45} Em nosso estudo, esse valor foi 19,6 (IC95% 36,6-50,9). Já o tempo de sobrevida após o acometimento extraósseo (12,1 meses) também foi semelhante aos valores observados em estudos internacionais com grandes populações, os quais variam entre 11 e 16 meses.^{11,12,17,20} Em linhas gerais, apesar de diferenças metodológicas, pode-se considerar que o tempo de sobrevida por câncer de mama metastático em nosso meio foi semelhante à literatura internacional.^{20,45} Embora as pacientes diagnosticadas em estágio IV do câncer de mama apresentem, de forma geral, pior prognóstico, a sobrevida global em cinco anos das pacientes que apresentaram metástase extraóssea no curso da doença foi equivalente à sobrevida global em cinco das pacientes com metástase óssea no momento do diagnóstico (24,8; IC95%: 15,2-35,7 e 26,7%; IC95%: 4,1-57,9, respectivamente).

Cabe ressaltar ainda que 41,1% da população de estudo foi atendida no setor privado de saúde e 44,3% possuíam escolaridade intermediária ou avançada. Portanto, trata-se de uma população diferenciada quanto às características socioeconômicas em relação à maioria da população brasileira, a qual enfrenta maiores desafios no que se refere ao acesso aos meios de diagnóstico e tratamento do câncer de mama.⁴⁶ Além disso, 71,3% das mulheres eram de cor da pele branca, fato que também difere da realidade brasileira, lembrando, nes-

te sentido, que as mulheres negras com câncer de mama apresentam pior prognóstico quando comparadas a outros grupos étnicorraciais⁴⁷ e possuem maiores dificuldades em relação ao acesso aos métodos de rastreamento e serviços de saúde de maneira geral.^{48,49}

O fato de o recrutamento e o seguimento das pacientes ter ocorrido entre 2003 e 2010 é uma limitação do estudo, já que o risco de recorrência e o padrão de metástase podem ter se alterado em função de melhorias nos regimes de tratamento introduzidas mais recentemente no país, a exemplo da disponibilização em 2013 do trastuzumabe para o tratamento de pacientes com tumores HER2 positivo no SUS.⁵⁰ Além disso, a qualidade de algumas informações, a exemplo do *status* hormonal em pacientes em estágio IV, foi prejudicada em função do número de dados ausentes e do tamanho relativamente pequeno da população de estudo, em comparação com estudos de coorte internacionais. No entanto, pelo fato de a análise do câncer de mama metastático segundo o sítio de metástase ainda não ter sido explorada em nosso meio, as diferenças observadas, ainda que com significância apenas marginal, mostram similaridades com a literatura internacional e servem como base para futuras investigações.

Conclusões

Reforça-se que o câncer de mama é uma condição heterogênea, sinalizando para diferenças na apresentação da doença e na sobrevida das pacientes com metástase óssea isolada, em relação às aquelas com acometimento extraósseo. O uso de hormonioterapia e a presença de receptores hormonais positivos podem estar associados à ocorrência de metástase óssea isolada. Contudo, além de características biológicas inerentes ao tumor primário, tradicionalmente investigadas nos estudos sobre câncer de mama, fatores ligados às células tumorais circulantes e ao microambiente de desenvolvimento da metástase nos vários órgãos merecem futuras investigações como possíveis determinantes do sítio de ocorrência da doença metastática da mama.

Referências

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65:87-108.
- Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA); [cited 2016 Jun 27]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016>.
- Ruiterkamp J, Ernst MF, de Munck L, Bastiaannet E, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, et al. Improved survival of patients with primary distant metastatic breast cancer in the period of 1995–2008. A nationwide population-based study in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128:495-503.
- Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the worldwide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*. 2002; 97:72-81.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
- Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:85-91.
- Freudenberg JA, Wang Q, Katsumata M, Drebin J, Nagatomo I, Greene MI. The role of HER2 in early breast cancer metastasis and the origins of resistance to HER2-targeted therapies. *Exp Mol Pathol*. 2009;87:1-11.
- Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*. 2011;331(6024):1559-64.
- Weigelt B, Peterse JL, Van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev., Cancer*. 2005;5:591-602.
- Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28:3271-7.
- Purushotham A, Shamil E, Cariati M, Agbaje O, Muhidin A, Gillett C, et al. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer– A surprising inverse relationship. *Eur J Cancer*. 2014 ;50:1697-705.
- Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;59:271-8.
- Mundy GR. Metastasis: Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev., Cancer*. 2002;2:584-93.
- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:4042-57.
- Martin M, Bell R, Bourgeois H, Brufsky A, Diel I, Eniu A, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res*. 2012;18:4841-9.
- Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;56:67-78.
- Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Survival of patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97:545-53.
- Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, et al. Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast Cancer. *Ann Oncol*. 2008;19:2012-9.
- Coleman RE, Smith P, Rubens RD. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast Cancer. *Br J Cancer*. 1998;77:336.
- Imkampe A, Bendall S, Bates T. The significance of the site of recurrence to subsequent breast cancer survival. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:420-3.
- Lobbezoo DJ, Van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, Van Den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer*. 2015;112:1445-51.
- Ording AG, Heide-Jørgensen U, Christiansen CF, Nørgaard M, Acquavella J, Sørensen HT. Site of metastasis and breast cancer mortality: a Danish nationwide registry-based cohort study. *Clin Exp Metastasis*. 2017;34:93-101.
- Fayer VA, Guerra MR, Cintra JR, Bustamante-Teixeira MT. Ten-year survival and prognostic factors for breast cancer in the southeast region of Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19:766-78.
- Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2006;22:2219-28.
- Rossi M, Carioli G, Bonifazi M, Zambelli A, Franchi M, Moja L, et al. Trastuzumab for HER2+ metastatic breast cancer in clinical practice: Cardiotoxicity and overall survival. *Eur J Cancer*. 2016;52:41-9.
- Cidades. Juiz de Fora [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); [cited 2016 Jul 28]. Available from: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=313670>.
- Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;90:127-37.
- Soni A, Ren Z, Hameed O, Chanda D, Morgan CJ, Siegal GP, Wei S. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol*. 2015;143:471-8.
- Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001;27:165-76.
- Manders K, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ, Vreugdenhil G, van der Sangen MJ, Nieuwenhuijzen GA, et al. Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. *BMC Cancer*. 2006;6:1.
- Jung SY, Rosenzweig M, Sereika SM, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL. Factors associated with mortality after breast cancer metastasis. *Cancer Causes Control*. 2012;23:103-12.
- Diessner J, Wischnewsky M, Stüber T, Stein R, Krockenberger M, Häusler S, et al. Evaluation of clinical parameters influencing the development of bone metastasis in breast Cancer. *BMC Cancer*. 2016;16:1.
- Kamby G, Vejborg I, Kristensen B, Olsen LO, Mouridsen HT. Metastatic pattern in recurrent breast cancer: special reference to intrathoracic recurrences. *Cancer*. 1988;62:2226-33.
- Tampellini M, Berruti A, Gerbino A, Buniva T, Torta M, Gorzegno G, et al. Relationship between CA 15-3 serum levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease. *Br J Cancer*. 1997;75:698.

35. James JJ, Evans AJ, Pinder SE, Gutteridge E, Cheung KL, Chan S, et al. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological-radiological correlations and prognostic features. *Br J Cancer*. 2003;89:660-5.
36. Ruiterkamp J, Ernst MF. The role of surgery in metastatic breast Cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47:6-22.
37. Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg*. 2006;244:897-908.
38. Duan XF, Dong NN, Zhang T, Li Q. Treatment outcome of patients with liver-only metastases from breast cancer after mastectomy: a retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137:1363-70.
39. Lin NU, Amiri-Kordestani L, Palmieri D, Liewehr DJ, Steeg PS. CNS metastases in breast cancer: old challenge, new frontiers. *Clin Cancer Res*. 2013;19:6404-18.
40. Venur VA, Leone JP. Targeted therapies for brain metastases from breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1543.
41. Jung SY, Sereika SM, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL, Rosenzweig M. The effect of delays in treatment for breast cancer metastasis on survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130:953-64.
42. Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE, James JJ, Chan SY, Cheung KL, Robertson JF, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast Cancer. *Br J Cancer*. 2003;89:284-90.
43. Oliveira EX, Melo EC, Pinheiro RS, Noronha CP, Carvalho MS. Acesso à assistência oncológica: mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e dos atendimentos ambulatoriais. O caso do câncer de mama. *Cad Saude Publica*. 2011;27:317-26.
44. Bentzon N, Durning M, Rasmussen BB, Mouridsen H, Kroman N. Prognostic effect of estrogen receptor status across age in primary breast Cancer. *Int J Cancer*. 2008;122:1089-94.
45. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer*. 2004;100:44-52.
46. Guerra MR, Silva GA, Nogueira MC, Leite IC, Oliveira RD, Cintra JR, Bustamante-Teixeira MT. Breast cancer survival and health inequities. *Cad Saude Publica*. 2015;31:1673-84.
47. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:31-42.
48. Medeiros GC, Bergmann A, Aguiar SS, Thuler LC. Determinants of the time between breast cancer diagnosis and initiation of treatment in Brazilian women. *Cad Saude Publica*. 2015;31:1269-82.
49. Neto JA, Fonseca GM, Brum IV, dos Santos JL, Rodrigues TC, Paulino KR, et al. The National Comprehensive Health Policy for the Black Population: implementation, awareness and socioeconomic aspects from the perspective of this ethnic group. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2015;20:1909-16.
50. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde; Portaria nº 73, de 30 de janeiro de 2013. Inclui procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS e estabelece protocolo de uso do trastuzumabe na quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo inicial e localmente avançado [Internet]. [cited 2016 Sep 18]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0073_30_01_2013.html.