



Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Área de Concentração em Saúde Brasileira

**Sobrevida de pacientes com câncer de mama submetidas à
quimioterapia adjuvante nos serviços de oncologia em
Juiz de Fora, Minas Gerais**

Jane Rocha Duarte Cintra

Juiz de Fora
2007

Universidade Federal de Juiz de Fora

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE – FACULDADE DE MEDICINA
Área de concentração em Saúde Brasileira

**Núcleo de Assessoria e Treinamento em Educação e Saúde –
NATES/UFJF**

**Sobrevida de pacientes com câncer de mama submetidas à
quimioterapia adjuvante nos serviços de oncologia em
Juiz de Fora, Minas Gerais**

Jane Rocha Duarte Cintra

Jane Rocha Duarte Cintra

**Sobrevida de pacientes com câncer de mama submetidas à
quimioterapia adjuvante nos serviços de oncologia em
Juiz de Fora, Minas Gerais**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de
Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde – Área
de Concentração em Saúde Brasileira, como requisito parcial
para obtenção do Título de Mestre em Saúde Brasileira

ORIENTADOR: Dra. MARIA TERESA BUSTAMANTE TEIXEIRA

CO-ORIENTADOR: Dr. MAXIMILIANO RIBEIRO GUERRA

**Juiz de Fora
2007**

Cintra, Jane Rocha Duarte

Sobrevida de pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante nos Serviços de Oncologia em Juiz de Fora, Minas Gerais / Jane Rocha Duarte Cintra; Orientadora: Maria Teresa Bustamante Teixeira – 2007.

f. 150

Dissertação (Mestrado em Saúde Brasileira) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2007.

1. Neoplasias mamárias. 2. Quimioterapia. I. Teixeira, Maria Teresa Bustamante, orientadora. I. Título.

CDU 618.19-006

Jane Rocha Duarte Cintra

**Sobrevida de pacientes com câncer de mama submetidas à
quimioterapia adjuvante nos serviços de oncologia em
Juiz de Fora, Minas Gerais**

Dissertação de Mestrado defendida em 13 de setembro de 2007

Banca Examinadora:

Orientadora:



Professora Maria Teresa Bustamante Teixeira
Doutora em Saúde Coletiva. Núcleo de Assessoria e
Treinamento em Educação e Saúde – NATES/
UFJF, Juiz de Fora.

Professores convidados:



Professora Gulnar Azevedo e Silva Mendonça,
Doutora em Saúde Coletiva. Departamento de
Epidemiologia do Instituto de Medicina Social, UERJ
e INCA, Rio de Janeiro.



Professor Luiz Claudio Ribeiro,
Doutor em Demografia. Departamento de Estatística,
UFJF, Juiz de Fora.

Dedicatória

Aos meus filhos **Andrea, Antonio Gustavo e Arthur**, que são a razão do meu viver, que sempre me contagiavam com sua alegria e por toda a compreensão em decorrência da minha ausência nos últimos dois anos.

Ao **Royce**, companheiro e amigo de todas as horas, o amor que a vida carinhosamente me deu de presente, maior incentivador para que eu caminhe sempre adiante.

Agradecimentos

A professora-doutora **Maria Teresa Bustamante Teixeira**, grande amiga e fonte de inspiração e estímulo para mim, por sua competência e principalmente por tornar presente um sonho do passado, adiado por tantas vezes. Pelo encorajamento para o desenvolvimento desta pesquisa e pela seleção para fazer parte do programa de mestrado, possibilitando-me conhecer pessoas maravilhosas, assim como ingressar em tão importante centro de cultura e estudo.

Ao meu amigo **Maximiliano Ribeiro Guerra** a que reputo ser o maior responsável por tal projeto, na medida em que conhecê-lo, veio o incentivo para o desenvolvimento desta tese. Outro presente que a vida me deu. Por toda atenção dispensada, por todos os ensinamentos e por todas as sugestões que contribuíram para a melhora desta pesquisa.

Ao Doutor **Christian Domenge**, que respira ciência todo o tempo e nos inspira, por todo apoio e por toda disponibilidade de tempo oferecida no sentido de estar sempre contribuindo para a melhoria deste estudo.

Aos Doutores Prof. **Gulnar Azevedo e Silva Mendonça** e Prof. **Luiz Claudio Ribeiro** pelo aceite de participar da minha banca de qualificação, por todas as orientações que nortearam este estudo e pela disponibilidade de participar novamente da banca examinadora.

Aos meus pais, **Duarte e Conceição**, que estiveram sempre ao meu lado.

Aos meus irmãos **Marcus e Márcio**, por entender a minha ausência em várias reuniões familiares.

As minhas secretárias, **Denise e Rosana**, que assumiram o meu papel de mãe e dona de casa, liberando-me para inteira dedicação ao estudo.

A minha querida e grande amiga **Izabel**, única remanescente da minha infância, pela compreensão pela minha ausência durante todo este período.

A amiga e irmã do coração **Tereza**, por estarmos juntas nesta etapa tão importante de nossas vidas e pela certeza de que sempre caminharemos unidas pela amizade.

A querida **Tatyene**, que deixou de ser amiga para ser minha filha do coração e muito amada. Fiel colaboradora, companheira de todas as horas e incansável na tentativa de tornar as coisas menos penosas para mim.

As amigas **Ana Paula, Rita e Sandra Tibiriça**, companheiras de mestrado inicialmente, cúmplices de uma amizade construída ao longo desses dois anos.

A Dra. **Christiane Meurer (Centerq)**, que ao longo destes últimos anos tive o privilégio de conhecê-la melhor e estreitar os laços de amizade e parceria.

Aos acadêmicos de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora **Virgílio e Marcela** por toda disponibilidade de ajuda no momento mais difícil, durante a finalização da pesquisa.

Aos integrantes do Serviço de Oncologia Clínica do Instituto Oncológico, Hospital 9 de Julho e Hospital João Felício, médicos, pós-graduandos, enfermeiros, funcionários, enfim toda a equipe que de alguma forma participaram deste trabalho e, principalmente **Lidiane, Greice, Angélica e Patrícia**, por todo acesso disponibilizado ao arquivo hospitalar.

Aos Doutores **Érika e Paulo**, residentes do Instituto Oncológico, por toda a colaboração no atendimento aos meus pacientes.

A professora-doutora **Ângela Gollner** pela orientação que foi essencial para tornar este trabalho melhor.

Aos Diretores das Instituições onde foi realizado a pesquisa, representados pelo Dr. **Olamir Rossini Jr** (Instituto Oncológico – Hospital 9 de Julho – Hospital João Felício), Dr. **Miltom Prudente** (Neoclínica) e Dr. **João Paulo Vieira** (Asconcer) pela receptividade e incentivo.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

Resumo

“Sobrevida de pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante nos serviços de oncologia em juiz de fora, minas gerais”.

Este estudo tem como objetivo analisar a sobrevida de cinco anos após o diagnóstico de 428 mulheres com câncer de mama invasivo, diagnosticadas entre janeiro de 1998 e dezembro de 2000, que foram submetidas à cirurgia curativa e quimioterapia adjuvante na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais.

O recrutamento dos casos foi realizado a partir de todos os serviços de oncologia do município e o seguimento efetuado até dezembro de 2005. A data do diagnóstico histopatológico da doença foi considerada como início do tempo de sobrevida. A data do óbito pela doença foi considerada como falha. Foram censuradas as mulheres que permaneceram vivas até a data final de seguimento (31/12/2005). Para aquelas confirmadas como perda, a data da censura foi referente ao último acompanhamento no registro médico. As principais variáveis analisadas foram idade ao diagnóstico, raça, tamanho tumoral, número de linfonodos comprometidos, estadiamento, tipo de esquema quimioterápico, entre outras. As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças observadas avaliadas pelo teste de log-rank. Para avaliação de fatores prognósticos, foi ajustado modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, computando-se *hazard ratios* (HR) e correspondentes intervalos de confiança de 95%.

A idade média das pacientes foi de 51,2 anos (amplitude 25 a 81 anos), sendo a maioria das pacientes (72,6%) da raça branca. Os estádios clínicos predominantes foram II (47,4%) e III (38,6%). O esquema quimioterápico

contendo antracíclico foi usado em 56,1% das pacientes. A função de sobrevida por câncer de mama, no período de cinco anos, foi de 82,0%. A sobrevida foi significativamente menor nas pacientes diagnosticadas na pré-menopausa ($p=0,02$), com tumor maior que 2cm ($p=0,05$), com linfonodos comprometidos ($p=0,000$), com estadiamento mais avançado da doença ($p=0,000$) e naquelas com esquema de quimioterapia adjuvante completo ($p=0,03$). O número de linfonodos comprometidos e o uso de hormônio foram os fatores prognósticos mais importantes associados de forma independente à sobrevida pela doença na população de estudo, com risco de óbito aumentado para mulheres com número de linfonodos comprometidos maior que 10 (HR=7,30, IC95%: 3,15-16,88) e para aquelas que não utilizaram hormonioterapia (HR=2,04; IC95%: 1,24-3,37). Os resultados reforçam a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces, possibilitando a identificação da doença em estádios mais iniciais e garantindo uma melhor sobrevida.

Palavras-chave: câncer da mama; quimioterapia; fatores prognósticos; análise de sobrevivência.

Abstract

This study, undertaken in the city of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil, analyzed the 5-year survival rate of 428 women, after they were diagnosed with invasive breast cancer. The subjects were diagnosed between January 1998 and December 2000, and underwent curative surgery and adjuvant chemotherapy.

The patients were enrolled from all the oncology services of the municipality, and followed up until December 2005. Survival time was assessed from the date the histopathological diagnosis was made. The date the patient died of breast cancer was considered a failure. The women alive until the final follow-up date (31/12/2005) were censored. For those confirmed as losses, censor date was the one of the last entry in the medical file. The main variables analyzed were: age at diagnosis, race, tumor size, number of lymphnodes involved, clinical stage, and chemotherapy regimen. Kaplan-Meier survival curves were obtained, with the differences assessed by the log-rank test. For assessment of prognostic factors, hazard ratios (HR) with the corresponding 95% confidence intervals were obtained through an adjusted Cox proportional hazards model.

Mean age was 51.2 years (range 25-81), and most (72.6%) were white. Clinical stages II (47.4%) and III (38.6%) predominated. An anthracyclinc-based chemotherapy regimen was used in 56.1%. Breast cancer five-year survival rate was 82.0%. Survival was significantly shorter in women diagnosed before menopause ($p=0.02$), with tumor size greater than 2cm ($p=0.05$), with lymphnode involvement ($p=0.000$), with more advanced disease stage ($p=0.000$), and in those with full adjuvant chemotherapy regimen ($p=0.03$). The number of lymphnodes involved and hormone use were the most important prognostic

factors independently associated with survival in the study population, with greater death risk for those with more than 10 lymphnodes involved (HR=7.30, 95%CI: 3.15-16.88) and for those who did not receive hormone therapy (HR=2.04; 95%CI: 1.24-3.37). The results highlight the importance of early diagnosis and treatment, so that better survival rates may be achieved.

Key words: breast cancer; Chemotherapy; prognosis ; survival analysis.

Lista de Siglas

ASCO: *American Society of Clinical Oncology.*

ATAC: *Arimidex, tamoxifen, alone or in combination.*

BCIRG: *Breast Cancer International Research Group.*

BI-RADS: *Breast Imaging Reporting and Data System.*

CALGB: *Cancer and Leukemia Group B.*

CBR: *Colégio Brasileiro de Radiologia.*

CORE-BIOPSY: *biópsia de fragmento com agulha grossa.*

EBCTCG: *Early Breast Cancer Trialist's Cooperative Group.*

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group.*

EORTC: *European Organization for research and Treatment of Cancer.*

EUROCARE: *European Concerted Action on Survival and Care of Cancer Patients.*

HERA trial: *Herceptin Adjuvant Trial.*

IBUS: *International Breast Ultrasound School.*

IARC: *International Agency For Research On Cancer.*

IBCSG: *International Breast Cancer Study Group.*

IES: *Intergroup Exemestane Study*

INT: *Intergroup trial.*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NCI: *National Cancer Institute.*

NIH: *National Institutes of Health.*

NSABP: *National Surgical Adjuvant and Bowel Project.*

PET: *Positron Emission Tomography.*

PAAF: *punção aspirativa por agulha fina.*

PAG: punção por agulha grossa.

RE: receptor de estrógeno.

RNM: Ressonância nuclear magnética.

ROLL: *Radioguided Occult Lesion Localization*.

SBM: Sociedade Brasileira de Mastologia.

SEER: *Surveillance, Epidemiology and End Results*.

SERMs: *selective estrogen receptor modulators* – moduladores seletivos do receptor de estrógeno.

TNM: T: tamanho de tumor; N: número de linfonodos comprometidos e M: disseminação da doença para outros órgãos.

UICC: *International Union Against Cancer* .

WHO: *World Health Organization*.

Lista de Figuras

Capítulo 5: Metodologia

Figura 5.1. Fluxograma de seleção das pacientes inseridas no estudo de sobrevida de pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante nos serviços de oncologia de Juiz de Fora, Minas Gerais..... 63

Capítulo 6: Resultados

Figura 6.1a. Curvas de sobrevida estratificadas para as principais variáveis do estudo de sobrevida de pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante nos serviços de oncologia de Juiz de Fora, Minas Gerais.
..... 84

Figura 6.1b. Curvas de sobrevida estratificadas para as principais variáveis do estudo sobrevida de pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante nos serviços de oncologia de Juiz de Fora, Minas Gerais.
..... 85

Lista de Gráficos

Capítulo 6: Resultados

Gráfico 6.1: Estadiamento clínico ao diagnóstico	74
Gráfico 6.2: Localização da primeira metástase	75
Gráfico 6.3: Sobrevida por câncer de mama segundo estadiamento	83

Lista de Tabelas

Capítulo 2: Revisão Bibliográfica

Tabela 2.1 – Estimativas de taxas ** brutas e padronizadas de incidência e mortalidade de câncer de mama feminina para regiões mundiais mais e menos desenvolvidas.	26
Tabela 2.2 – Taxa de mortalidade por câncer de mama, brutas e ajustadas pelas populações mundial e brasileira, por 100.000 mulheres entre 1995 e 1999.	29
Tabela 2.3: Recomendação do INCA, para rastreamento de Câncer de Mama.	34

Capítulo 6: Resultados

Tabela 6.1: Distribuição das pacientes segundo características gerais da população de estudo.	73
Tabela 6.2: Distribuição das pacientes segundo variáveis relativas à assistência de saúde.	77
Tabela 6.3: Distribuição das pacientes segundo plano privado e natureza do serviço de saúde.	78
Tabela 6.4a: Funções de sobrevida não ajustadas para as variáveis do estudo	80
Tabela 6.4b: Funções de sobrevida não ajustadas para as variáveis do estudo	81
Tabela 6.5: Variáveis introduzidas no processo de modelagem, segundo os respectivos critérios de seleção.	86
Tabela 6.6: Hazard ratios (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox.	87

Anexos

Anexo I: Esquemas quimioterápicos utilizados	117
Anexo II: Principais esquemas hormonais utilizados	120
Anexo III: Artigo de revisão: “Câncer de mama: Uma revisão histórica do tratamento cirúrgico e quimioterápico”. Publicação na Revista <i>Fisiológica</i> , V.1, n. 3, p. 25-33, 2006.	121
Anexo IV: Ficha hospitalar de coleta.	139
Anexo V: Curvas de sobrevida das variáveis analisadas.	142

SUMÁRIO

RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
LISTA DE SIGLAS.....	xv
LISTA DE FIGURAS.....	xvii
LISTA DE GRÁFICOS.....	xviii
LISTA DE TABELAS.....	xix
ANEXOS.....	xx
1. APRESENTAÇÃO	23
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
Dados epidemiológicos do câncer de mama.....	25
Prevenção do câncer da mama (quimioprevenção).....	32
Rastreamento.....	33
Métodos de diagnóstico.....	35
Fatores prognósticos.....	39
Aspectos patológicos.....	40
Estadiamento.....	42
Tratamento: Revisão histórica.....	43
A. Cirurgia.....	43
B. Quimioterapia.....	46
B.1 Adjuvante.....	46
B.2 Neo-adjuvante.....	51
C. Hormonioterapia.....	52
D. Radioterapia.....	55
Acompanhamento.....	55

3. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TRABALHO.....	57
4. OBJETIVOS.....	58
Geral.....	59
Específicos.....	59
5. METODOLOGIA.....	60
Descrição da área de estudo.....	61
População de estudo.....	61
Metodologia.....	61
Coleta de dados e instrumentos.....	61
Variáveis do estudo.....	64
Análise dos dados.....	69
Considerações éticas.....	70
6. RESULTADOS.....	71
7. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....	89
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	102
9. ANEXOS.....	117
I.....	117
II.....	120
III.....	121
IV.....	139
V.....	142

1. Apresentação

A presente dissertação tem como tema o estudo de sobrevida de pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante nos serviços de oncologia em Juiz de Fora, Minas Gerais, e é apresentada conforme orientação do Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora.

A sua estruturação é composta por:

- Revisão bibliográfica, onde são abordadas questões históricas relevantes relacionadas o tratamento adjuvante após cirurgia curativa, enfocando principalmente a cirurgia, quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia.
- Justificativa, que ressalta os principais motivos que interferiram na escolha da pesquisa.
- Objetivos, que se traduzem na pesquisa direcionada para essas mulheres com câncer de mama atendidas em nossa cidade.
- Metodologia, considerações éticas, resultados, discussão e conclusão e referências bibliográficas.
- **Primeiro artigo de revisão:** Já publicado em dezembro de 2006 na Revista Fisiológica: *“Câncer de mama: Uma revisão histórica do tratamento cirúrgico e quimioterápico”*.

O **Segundo artigo original** foi encaminhado para publicação na Revista da Associação Médica Brasileira: *“Sobrevida de pacientes com câncer de mama não metastático submetidas à quimioterapia adjuvante”*, e encontra-se aguardando confirmação para publicação.

2. Revisão bibliográfica

2.1 – Epidemiologia

O câncer da mama é a neoplasia de maior incidência entre as mulheres, com aproximadamente um milhão de novos casos a cada ano no mundo, compreendendo 18% de todos os cânceres femininos (BRAY *et al.*, 2004; McPHERSON *et al.*, 2000) e o segundo mais comum, após o câncer de pulmão, em ambos os sexos (BRAY *et al.*, 2004; GUERRA *et al.*, 2005). Representa a principal causa de morte por neoplasias em mulheres (HORTOBAGYI *et al.*, 1995). Em homens, essa neoplasia constitui apenas menos de 1% dos casos novos, resultando em uma proporção mulher/homem de aproximadamente 100:1 (OSBORNE *et al.*, 1996).

As taxas de incidências mais altas do câncer de mama são verificadas na América do Norte, Ásia Oriental e Centro-sul e Europa Ocidental e Oriental, enquanto que na África, na América Central e nos países do terceiro mundo observa-se uma reduzida incidência (PARKIN *et al.*, 1997; IARC, Globocan, 2002). A América do Norte, constituída pelo Canadá e pelos Estados Unidos da América, ocupa o primeiro lugar em magnitude de incidência, com uma taxa padronizada de 99,40/100.000 mulheres. Os países com a menor taxa de incidência (10,10/100.000) estão localizados no continente africano (África central), onde se observa uma incidência padronizada de 16,5/100.000 habitantes (IARC, Globocan, 2002).

Considerando as estimativas de incidência e mortalidade, ajustada pela população mundial, verifica taxas de incidência elevadas em países economicamente desenvolvidos, demonstrados na tabela 2.1.

Tabela 2.1 – Estimativas de taxas ** brutas e padronizadas de incidência e mortalidade de câncer de mama feminina para regiões mundiais mais e menos desenvolvidas.

Países/Regiões	Incidência			Mortalidade			Prevalência	
	Casos	Tx bruta	Tx padr*	Óbitos	Tx bruta	Tx padr*	1-ano	5-anos
Mundial	1151298	37.4	37.4	410712	13.3	13.2	1060042	4406080
Regiões mais desenvolvidas	636128	103.7	67.8	189765	30.9	18.1	624311	2749763
Regiões menos desenvolvidas	514072	20.9	23.8	220648	9.0	10.3	435731	1656317

Fonte: Globocan, IARC, 2002.

* taxa padronizada segundo população mundial. ** por 100.000 mulheres

Observando as estimativas de incidência e mortalidade, ajustada pela população mundial, verifica-se que a América do Sul encontra-se em uma posição intermediária com taxa de incidência de 46,0/100.000 e taxa de mortalidade de 15,10/100.000. O Uruguai apresenta a maior taxa de incidência da América do Sul, com 83,10/100.000 habitantes, seguido pela Argentina. O Brasil se apresenta como o terceiro país em taxas de incidência (46,0/100.000) e taxa de mortalidade de 14,10/100.000 habitantes (IARC, Globocan, 2002).

O Brasil tem mais de 8,5 milhões de Km² de área e população de 169.799.170 milhões de habitantes no ano de 2000, sendo 83.576.015 (49,2%) homens e 86.223.155 (50,8%) mulheres. A população brasileira cresce mais lentamente desde a década de setenta, ocasionando um número cada vez maior de pessoas com idade mais avançada. O Brasil encontra-se dividido em cinco regiões distintas, com diferenças no que se refere aos aspectos físicos, econômicos e culturais (MINISTÉRIO DA SAÚDE/INCA - Mortalidade por câncer 1979-1999).

No Brasil, estima-se, para 2006, uma taxa de incidência de 52,00 por 100.000 mulheres (48.930 casos novos) e uma taxa de mortalidade de 10,4 por 100.000 mulheres (9335 óbitos), de acordo com dados do Ministério de Saúde. Na região Sudeste, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres, com um risco estimado de 71 casos por 100 mil. Este tipo de câncer também é o mais comum nas regiões Sul (60,0/100.000), Centro-Oeste (38,0/100.000) e Nordeste (27,0/100.000), excetuando-se os tumores de pele não melanomas. Na região Norte aparece como o segundo mais freqüente com um risco estimado de 15,0/100.000 mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE – Estimativa 2006).

As taxas de incidência de câncer de mama aumentam com a idade, alcançando seu pico na faixa etária dos 65 a 70 anos (YANCIK *et al.*, 1989). Mais da metade destes casos ocorre em países desenvolvidos e aproximadamente 60% dos diagnósticos novos e 70% das mortes relacionadas com esta doença ocorrem na população idosa, definida como indivíduos com 65 anos de idade ou mais. Como consequência do aumento da expectativa de vida em países industrializados e com aumento da incidência de câncer nesta população, ocorrerá uma expansão de casos de câncer de mama na população idosa. No entanto, existe uma subestimação desta população em ensaios clínicos (HUTCHINS *et al.*, 1999). Cerca de somente 25% dos participantes de estudos clínicos estão na faixa etária dos 65 anos ou mais, enquanto que 63% dos casos de câncer são encontrados neste grupo (TRIMBLE *et al.*, 1994). Estes fatores dificultam a interpretação dos resultados dos estudos quando extrapolamos os achados para a população idosa. As barreiras para inclusão em ensaios clínicos incluem comorbidades, fatores socioeconômicos e psicológicos.

Existem grandes diferenças internacionais com relação à incidência do câncer de mama, sobretudo quando se observam populações que migram de países com baixa incidência para países com alta incidência, indicando que existam causas ambientais que podem ser potencialmente evitadas. Nas mulheres orientais que migraram para os Estados Unidos da América, por exemplo, a incidência aumentou entre seis a sete vezes nas gerações sucessivas, chegando a atingir o nível de mulheres brancas americanas (ZIEGLER *et al.*, 1993).

Nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade tem declinado entre as mulheres com menos de 50 anos: em 1973, a mortalidade encontrada foi de 7,0/100.000 mulheres e, em 1988, foi de 6,2/100.000 mulheres, sendo este declínio atribuído aos avanços da terapia adjuvante e à utilização da mamografia (KESSLER, 1992). Entretanto esta redução não é observada de forma uniforme. Quando se analisa a taxa de mortalidade com base na cor da pele, observa-se, de forma clara, um incremento dessa taxa para as mulheres negras, em contrapartida a um declínio, mais acentuado, nas mulheres da cor da pele branca (CANTO *et al.*, 2001).

A magnitude da mortalidade por câncer de mama, doenças cardiovasculares e causas externas apresentam um aumento quando comparadas com a redução proporcional de óbitos por doenças infecciosas e parasitárias (KOIFMAN, 1995). As maiores taxas de mortalidade brutas e ajustadas pelas populações mundial e brasileira, por câncer de mama, são observados nas regiões sudeste e sul do Brasil, enquanto as menores taxas brutas são verificadas nas regiões Norte e Centro-Oeste (Amapá (1,21/100.000),

Maranhão (1,58/100.000) e Tocantins (2,04/100.000)) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, Mortalidade por câncer 1979-1999), conforme descrito na tabela 2.2.

Tabela 2.2 – Taxa de mortalidade por câncer de mama, brutas e ajustadas pelas populações mundial e brasileira, por 100.000 mulheres entre 1995 e 1999.

Estados	Taxa bruta	Classificação	Taxa padronizada	
			Pop mundial (1)	Pop brasileira (2)
Rio de Janeiro	18,36	1º	17,51	13,99
R. G. do Sul	15,92	2º	15,48	12,40
São Paulo	14,05	3º	15,63	12,46
Paraná	9,34	4º	11,40	9,17
Santa Catarina	9,30	5º	11,15	9,01

(1) População padrão mundial modificada por Doll *et al* (1966)

(2) População padrão brasileira – Recontagem populacional 1996 – IBGE

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, Mortalidade por câncer 1979-1999.

Nos últimos anos, vários Registros de Tumores tornaram disponíveis os dados de sobrevida com base na população. Estes estudos forneceram informações importantes sobre o universo do número de casos novos, que surgiram em uma determinada área, avaliando as condições socioeconômicas, a idade, distância do local de tratamento, estado geral de saúde.

Os estudos *European Concerted Action on Survival and Care of Cancer Patients* - Eurocare, que analisaram mais de 100.000 mulheres com câncer de mama, em 17 países europeus, evidenciaram uma sobrevida cinco anos depois do diagnóstico de 66% para os casos diagnosticados no período de 1978 a 1980, de 72% para os casos diagnosticados nos anos de 1987-1989 (BERRINO, F. *et*

al., 1995, 1998; MICHELI *et al.*, 1997; SANT *et al.*, 1998) e de 77% no período entre 1990 a 1994 (SANT *et al.*, 2003).

Pesquisa conduzida com cerca de 1560 casos de mulheres portadoras de câncer de mama, proveniente de sete registros de câncer da França, demonstrou uma sobrevida melhor naquelas mulheres na faixa etária de 40 a 54 anos, em relação a mulheres com câncer de mama diagnosticados em idades mais precoces (GROSCLAUDE *et al.* 2001).

Outro estudo de sobrevida italiano denominado Itacare conduzido com mais de 13.000 casos de neoplasia mama, recenseados no Registro de Tumores italianos evidenciou que, durante a década de 70, o prognóstico do câncer de mama foi progressivamente melhorando (GATTA *et al.*, 1997; VERCELLI, *et al.*, 1997).

Existe uma associação entre a sobrevida dos pacientes com câncer e as condições sócio-econômicas da população (SANT *et al.*, 1998). Uma avaliação realizada a partir dos dados dos estudos Eurocare e Itacare demonstrou como a sobrevida dos tumores da mama encontra-se associada aos níveis dos investimentos em saúde, indicando que o caminho para diminuição das desigualdades na expectativa de vida dos pacientes oncológicos depende do aumento dos investimentos na saúde, de modo a atingir os padrões das áreas mais ricas da Europa (MICHELI *et al.*, 1997). A interpretação destes achados deve ser cuidadosa, pois podem refletir mudanças que, na realidade, não contribuem para um aumento real do tempo de vida dos pacientes (Bustamante-Teixeira *et al.*, 2002).

Na cidade do Rio de Janeiro, pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional do Câncer, no período entre maio de 1995 e julho de 1996, em

pós-operatório, foram recrutadas para fazerem parte de um estudo caso-controle. Tiveram a sobrevida de cinco anos e características tumorais analisadas. Verificou-se, nas mulheres estudadas, que a sobrevida geral de cinco anos foi de 75,0%, e para aquelas que apresentavam receptores hormonais positivos para estrogênio e ausência de comprometimento linfonodal, o melhor prognóstico (MENDONÇA *et al*, 2004). Devemos atribuir o fato de que o diagnóstico e o tratamento estabelecidos, em uma fase mais precoce, acarretam menor chance de comprometimento linfonodal.

Outro estudo brasileiro conduzido por Pereira (2001), no Hospital Ofir Loyola, referência para tratamento do câncer em Belém do Pará, analisou 305 mulheres com câncer de mama tratadas, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 1995, verificando sobrevida global de 61% em cinco anos de seguimento.

De Moraes *et al.* (2006), no Rio Grande do Sul analisou uma coorte retrospectiva de base hospitalar onde verificou sobrevida de 87,7% em cinco anos, no período de 1980 a 2000. Cabe ressaltar que neste estudo havia predominância dos estádios I e II (77,4%).

Outro estudo de base hospitalar conduzido em Salvador – Bahia, com 1555 mulheres (e 10 homens), entre janeiro de 1992 a dezembro de 2002, evidenciou sobrevida global de cinco anos de 83% (DE MORAES *et al*, 2005).

Essa diferença observada se deve ao fato de tratar-se de uma população selecionada, em sua maioria com plano privado de saúde, o que pode ter possibilitado maior acesso aos serviços de saúde e ao diagnóstico precoce.

2.2 – Prevenção (quimioprevenção)

Não existem medidas práticas específicas de prevenção primária do câncer de mama, aplicáveis à população. Não há um consenso de que a quimioprevenção possa ser recomendada às mulheres assintomáticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). No entanto, incluindo mulheres em subgrupos de maior risco, alguns procedimentos têm demonstrado benefícios estatisticamente significativos. Atualmente o interesse e a polêmica em relação à quimioprevenção são crescentes e definidos como uma tentativa de diminuir a incidência do câncer de mama por meio de intervenção medicamentosa.

Não há um limite claro de qual índice de risco é suficientemente elevado para a indicação de possíveis abordagens preventivas. Os diversos estudos realizados utilizam critérios absolutamente variáveis, que vão da idade da história familiar, do modelo de Gail à presença de mutações germinativas (GAIL et al, 1989; BENICHOU *et al*, 1996).

O uso profilático dos SERMs (*selective estrogen receptor modulators* – moduladores seletivos do receptor de estrógeno) determinaram vários estudos, e são divididos basicamente em dois grupos: A) Medicamentoso: tamoxifeno, raloxifeno, inibidores de aromatase (anastrozol, letrozol, examestano); B) cirúrgico: adenomastectomia e salpingo-ooforectomia profilática.

O NSABP P-1 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) é o maior estudo clínico randomizado, duplo-cego, que avaliou a eficácia do tamoxifeno 20 mg/dia (versus placebo) na prevenção do câncer de mama. O objetivo principal do estudo foi determinar se cinco anos de tratamento com o tamoxifen reduziria a incidência de neoplasias de mama invasivo em mulheres que com alto risco de desenvolver esta doença. Os resultados iniciais revelaram

que o uso do tamoxifeno foi associado a uma redução de 45% na incidência de câncer de mama (FISHER *et al.*, 1998).

O estudo ATAC (*Arimidex, tamoxifen alone or in combination*) chamou a atenção para os benefícios expressivos na prevenção do câncer de mama contra lateral. O estudo não foi direcionado para a prevenção em mulheres sem neoplasia, portanto novos estudos estão em andamento, com esta finalidade (ATAC, 2002).

A adenomastectomia profilática foi utilizada em um estudo desenvolvido pela *Mayo Clinic* em pacientes com história familiar significativa e com mutações do BRCA1, reduzindo o risco de câncer de mama (SCHRAG, 1997).

Na experiência do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de Nova York , foram avaliadas 259 mulheres com mais de 35 anos de idade e mutação do BRCA1 ou BRCA2 ou ambas. Cento e uma pacientes optaram pela salpingo-ooforectomia profilática (SOP), três a quatro meses após a realização do teste genético. Após seguimento mediano de 22,6 meses, três neoplasias de mama e uma de peritônio foram diagnosticadas nas pacientes submetidas à SOP, comparadas a oito neoplasias de mama, quatro de ovário e uma de peritônio, encontradas nas pacientes submetidas apenas acompanhamento (OFFIT, 2002).

2.3 - Rastreamento

Defini-se rastreamento como o exame feito em pessoas assintomáticas, objetivando identificar aquelas que possam apresentar a doença em fase inicial, quando uma intervenção inicial pode acarretar um grande benefício (MINISTÉRIO DA SAÚDE/ INCA, 2004¹). A prevenção secundária (detecção precoce do tumor) se traduz como estratégia comprovada para reduzir a mortalidade do câncer de

mama. Existem basicamente três métodos disponíveis: exame clínico, o auto-exame das mamas e o exame de mamografia. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) recomenda exames para o rastreamento de acordo com as faixas etárias, identificadas na tabela 2.3..

Tabela 2.3: Recomendação do INCA, para rastreamento de Câncer de Mama.

Idade	Exame clínico da mama	Mamografia
Acima de 35 anos (alto risco)	Anual	Anual
40 a 49 anos	Anual	Se houver necessidade, e tiver acesso ao serviço.
50 anos e mais	Anual	Anual (intervalo máximo de dois anos)

Fonte: Ministério da Saúde – Controle do Câncer de mama: Documento de Consenso, 2004.

O rastreamento para as mulheres com 40 anos ou mais, através do exame clínico, deverá ser realizado anualmente. Para as mulheres entre 50 a 69 anos, a mamografia deverá ser realizada a cada um ou dois anos. O exame clínico e a mamografia anual para as mulheres a partir dos 35 anos, deverá ser indicado apenas para àquelas pertencentes a grupos populacionais com risco elevado de desenvolver câncer de mama. Deve-se ressaltar que o auto-exame das mamas realizado pela própria mulher não substitui o exame clínico do profissional de saúde treinado para esta atividade. Ações de educação em saúde devem ser desenvolvidas para que possibilitem um conhecimento do corpo, incluindo o exame das mamas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004¹).

2.4 - Métodos de diagnóstico

O estudo de imagens das mamas como qualquer outra intervenção médica, deve ser visto dentro do contexto do objetivo final do tratamento da paciente, devendo-se tentar determinar o diagnóstico preciso utilizando a menor intervenção possível.

A mamografia representa o mais importante método diagnóstico, por imagem, da patologia mamária, com comprovada maior capacidade de identificar nódulos mamários pequenos em sua fase pré-clínica, freqüentemente abaixo de um cm de diâmetro, muitas vezes traduzidos por microcalcificações, que poderão representar o diagnóstico precoce do câncer de mama (FRIEDRICH *et al*, 1997). Com o incremento do rastreamento mamográfico, o carcinoma *in situ* está sendo diagnosticado com maior freqüência, uma vez que as manifestações iniciais não são, na maioria das vezes, evidenciadas pelo exame físico e, dessa forma, oportunizando um tratamento de menor agressividade com melhor prognóstico para as pacientes (FAVERJY *et al*, 1994), enquanto a mamografia diagnóstica é utilizada para avaliação de mulheres sintomáticas (nódulos, descarga papilar, etc.).

O American College of Radiology publicou, em 1993, um léxico intitulado Breast Imaging Reporting and Data System – BI-RADS, com intenção de padronizar os termos usados em interpretações de mamografias, tornando os laudos mais objetivos e facilitando o controle dos resultados, dividindo os achados mamográficos em seis classes (de zero a cinco). Essa classificação tem sido adotada no Brasil, com recomendação do Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) e Sociedade Brasileira de Mastologia.

Em pacientes com câncer de mama verificou-se mamografias positivas numa faixa de 89% para mulheres entre 40 e 49 anos de idade, 93% para aquelas entre 50 e 59 anos de idade e 94,5% para aquelas entre 60 e 69 anos (SMART et al, 1993), caracterizando-se como uma ferramenta de diagnóstico relativamente mais sensível e específico à medida que as mulheres avançam na idade, em parte devido à redução gradual da densidade do tecido mamário (LEITCH *et al.*, 1997).

Depois da mamografia, a ultra-sonografia (USG) constitui-se o segundo método de imagem mais utilizado para o diagnóstico das alterações mamárias. Kolb *et al.*, (1998) avaliaram o potencial do ultra-som para o rastreamento de pequenos cânceres de mama ocultos na mamografia, em pacientes com tecido mamário denso e constataram que, grande número dessas lesões, quando ressecadas, era benigna, confirmadas com biópsias. De acordo com as diretrizes propostas pela IBUS (*International Breast Ultrasound School*), as principais indicações do exame ultra-sonográfico são:

1. Caracterização de massas impossibilitadas de avaliação mamográfica satisfatória;
2. Caracterização de massas palpáveis;
3. Diagnóstico de cistos;
4. Orientação para biópsias percutâneas.

A Ressonância nuclear magnética (RNM) é o exame que apresenta maior sensibilidade na propedêutica diagnóstica, porém é significativamente mais cara e com baixo grau de especificidade e, deve ser indicado apenas em casos selecionados. Seguem-se as recomendações para a realização deste exame (FISHER *et al*, 2005):

1. Avaliação da extensão tumoral na mama e exclusão de multicentricidade na mama acometida ou na mama contra lateral;
2. Avaliação após cirurgia conservadora e radioterapia;
3. Avaliação da mama após implante de silicone;
4. Avaliação de problemas cirúrgicos ocorridos logo após o procedimento cirúrgico;
5. Monitorização de quimioterapia neo-adjuvante;
6. Localização do tumor primário quando há suspeita de tumor oculto.

Vários estudos estão em andamento nos EUA, Canadá, Holanda, Alemanha e Inglaterra, avaliando a RNM como método de rastreamento e vigilância em mulheres caracterizadas como alto risco pela história familiar ou testes genéticos (HARMS, 1999).

A utilização do PET (Positron Emission Tomography) no carcinoma de mama pode permitir um melhor estadiamento pré-operatório (BOMBARDIERI *et al.*, 1997). É certamente um exame de exclusão no rastreamento dos tumores da mama bem como no diagnóstico de lesões iniciais, principalmente em situações específicas, tais como: mulheres com mamas densas, nas portadoras de próteses mal avaliáveis pela mamografia e em análise das pacientes assintomáticas com microcalcificações e opacidades (RIGO *et al.*, 1996).

Após a detecção de lesão suspeita, seja pelo exame clínico, seja pela mamografia, torna-se necessária à realização de métodos diagnósticos complementares que definam a natureza da lesão.

Quando a paciente apresenta um nódulo definido, freqüentemente ele pode ser diagnosticado com maior eficiência e a menores custos através da aspiração com agulha, especialmente se for um cisto. Caso o nódulo seja sólido,

pode se obter uma amostra com uma punção aspirativa por agulha fina (PAAF), para análise citopatológica ou através de “*core-biopsy*” ou PAG (biópsia com agulha grossa) que obtém fragmentos para estudo histopatológico. O PAAF, quando realizado por um profissional experiente tem sensibilidade de 98% e especificidade de 97% (LJUNG *et al*, 2000).

Mais recentemente, encontra-se disponível uma técnica de biópsia percutânea intitulada mamotomia semelhante a *core biopsy*, entretanto utiliza um sistema a vácuo, que permite obter fragmentos maiores e é inserida na mama apenas uma única vez, permitindo a retirada completa de lesões de até 20 mm, embora deva ser considerado um procedimento diagnóstico e não terapêutico (BECK *et al*, 2000).

Sob orientação estereotática, que é um método utilizado para abordagem de lesões não palpáveis descobertas pela mamografia, permitindo a execução de punção biópsia-citológica ou biópsia de fragmento (*core biopsy*) para estudo histológico ou marcação pré-cirúrgica.

Havendo indisponibilidade para a realização dos exames de imagem, que são necessários para a utilização do PAG, deverá ser realizada a biópsia cirúrgica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004¹).

Diversas técnicas para marcação pré-operatória estão disponíveis. O fio-guia metálico é o mais utilizado, embora o ROLL (*Radioguided Occult Lesion Localization*), biópsia radioguiada, seja, quando disponível, um procedimento que oferece inúmeras vantagens sobre os métodos convencionais (GENNARI *et al.*, 2000; BARROS *et al.*, 2002).

2.5 - Fatores prognósticos

Múltiplos fatores estão envolvidos na patogênese desta doença (HUANG *et al.*, 1997). Esses fatores prognósticos podem ser agregados em quatro grupos. Na primeira geração se agrupam os fatores denominados anatômicos, que são: tamanho do tumor, comprometimento de linfonodos, subtipos histológicos, idade, sexo, etc.

Na segunda geração destacam-se as características patológicas quantitativas (grau histológico, necrose tumoral, ploidia, índice mitótico, etc.) e resposta endócrina (receptores hormonais de estrogênio e progesterona).

Na terceira geração são incluídos os fatores moleculares reguladores do crescimento, tais como os amplificadores de oncogens (neu/C-erbB-2 e myc) e supressores (p53 e nm23), as proteases (catepsina D) e outros (fator de crescimento do hepatócito, glicoproteína LA.135).

Por último, são incluídos os fatores de quarta geração, que são preditores de metástases para vários órgãos (micrometástases em medula óssea, polimorfismo de L-myc, Vimentin) (ABREU, KOIFMAN, 2002). Os fatores prognósticos considerados como de terceira e quarta geração ainda estão em fase experimental e são considerados como promessas futuras, visto que, ainda necessitamos desenvolver marcadores prognósticos definitivos para o câncer de mama.

Existem três fatores prognósticos principais relacionados ao câncer de mama: o tamanho do tumor, o número de linfonodos envolvidos e a presença de metástases à distância (ROSEN *et al.*, 1993).

A avaliação dos receptores hormonais, a superexpressão do receptor de Cerb-B2 e as mutações no oncogene p53 se configuram em fatores prognósticos auxiliares no processo de avaliação de cada paciente (RAVDIN e CHAMNESS, 1995).

Mulheres com risco de câncer familiar elevado, especialmente com mutações de BRCA1 (cromossoma 17q21) e BRCA2 (cromossoma 13q12-13), devem ser advertidas quanto ao início do rastreamento mamográfico a partir dos 25 anos, ou cinco anos antes da idade em que o primeiro membro da família possuía, quando desenvolveu a neoplasia de mama (ABRAHAM e ZUJEWSKI, 2002).

Atividade física moderada, dieta rica em frutas e verduras, primeira gestação antes dos 30 anos de idade, menarca tardia e menopausa precoce são alguns fatores considerados de proteção (ROSNER *et al.*, 1994; THUNE *et al.*, 1997).

2.6 – Aspectos Patológicos

Cabe ressaltar a importância da definição dos aspectos histopatológicos bem como saber reunir e avaliar todas as informações adicionais que caracterizam valores prognósticos e preditivos.

A classificação histopatológica dos carcinomas de mama está classicamente subdividida em neoplasia do tipo ductal e do tipo lobular (*in situ* ou infiltrante). Do ponto de vista epidemiológico, o subtipo histológico carcinoma ductal infiltrante corresponde a, aproximadamente, 75% dos casos (HARRIS *et*

al., 1992), seguido do subtipo lobular, que representa entre 10 a 14% dos carcinomas infiltrantes de mama.

O carcinoma medular representa entre 5 a 7% das neoplasias de mama, mais prevalente entre as mulheres mais jovens (menos de 35 anos), que macroscopicamente se manifesta como um nódulo bem circunscrito e denso, que em uma mulher jovem pode sugerir um fibroadenoma (RIDOLFI *et al.*, 1977).

O carcinoma mucinoso se caracteriza pela presença de grande quantidade de muco extracelular e constitui cerca de 2% dos carcinomas de mama com maior prevalência nas mulheres mais idosas. Tem prognóstico melhor em relação ao carcinoma ductal infiltrante, observado em poucos casos existentes, por se tratar de uma neoplasia rara (ROSEN e OBERMAN, 1993).

Dentre outras neoplasias raras destaca-se o carcinoma papilífero (1 a 2%), que ocorre mais freqüentemente nas mulheres idosas, com idade compreendida entre 63 e 67 anos (SHAEFER, *et al.*, 1984).

Os carcinomas tubulares puros de mama são bastante raros (COOPER *et al.*, 1978) incidindo em mulheres jovens, abaixo de 44 anos.

O grau e o tipo histológico do tumor são parâmetros prognósticos da maior importância, após o estadiamento da neoplasia. Na avaliação do grau, que pode ser feita para todos os tipos de carcinoma infiltrante de mama, concorrem três elementos: formação de túbulos, atipia nuclear e número de mitoses, que podem ser avaliados de modo quantitativo, permitindo assim a formulação do grau da neoplasia (ELSTON e ELLIS, 1991, 1993).

Os carcinomas tubulares, cribiformes, mucinosos, lobulares puros e os tumores mistos de baixo grau são caracterizados por um prognóstico excelente quando identificados em estágio inicial; geralmente evoluem com longo intervalo

livre de doença e tem uma probabilidade de recidiva a distância muito reduzida. Ao contrário, os carcinomas ductais infiltrantes têm um prognóstico mais reservado, estreitamente relacionado com as dimensões da neoplasia e com o comprometimento linfonodal (PAGE *et al.*, 1998).

A presença de êmbolos neoplásicos nos vasos linfáticos ou sanguíneos situados na periferia do tumor é estreitamente correlacionada à presença de metástases para os linfonodos (ROSEN *et al.*, 1981).

Existem dois parâmetros preditivos de recidiva local da neoplasia tratada com cirurgia conservadora e radioterapia que são: a presença de extenso componente intraductal e a avaliação das margens de ressecção cirúrgica (CONNOLLY *et al.*, 1998).

Compreende-se por extenso componente intraductal o carcinoma intraductal que ocupa ao menos 25% de toda a área neoplásica e que se estende além do componente infiltrante. Essa condição é responsável por um aumento de duas a cinco vezes para o risco de recidiva local nos cinco primeiros anos após a cirurgia (CONNOLLY *et al.*, 1998). Ainda mais importante é a avaliação histológica do estado das margens de ressecção. Existe maior probabilidade de desenvolver recidivas locais após cirurgias conservadoras seguidas de radioterapia naquelas pacientes onde se identificou margens positivas. Enfim, o risco de recidiva é ainda maior nos casos que demonstram tanto o acometimento das margens como um extenso componente intraductal.

2.7 – Estadiamento

O estadiamento representa um importante instrumento de avaliação do prognóstico em mulheres com câncer de mama, considerando, em conjunto, as

características anátomo-patológicas do tumor primário, o comprometimento linfonodal regional e as metástases à distância (NCI - NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2004). Para a definição da localização anatômica dispomos de duas classificações, segundo regras do Sistema TNM (T: tamanho de tumor; N: número de linfonodos comprometidos e M: disseminação da doença para outros órgãos), a saber:

a) Classificação clínica (pré-tratamento), designada cTNM, que é definida com base no exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia, cirurgia e outros exames relevantes.

b) Classificação patológica (pós-cirúrgica), definida como pTNM, que tem por base as evidências pré-tratamento adicionadas ou modificadas pelos achados conseguidos através da cirurgia e da histopatologia (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (UICC) – TNM, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004²).

No Brasil, no momento do diagnóstico, predomina o estágio III, sendo que recentemente tem sido observados uma diminuição de casos do estágio IV e um aumento daqueles do estágio II (MINISTÉRIO DA SAÚDE - Registros Hospitalares de Câncer, 1998).

2.8 – Tratamento

A. Cirurgia:

O tratamento do câncer de mama, até meados da década de 70, era considerado como de domínio do cirurgião. Foi William Halsted, em 1894, que descreveu a técnica da mastectomia radical, mais tarde conhecida como mastectomia radical clássica ou operação de Halsted, que consistia na ablação

da mama, dos dois músculos peitorais e do conteúdo axilar, em monobloco, através de uma incisão vertical (HALSTED, 1894).

Novas idéias surgiram, entretanto em direção oposta, considerando o procedimento de Halsted insuficientemente radical. Foi Richard Handley em Londres, quem indicou a ampliação da cirurgia com a retirada dos linfonodos retroesternais (HANDLEY e THACKRAY, 1954). Outros cirurgiões, quase na mesma época, em Paris, Milão e em Roma se dedicaram em estudar esta técnica, e demonstraram que havia risco de 25% dos casos, de deixar metástases em linfonodos da cadeia linfática mamária interna, quando se praticava a mastectomia clássica (MARGOTTINI e BUCALOSSI, 1949; GIACOMELLI e VERONESI, 1952; REDON e LACOUR, 1955). Então, Urban, em 1956, descreveu procedimento que envolvia, além da mastectomia clássica de Halsted, a extensão do esvaziamento linfonodal para as cadeias linfáticas da mamária interna, conhecida como mastectomia radical ampliada (URBAN, 1956).

Essas técnicas cirúrgicas começaram, então, a serem substituídas por mastectomias radicais modificadas, que, até hoje, são as opções cirúrgicas utilizadas no tratamento do câncer de mama. Há dois tipos de mastectomias radicais modificadas: a de Pattey-Dyson, que preserva o músculo grande peitoral e a de Madden-Auchinclos, que difere por preservar os dois músculos peitorais (grande e pequeno peitoral) (TURNER *et al*, 1983).

Com a publicação do estudo clássico de Veronesi, consagrou-se o tratamento conservador para o câncer de mama, composto, basicamente, pela tríade: ressecção tumoral ampla (quadrantectomia ou setorectomia), linfadenectomia axilar e posterior radioterapia (VERONESI *et al*, 1986). Essa corrente conservadora surgiu graças à conjugação de três fatores:

1. Com o melhor entendimento da história natural da doença e do conceito de disseminação loco-regional, definiu-se o câncer de mama como uma doença sistêmica desde o seu início;
2. A maior conscientização das mulheres, que passaram a questionar a cirurgia radical e discutir outras opções terapêuticas, menos agressivas, minimizando muitos problemas físicos, psicológicos e sociais relacionados com o tratamento do câncer de mama, além da recuperação da função sexual (GANZ *et al*, 1996);
3. A difusão da mamografia, identificando tumores menores, passíveis de cirurgias mais econômicas (NYSTROM *et al*, 2002).

Nas últimas duas décadas observa-se um declínio considerável quanto à agressividade do tratamento cirúrgico em pacientes portadoras de câncer de mama, havendo uma tendência a cirurgias cada vez mais conservadoras, sem comprometer o controle loco-regional e sobrevida dos pacientes (FISHER *et al*, 1970).

Os tumores pequenos apresentam uma chance mínima de comprometimento da axila (BEVILACQUA *et al*, 2002; HELLMAN e HARRIS, 2002). Nesses casos, fica difícil justificar a agressividade de uma dissecação linfonodal axilar clássica, visto que a probabilidade de infiltração tumoral é muito baixa.

Atualmente, a indicação da biópsia do linfonodo sentinela adiciona uma nova estratégia de tratamento das pacientes portadoras de câncer de mama em estágio precoce (tumores “in situ”, tumores classificados como T1 e T2 com base no sistema de estadiamento TNM) (BONNEMA e VAN DE VELDE, 2002; KOIZUMI *et al*, 2002). O conceito de linfonodo sentinela é a identificação do linfonodo inicial de drenagem do tumor e sua posterior ressecção, sendo

localizado através do mapeamento linfático local. A análise deste linfonodo pode prever o acometimento da cadeia linfática (BONNEMA e VAN DE VELDE, 2002).

Convencionalmente, as pacientes são submetidas à cirurgia (conservadora ou radical) seguida por terapias adjuvantes, que incluem quimioterapia, irradiação e hormonioterapia. Foi, nas últimas décadas, que o conceito de equipe multidisciplinar passou a ser incorporado no seu manejo, agregando, além da equipe cirúrgica, o patologista, o radiologista, o radioterapeuta, o oncologista clínico e a equipe de reabilitação e suporte, que integram o tratamento atual das doenças malignas da mama.

B. Quimioterapia:

B.1: Adjuvante:

Definimos quimioterapia adjuvante àquela que se segue à cirurgia curativa, tendo o objetivo de esterilizar células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de metástases à distância (MINISTÉRIO DA SAÚDE – Quimioterapia, 1993). Os primeiros conhecimentos quanto à quimioterapia e a hormonioterapia para a neoplasia de mama são oriundos dos resultados alcançados com o tratamento da doença avançada e metastática.

As análises da utilização da monoquimioterapia adjuvante para tratamento das neoplasias de mama, iniciaram no *National Surgical Adjuvant and Bowel Project* (NSABP), em 1958. Para o controle adicional do câncer de mama, com a utilização de uma única droga, foi observado índice de respostas diferentes, a saber: 5-Fluorouracil de 30%, ciclofosfamida com 25% a 30% e Metotrexate um pouco mais que 30%.

Nos anos 60, quando se compreendeu que a neoplasia de mama não era uma doença loco-regional, estudos como o de Fisher e colaboradores mudaram o paradigma da doença e os conceitos de sua terapêutica, sendo a ooforectomia o primeiro tratamento sistêmico descrito para o controle do câncer de mama avançado (FISHER *et al.*, 1968).

No início dos anos 80, Bonnadonna, no *Journal Clinical Oncology* (1983) demonstra que os benefícios com seis ciclos de “CMF” são iguais quando comparados com 12 ciclos e em 1985, publica os resultados da adjuvância com “CMF” na *Breast Cancer Research Treatment*, com acompanhamento de cinco anos (TANCINI *et al.*, 1983).

Desde 1970, estudos randomizados têm sido desenvolvidos para responder questões fundamentais referentes à terapêutica adjuvante. Nesta época sua indicação era restrita as pacientes com linfonodos positivos. Vários estudos foram desenvolvidos e publicados, a partir de 1980, estendendo a indicação de quimioterapia adjuvante para as pacientes com câncer de mama sem comprometimento linfonodal (FISHER, REDMOND, DIMITROV, 1989; MANSOUR, GRAY, SHATILA, 1989, 1998).

Dois grandes estudos tiveram uma grande repercussão no tratamento e cuidado das mulheres com neoplasias de mama e foram bases para desenhos futuros. O NSABP B-05 comparou o uso do Melphalan ou L-PAM (*phenylamine mustard*) versus L-PAM e fluorouracil, em pacientes com linfonodos positivos. Houve incremento na sobrevida para o subgrupo com linfonodos positivos e na pré-menopausa (MUELLER e LESPERANCE, 1991). Ao mesmo tempo, Bonnadonna, em Milão avaliava 386 mulheres que receberam 12 meses de CMF (C: ciclofosfamida; M: metotrexate; F: fluorouracil) versus um braço controle sem

qualquer tratamento. Ambos os estudos demonstraram melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de doença.

A partir daí, vários estudos randomizados são publicados, evidenciando os benefícios da terapêutica adjuvante com quimioterapia. Esses estudos demonstraram que, nas pacientes pós-menopáusicas (> 50 anos), houve uma redução de morte em torno de 20%. A análise também consolidou a crença de que poliquimioterapia é melhor que monoquimioterapia e que um ano ou mais de tratamento não era melhor que seis meses. Nas pacientes pós-menopáusicas, após o tratamento poliquimioterápico, a adição da hormonioterapia com o Tamoxifeno trouxe melhores resultados e ganho na sobrevida (INGLE *et al*, 1990; NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT B-16, 1990).

O esquema CMF tornou-se rapidamente a indicação padrão-ouro para as pacientes com câncer de mama com linfonodos positivos, particularmente naquelas que eram pré-menopáusicas (BONADONNA *et al.*, 1995).

O conhecimento do sinergismo da antraciclina com a ciclofosfamida determinou e consolidou sua associação no tratamento do câncer de mama. O *Intergroup trial* (INT) alocou 2700 mulheres com câncer de mama sem comprometimento linfonodal e comparou seis ciclos de CMF com seis ciclos de CAF (C: ciclofosfamida; A: Doxorrubicina; F: fluorouracil). Este estudo comprovou um incremento na sobrevida no braço que continha doxorrubicina (HUTCHINS, GREEN, RAVDIN, 1998).

O *Milan Research Group* decide então, trocar a popular combinação com CMF para introduzir a doxorrubicina no programa de adjuvância. Comparados com esquema CMF, regimes contendo antracíclicos reduzem o risco anual de

recorrência em 12% e o risco anual de morte em 11%, sendo a redução absoluta de mortalidade em cinco anos, em torno de 2,7% (NAGYKALNAI, 2002).

Não restam mais dúvidas quanto ao benefício do tratamento quimioterápico adjuvante, na sobrevida e no o intervalo livre de doença, consolidada pelos resultados de meta-análises do *Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group* (EBCTCG), que foi criado em 1985, para organizar os dados dos resultados de inúmeros esquemas quimioterápicos utilizados, publicando a primeira meta-análise no *New England Journal of Medicine*, em 1988, com dados avaliados de mais de 28.000 mulheres, e em 1990 a segunda meta-análise com 40.000 mulheres com câncer de mama precoce, demonstrando melhora significativa na sobrevida em cinco anos.

Na década de 90, grandes estudos randomizados foram realizados para avaliar o potencial benefício da adição dos taxanos no tratamento do câncer de mama e os resultados começaram a ser apresentado recentemente, confirmando essa hipótese, a saber: 1) CALGB 9344: (*Cancer and Leukemia Group B*) (HENDERSON, 2003); 2) CALGB 9741 (CITRON, 2003); 3) NSABP-B28 (MAMOUNAS *et al*, 2005) e 4) BCIRG 001 (*Breast Cancer International Research Group*) (MARTIN, 2005).

Algumas questões ainda precisam ser respondidas no que se refere ao melhor taxano a ser utilizado. Existem outros estudos em andamento (ECOG – EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP, 1199) que avaliam o esquema “AC” seguido de paclitaxel semanal ou a cada três semanas comparando com o mesmo esquema utilizando docetaxel.

Desde a década de 1980, os pesquisadores têm estudado a importância da superexpressão do HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*). O

oncogene HER-2/neu, presente no cromossoma 17q, codifica um receptor tirosina quinase transmembrana, membro da família de receptores HER do fator de crescimento epidermal.

Essa família de receptores está envolvida na inter-relação célula-célula/célula-estroma por meio de um sinal de transdução. A propagação deste sinal resulta na alteração dos processos de proliferação, sobrevivência, motilidade e aderência celular. Desta forma, podemos dizer que a proteína HER-2 é o receptor 2 do fator de crescimento epidermal humano (EGFR) que atua no mecanismo de controle da multiplicação celular, também conhecido como c-erbB-2, erbB-2, HER-2/neu ou simplesmente neu (SMITH, 2001).

O estudo pioneiro de Slamon e col. (1987), confirmou que a amplificação HER-2 constituía um fator prognóstico de sobrevivência global e sobrevivência livre de doença em pacientes com neoplasias de mama com comprometimento linfonodal. A superexpressão do HER-2 está associada a um pior prognóstico, doença com evolução mais agressiva, menor sobrevivência global e livre de doença, com aumento no risco de recaída precoce (JOHNSON-THOMPSON e GUTHRIE, 2000). A informação sobre a superexpressão do HER-2 é essencial para inclusão de pacientes com câncer de mama metastático em regime de imunoterapia com o trastuzumab, anticorpo monoclonal humanizado altamente específico para o receptor HER-2.

Essa modalidade de tratamento só terá chance de resposta se o HER-2 for avaliado corretamente no tecido com carcinoma mamário e a superexpressão da proteína do HER-2 ou com amplificação gênica (número aumentado de cópias do oncogene HER-2) conferindo as pacientes maiores chances de benefício com o trastuzumab, disponível no Brasil sob a marca Herceptin®.

Configura-se assim, uma arma biológica alvo-dirigida (DOWSETT *et al*, 2000). O trastuzumab tem indicação ampla para o tratamento do câncer de mama avançado com superexpressão HER-2 (PEGRAM *et al*, 2004).

Alguns estudos em andamento (HERA trial – Herceptin Adjuvant Trial, NSABP-B31) ampliam sua indicação para a terapêutica adjuvante nos tumores iniciais, assim como na neo-adjuvância (PICCART-GEBHART *et al*, 2005; ROMOND *et al*, 2005).

B.2: Neo-adjuvante:

A expressão quimioterapia primária, também chamada de neo-adjuvante ou a quimioterapia realizada antes do tratamento locorregional (cirurgia) consiste na execução de procedimentos sistêmicos (quimioterapia ou hormonioterapia) em pacientes com câncer de mama localmente avançados. O tratamento com quimioterapia pré-operatória foi introduzido nos tumores loco-regional avançados, com a tentativa de torná-los operáveis (HORTOBAGYI *et al.*, 1988).

É importante enfatizar que o impacto na sobrevida da quimioterapia neo-adjuvante é o mesmo que o da adjuvante, conforme demonstrado no estudo randomizado NSABP B-18 (1997). A maioria dos esquemas de neo-adjuvância utilizam antracíclicos (doxorubicina, epirrubicina), sendo o número de ciclos variável, ainda não estabelecido na literatura. Essa modalidade de tratamento tem alguns objetivos específicos:

- Proporciona cirurgias conservadoras da mama, especialmente naquelas pacientes com tumores grandes ao diagnóstico;
- Respostas patológicas completas a terapêutica conferem melhor prognóstico em termos de sobrevida;

- Testar a quimio-sensibilidade da neoplasia *in vivo*;
- Propiciar investigações de novos agentes em decorrência do acesso fácil ao tumor.

Nos últimos anos, tem-se procurado identificar quais mulheres se beneficiam da quimioterapia e qual melhor regime de drogas, através de vários estudos randomizado em andamento.

C. Hormonioterapia:

O estrógeno é o principal hormônio envolvido no desenvolvimento e na progressão do câncer de mama hormônio-dependente. Por isso, a terapia endócrina no câncer de mama foi delineada para inibir a produção do estrógeno ou bloquear sua atividade no receptor de estrógeno (RE).

A primeira aplicação do tratamento hormonioterápico para controle dos tumores de mama deveu-se a George Beatson, que em 1895, realizou uma ooforectomia para alívio de dores ósseas provocadas pela progressão da doença. Ele baseou-se apenas na observação de que ovelhas castradas amamentavam por mais tempo. Naquela época, este método era utilizado pelos pastores, para mantê-las amamentando por mais tempo (BEATSON, 1896).

Desde a década de 1970, o tamoxifeno foi o tratamento endócrino padrão para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama sensível a hormônio. O tamoxifeno atua como antagonista dos receptores de estrogênio, reduzindo a atividade estrogênica por competirem com os mesmos receptores hormonais. Existem dados conclusivos que o tamoxifeno na dosagem de 20 mg/ dia por cinco anos aumenta significativamente tanto a sobrevida livre de doença quanto a

sobrevida global em pacientes acima de 70 anos de idade com tumores precoces e com receptores hormonais positivos (EBCTCG, 1998).

Nas mulheres portadoras de carcinoma ductal *in situ*, incluindo as pacientes com margens de amostra ressecadas, comprometidas por tumores, após nodulectomia seguida de tratamento radioterápico, a adição do tamoxifeno foi eficaz em reduzir a incidência do câncer de mama ipsilateral e contralateral durante cinco anos, sem afetar a sobrevida (FISHER *et al.*, 1999).

A preocupação com o controle da recidiva local e proteção da mama contralateral possibilitou o desenvolvimento de terapias endócrinas que desafiam o papel do tamoxifeno como terapia padrão ouro, tanto para o câncer inicial quanto para o avançado. Entre elas temos os inibidores de aromatasas, como o anastrozol (Arimidex®), que bloqueia a produção de estrógeno a partir de andrógenos.

Um grande estudo multinacional, randomizado, duplo cego de longa duração chamado ATAC (Arimidex®, Tamoxifen, alone or in combination), avaliou a eficácia do anastrozol e do tamoxifeno, ambos isolados e combinados, no tratamento adjuvante de 9.366 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial. As análises iniciais com acompanhamento de 33 e 47 meses, respectivamente, indicaram que o anastrozol possui eficácia em termos de sobrevida livre de doença, tempo até a recorrência e incidência de câncer de mama contralateral em comparação com o tamoxifeno (ATAC, 2002; ATAC, 2005). Uma análise foi realizada após acompanhamento mediano de 68 meses e confirmou o benefício do anastrozol no tratamento adjuvante inicial de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama com receptores hormonais positivos (ATAC, 2007).

O estudo MA.17 é um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, que recrutou 5.187 pacientes pós-menopausadas com câncer de mama. Empregou outro inibidor de aromatase não esteroideal denominado letrozol (Femara®), para ampliar o tratamento adjuvante. Foram randomizadas, após receber cinco anos de tamoxifeno, para receber por mais cinco anos letrozol diariamente ou placebo. Essas pacientes, após acompanhamento de 30 meses, tiveram um risco significativamente menor de recorrência global da doença, tanto local quanto metastática, em comparação com o grupo que recebeu placebo (GOSS *et al*, 2003).

Em 2004, o *Intergroup Exemestane Study* (IES) com 4.742 mulheres com câncer de mama, concluiu que a substituição da terapêutica adjuvante com tamoxifeno para exemestrano, após 2-3 anos, melhorou significativamente a sobrevida livre de doença quando comparados com o tratamento padrão de tamoxifeno por cinco anos (COOMBES *et al*, 2003).

O fulvestranto (Faslodex®) é um tipo de antagonista do receptor de estrógeno (RE) que, ao contrário do tamoxifeno, não possui atividade agonista do estrógeno, inibindo de modo competitivo a ligação do estradiol ao RE. O mecanismo de ação assegura que não vá ocorrer resistência cruzada entre o fulvestranto e outras terapias endócrinas. Em uma análise de dois estudos de fase III, o fulvestranto foi tão efetivo quanto o inibidor de aromatase de terceira geração (anastrozol) em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado resistente ao tamoxifeno (ROBERTSON *et al*, 2003).

O tratamento durante cinco anos com tamoxifeno não pode mais ser considerada a terapia endócrina adjuvante ótima para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial (WINER *et al*, 2005). Com o advento dos

inibidores de aromatases e suas indicações tanto como terapia adjuvante inicial quanto como seqüencial ao tamoxifeno deve ser considerado um marco no tratamento do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.

D. Radioterapia:

Na abordagem multidisciplinar do câncer de mama, a radioterapia se faz presente na maioria das vezes, desde os tumores não invasivos, tumores invasivos em estádios iniciais, tumores loco-regionais (T1 ou T2) com até três linfonodos comprometidos, doença loco-regional avançada e até a doença metastática (RECHT *et al*, 2001; MATTI, 2001).

Nesta gama de indicações, a radioterapia pode ter intenções curativas, buscando controle loco-regional e até aumento de sobrevida, ou paliativo, através do alívio dos sintomas e ganho na qualidade de vida.

De acordo com o NIH - National Institutes of Health Consensus Conference (2000), a radioterapia deve ser indicada para todas as pacientes com cirurgia conservadora e para as pacientes submetidas a mastectomia que preencham um dos seguintes critérios: a) tumor maior que cinco cm ou que invade pele ou músculo; b) mais que três linfonodos positivos; c) linfonodos com extravasamento capsular.

2.9 – Acompanhamento: Controle periódico após término de tratamento

Diversos estudos na literatura internacional têm comparado a eficácia dos diferentes métodos de acompanhamento de pacientes que realizaram tratamento

primário para câncer de mama, a fim de realizar diagnóstico precoce de recidiva local e/ou à distância.

Segundo o Documento de Consenso do controle do câncer de mama, as estratégias recomendadas para o rastreamento de recidiva do câncer de mama em pacientes previamente tratadas são: história, exame físico, auto-exame da mama e mamografia e exame ginecológico se a paciente estiver em uso do Tamoxifeno (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004¹).

Não fazem parte desta recomendação à avaliação por meio de: exames hematológicos, exames de imagem e dosagem de marcadores tumorais, como antígeno carcino-embrionário (CEA) e CA 15.3 (SMITH *et al.*, 1999). De acordo com alguns estudos, a maioria das recidivas foi detectada pelas próprias pacientes que apresentaram a queixa durante o intervalo do seguimento clínico (GRUNFELD *et al.*, 1996).

Assim sendo, a anamnese e o exame físico destacam-se como as estratégias mais sensíveis para o rastreamento de recidiva sistêmica em pacientes em seguimento, após tratamento primário de câncer de mama, contribuindo para uma avaliação criteriosa da real necessidade de realização periódica de exames dispendiosos, no seguimento pós-operatório de pacientes assintomáticas.

3. Justificativa e Relevância do Trabalho

Considerando a importância do câncer de mama no cenário da saúde pública nacional e mundial, além das controvérsias ainda existentes sobre o papel de seus fatores prognósticos e preditivos, tornam-se necessário ampliar os conhecimentos sobre a evolução dessa doença em nosso país, a fim de que possam ser estabelecidas políticas de saúde que propiciem abordagens terapêuticas adequadas.

Assim, o presente estudo justificou-se por representar a primeira análise de sobrevida aos cinco anos para mulheres com câncer de mama invasivo que receberam tratamento cirúrgico e quimioterapia adjuvante, no município de Juiz de Fora, Minas Gerais.

4. Objetivos

4.1 - Objetivo geral

Analisar a sobrevida de mulheres com câncer de mama invasivo que receberam tratamento cirúrgico e quimioterapia adjuvante, com doença diagnosticada no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2000, no município de Juiz de Fora, Minas Gerais.

4.2 - Objetivos específicos

- 1 Avaliar a sobrevida para câncer de mama aos cinco anos após o diagnóstico, em mulheres que receberam quimioterapia adjuvante, segundo características gerais (cor da pele, idade ao diagnóstico, estado (*status*) menopausal, tipo de cirurgia, tipo de esquema quimioterápico, associação com radioterapia e hormonioterapia) e características patológicas (tamanho tumoral, número de linfonodos isolados, comprometimento linfonodal, estadiamento clínico, tipo histológico e receptores hormonais).
- 2 Comparar a sobrevida específica na população de estudo, de acordo com variáveis relacionadas à assistência oferecida a estas mulheres.

5. Metodologia

5.1 - Descrição da área de estudo

Juiz de Fora é uma cidade com cerca de meio milhão de habitantes, sendo mais de 50% do sexo feminino (Departamento de Epidemiologia, Secretaria de Saúde, Saneamento e Desenvolvimento Ambiental de Juiz de Fora, 2006). Este município apresenta ampla infra-estrutura de assistência em oncologia, dispondo de serviços especializados em terapia oncológica, tanto no setor público (três serviços), quanto no setor privado (três serviços), sendo dois eminentemente oncológicos. Destaca-se como referência para cidades próximas no que se refere a este tipo de assistência à saúde.

5.2 - População de estudo

A população deste estudo é composta por uma coorte retrospectiva de base hospitalar formada por 428 mulheres com diagnóstico de câncer de mama invasivo efetuado durante o período de janeiro de 1998 a dezembro de 2000 e que foram submetidas a tratamento cirúrgico com intenção curativa, seguido de quimioterapia adjuvante.

5.3 Metodologia

5.3.1 Coleta dos dados e instrumentos

Esta pesquisa foi efetuada com de banco de dados do projeto “Estudo de sobrevida e fatores prognósticos para o câncer de mama em Juiz de Fora/ MG”, que se refere à tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde

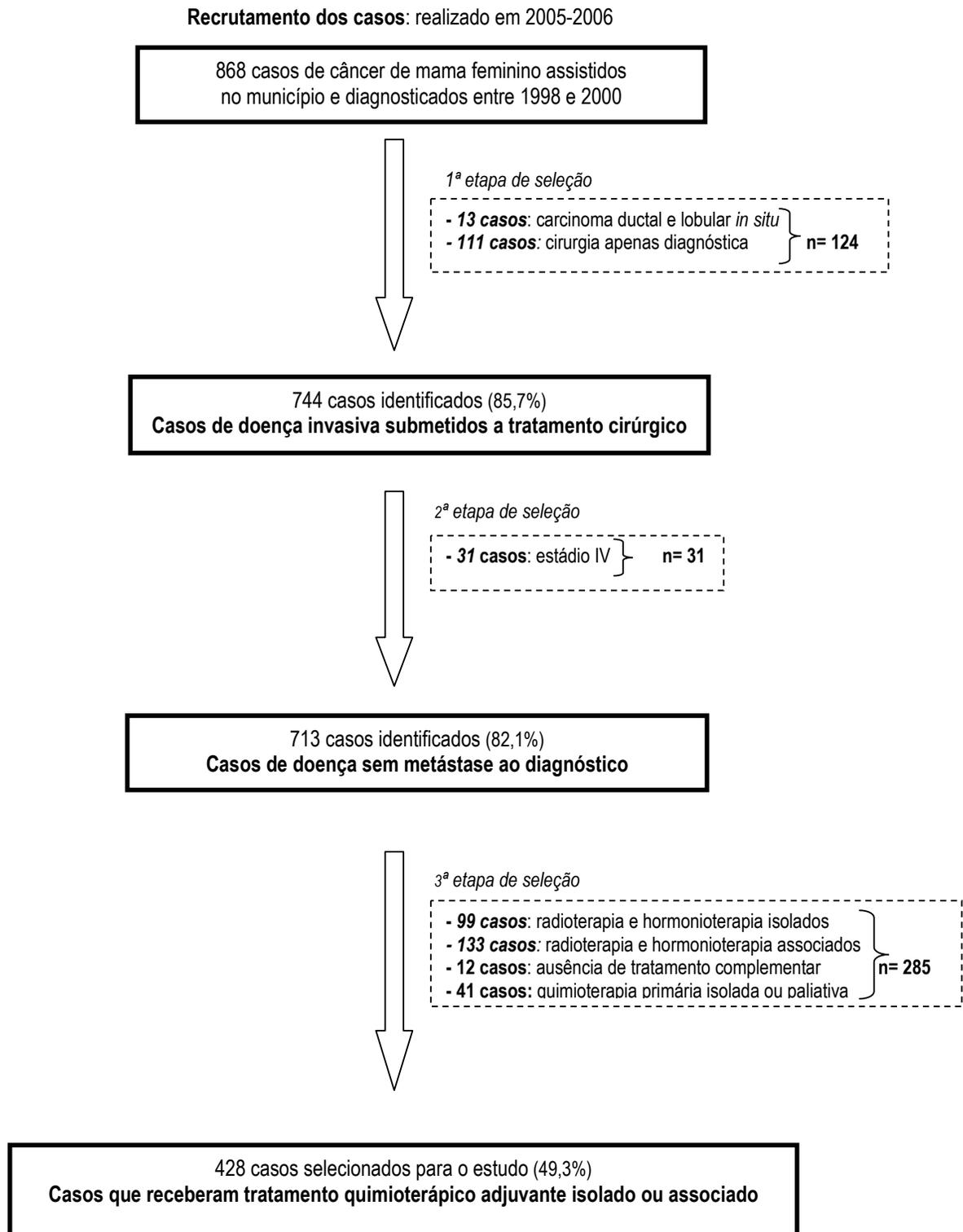
Coletiva do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ). Ressalte-se que a autora participou ativamente da coleta e montagem deste banco de dados.

A construção de tal banco baseou-se nas informações dos registros de todos os serviços de saúde que prestam atendimento em oncologia na referida cidade, por meio de busca ativa nos arquivos médicos, com a utilização de ficha de coleta padronizada (Anexo IV). A data limite do seguimento dos casos foi 31/12/2005, período que compreendeu cinco anos (60 meses) após a data de diagnóstico da última paciente incluída no estudo, sendo o acompanhamento efetuado através de retorno aos prontuários médicos, seguido de busca no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Para as pacientes com perda de seguimento, foi tentado contato telefônico e, posteriormente, consulta de situação cadastral no Cadastro de Pessoas Físicas (CPF) apenas para obtenção do estado vital.

Inicialmente, foram identificados 868 casos de câncer de mama feminino diagnosticados no período estabelecido para o estudo, os quais representaram todos os casos assistidos no município e diagnosticados entre 1998 e 2000. A Figura 5.1 ilustra o fluxograma de seleção para todas as pacientes que foram, inicialmente, recrutadas para o estudo.

Na primeira etapa, foram excluídos os casos de carcinoma ductal e lobular *in situ* e aqueles que receberam apenas cirurgia com a finalidade diagnóstica (n: 124). Identificamos 744 casos com doença invasiva e que foram submetidos a tratamento cirúrgico. A seguir, em uma segunda etapa, excluíram-se 31 casos com doença metastática ao diagnóstico.

Figura 5.1. Fluxograma de seleção das pacientes inseridas no estudo.



Após esta etapa restaram 713 casos (82,2%) com doença invasiva, submetidos ao tratamento cirúrgico e inicialmente distribuídos nos estádios I, II e III.

Passou-se, então, para a etapa de seleção das pacientes que receberam tratamento quimioterápico adjuvante isolado ou associado à radioterapia e à hormonioterapia. Neste momento, foram excluídos os casos que receberam apenas radioterapia ou hormonioterapia isolados (n=99 casos) ou associados (n=133 casos).

Finalmente, em função dos critérios de elegibilidade adotados para este estudo, foram excluídos os casos que receberam quimioterapia primária isolada (n=19), aqueles submetidos à quimioterapia paliativa em decorrência de doença metastática diagnosticada através dos exames de estadiamento, realizados somente após cirurgia (n=22), e a ausência de tratamento complementar (n=12), totalizando 440 pacientes.

A população deste estudo contou com 428 pacientes com câncer de mama invasivo, submetidas ao tratamento cirúrgico e quimioterapia adjuvante.

5.3.2 Variáveis do estudo

Para esta pesquisa foram analisadas as seguintes variáveis:

Características gerais:

- **Data do diagnóstico:** considerada a data de liberação do laudo citológico ou histopatológico.
- **Idade ao diagnóstico** (em anos): definida pela idade apresentada pela paciente na data do diagnóstico da doença – categorizada em: 25-39, 40-

49, 50-69 e maior ou igual a 70; e dicotomizada em: menor ou igual a 50, e maior que 50 - ponto de corte validado como marcador para estado (*status*) menopausal (ANDERSON *et al*, 2005).

- **Cor da pele:** branca e não branca.
- **Município de residência:** Juiz de Fora e outras cidades.
- **Estado vital:** paciente viva ou morta, sendo o óbito identificado se devido ao câncer de mama ou a outra causa. Nos casos de causa de óbito desconhecida em que a paciente experimentou recorrência da doença (local, regional ou à distância), ou apresentou novo câncer de mama primário subsequente, a morte foi atribuída ao câncer de mama.

Características do tumor:

- **Tamanho:** em centímetros, sendo considerada preferencialmente a medida informada no laudo anátomo-patológico e, na ausência deste, aquela obtida por métodos diagnósticos de imagem e, por último, a medida clínica. Foi considerado o maior diâmetro do componente invasivo do tumor e, em casos de tumores multifocais ou multicêntricos, a medida considerada foi a do maior tumor (BARROS *et al.*, 2001; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004¹) – esta variável foi categorizada em: menor ou igual a 2,0cm e maior que 2,0cm (MENDONÇA, DA SILVA & CAULA, 2004).
- **Tipo histológico:** ductal invasivo, lobular invasivo e outros (ALVARENGA, 1999).
- **Número de linfonodos isolados:** esta variável foi categorizada em: 1-9 ou ≥ 10 (marcador de investigação diagnóstica) (EAKER *et al.*, 2005).
- **Comprometimento de linfonodos:** presentes ou ausente, categorizados em: 1-3, 4-9 ou ≥ 10 (LOHRISCH *et al*, 2006).

- **Estadiamento:** I, II e III, de acordo com a Classificação TNM proposta pela União Internacional Contra o Câncer – UICC, que considera o tamanho do tumor, o comprometimento de linfonodos regionais e a presença de metástases à distância. Considerou-se, preferencialmente, o estágio clínico-patológico e, na ausência deste, o estágio clínico (BOUCHARDY *et al.*, 2006). Foram excluídos os estágios IV em decorrência da contra-indicação de tratamento adjuvante.
- **Metástases:** Presente ou ausente. Considerou-se a data da primeira metástase e sua localização.
- **Receptores hormonais:** Presentes ou ausentes.

Características do tratamento:

- **Primeira intervenção:** Data da primeira intervenção realizada: Radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia.
- **Cirurgia:** Tipo de cirurgia.

Conservadoras (BARROS *et al.*, 2001):

A) Setorectomia: ressecção do setor que engloba a tumor com margens de segurança de pelo menos um centímetro;

B) Quadrantectomia: a ressecção envolve todo o setor onde o tumor está localizado, com ampla margem de segurança. A cirurgia conservadora deve ser associada a dissecção axilar ou avaliação do comprometimento linfonodal através da pesquisa do linfonodo sentinela. Pacientes com linfonodo sentinela positivo devem ter dissecção axilar realizada. Cabe ressaltar que as pacientes selecionadas tiveram seu diagnóstico entre 1998 e 2000 quando a ressecção do linfonodo sentinela não era uma rotina.

Radicais:

A) Clássica: cirurgia de Halsted (HALSTED, 1894);

B) Modificada: a de Pattey-Dyson, que preserva o músculo grande peitoral e a de Madden-Auchinclos, que difere por preservar os dois músculos peitorais (grande e pequeno peitorais) (TURNER, SWINDELL, BELL, 1983).

- **Radioterapia:** considerada a data do início e número de sessões realizadas. Com finalidade adjuvante, naquelas pacientes que receberam cirurgias conservadoras ou quando apresentam fatores prognósticos adversos após cirurgia radical (tumor maior que cinco cm ou que invade pele ou músculo; Dissecção axilar inadequada; Linfonodos com extravasamento capsular; quatro ou mais linfonodos comprometidos) (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE, 2000; MATTI, 2001).
- **Quimioterapia:** Consideramos a data de início, tipo de esquema realizado e número de ciclos (completos e incompletos). Doses utilizadas, periodicidade e número de ciclos encontram-se descritos no anexo I. Categorizamos em: regimes que utilizavam CMF e antracíclicos (FAC, FEC, AC, EC, AC-T e TAC).
- **Hormonioterapia:** Data de início e de término; tipo de hormônio. Doses utilizadas, periodicidade e número de ciclos encontram-se descritos no anexo II.
- **Seguimento:** Consideramos seguimento incompleto para aqueles casos em que o acompanhamento foi inferior a 60 meses e o *status vital* não foi

óbito; e seguimento completo para os casos em que o acompanhamento foi inferior a 60 meses e o *status vital* foi óbito.

- **Duração do tratamento:** (completude do esquema quimioterápico): Com relação a duração do tratamento consideramos completo quando o número de ciclos de quimioterapia preconizados pela literatura foi realizado, e incompleto quando foi menor que o indicado (Anexo I) (HERSHMAN , 2005).

Variáveis relativas aos serviços de saúde:

- **Natureza do serviço de oncologia:** público (conveniado com o Sistema Único de Saúde - SUS) ou privado;
- **Plano privado de saúde:** sim e não;
- **Intervalo de tempo (em semanas) entre o diagnóstico e a primeira intervenção terapêutica** (cirurgia curativa, ou radioterapia, ou quimioterapia, ou hormonioterapia) – categorizado em: menor que 4, entre 4 e 12, e maior que 12 semanas (HEBERT-CROTEAU *et al.*, 2004) e dicotomizada em: menor ou igual a 12 , e maior que 12 semanas.
- **Intervalo de tempo (em semanas) entre o diagnóstico e a quimioterapia adjuvante**, categorizado em: menor que 4, entre 4 e 12, e maior que 12 semanas; e dicotomizada em: menor ou igual a 12 , e maior que 12 semanas.
- **Intervalo de tempo (em semanas) entre a cirurgia e a quimioterapia adjuvante**, categorizado em: menor que 4, entre 4 e 12, e maior que 12 semanas; e dicotomizada em: menor ou igual a 12 , e maior que 12 semanas (LOHRISCH *et al.*, 2006).

5.3.3 - Análise dos dados

A distribuição das variáveis do estudo foi descrita e as diferenças avaliadas pelo teste de χ^2 e, quando necessário, pelo teste exato de *Fisher*, considerando-se estatisticamente significativas aquelas com p-valor menor que 0,05.

Foi analisada a sobrevida em cinco anos, considerando-se a data do diagnóstico histopatológico da doença como o início do tempo de sobrevida. Foi considerado como falha os óbitos (data do óbito) em decorrência do câncer de mama ou em consequência do tratamento. Para fins de análise, os oito casos de óbito por causa não relacionada o câncer de mama, não foram considerados como falhas, e a data da censura foi a do óbito.

Foram censuradas, as pacientes que permaneceram vivas até a data final de seguimento (31/12/05) e aquelas com perda do seguimento, considerando-se, para análise, a data referente ao último acompanhamento registrado no prontuário médico.

As probabilidades de sobrevida foram calculadas de acordo com o método proposto por *Kaplan-Meier* (ARMITAGE e BERRY, 1987) com estimativas de curvas de sobrevida, agrupando-se as pacientes segundo as variáveis selecionadas para o estudo. O teste de *Log-rank* foi empregado para a comparação das funções de sobrevida para cada variável.

Para a avaliação das variáveis mais relevantes foi ajustado o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, computando-se *hazard ratios* (HR) e correspondentes intervalos de confiança de 95% (KLEINBAUM, 1995). A seleção das variáveis foi efetuada, inicialmente, segundo significância obtida na

comparação das curvas de sobrevida (nível de significância considerado: $p < 0,05$) e a relevância na literatura (ABREU e KOIFMAN, 2002).

A significância dos parâmetros dos modelos reduzidos foi verificada através do teste de razão de verossimilhança e a proporcionalidade dos modelos de Cox foi verificada a partir do teste diagnóstico de resíduos de Schoenfeld (CLEVES *et al*, 2002).

Toda a análise foi feita utilizando-se os programas EPI INFO 2002 para a entrada e análise descritiva dos dados e STATA versão 7.0 para a análise de sobrevida.

5.3.4 Considerações éticas

A tese “Estudo de sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos para o câncer de mama em Juiz de Fora - MG”, que foi fonte do banco de dados da presente pesquisa, foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ).

Cabe ressaltar que a realização do presente estudo foi também autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora – Parecer nº. 293/3006.

As utilizações das informações provenientes dos registros médicos foram devidamente autorizadas pela direção dos serviços de saúde incluídos no estudo, estando de acordo com as orientações fornecidas pelo mencionado Comitê. Ressalte-se que todas as informações obtidas são totalmente confidenciais para todos os casos e foram utilizadas estritamente para fins científicos.

6. Resultados

Os resultados foram obtidos através da análise de 428 pacientes atendidas no município de Juiz de Fora portadoras de câncer de mama invasivo, no período entre janeiro de 1998 a dezembro de 2000, e que foram submetidas a tratamento cirúrgico com intenção curativa, seguido de quimioterapia adjuvante.

A distribuição das principais variáveis do estudo é apresentada na Tabela 6.1.

A maioria das pacientes 232 (54,2%) era proveniente de cidades vizinhas, e as outras 196 (45,8%) residentes em Juiz de Fora.

A idade média das pacientes foi de 51,2 anos (amplitude 25 a 81 anos) e mediana de 50 anos. Observa-se que entre as pacientes que compõem esta coorte predominou a faixa etária de 40-69 (79%), devendo ser salientado que apenas 15% tinham idade inferior a 40 anos. Quando analisamos a idade em relação ao estado menopausal verificamos que 49,3% eram pós-menopausadas e 50,7% pré-menopausadas.

A maioria das pacientes 299 (72,6%) era de cor da pele branca. Apenas 113 pacientes (27,4%) eram da cor não branca.

O critério diagnóstico empregado foi o exame histopatológico, realizado em 100% dos casos. Um grande número de pacientes (48,1%) teve seu diagnóstico histopatológico efetuado no momento da cirurgia.

Quanto ao subtipo histológico, na sua grande maioria, a histologia foi de carcinoma ductal infiltrante (87,4%), sendo o restante representado pelo lobular infiltrante (6,3%) e outras variantes histológicas (6,3%).

Tabela 6.1

Distribuição das pacientes segundo características gerais da população de estudo.

Variáveis	Casos		Óbitos ⁺		p-valor [†]
	N	%	N	%	
Município de residência					0,02
Juiz de Fora	196	45,8	42	21,4	
Outras cidades	232	54,2	31	13,4	
Idade ao diagnóstico					0,3
25 – 39 anos	64	15,0	10	15,6	
40 – 49 anos	136	31,8	18	13,2	
50 – 69 anos	202	47,2	38	18,8	
≥ 70 anos	26	6,1	7	26,9	
Idade ao diagnóstico (≈ status menopausal)					0,04
Até 50 anos	217	50,7	29	13,4	
> 50 anos	211	49,3	44	20,9	
Cor da pele[#]					0,2
Branca	299	69,9	46	15,4	
Não branca	113	26,4	24	21,2	
Tamanho do tumor[#]					0,07
≤ 2 cm	136	31,8	17	12,5	
> 2 cm	274	64,0	54	19,7	
Linfonodos comprometidos[#]					0,000
Não	163	38,1	9	5,5	
Sim	256	59,8	63	24,6	
Estadiamento[#]					0,000
I	51	11,9	5	9,8	
II	203	47,4	22	10,8	
III	165	38,6	46	27,9	
Tipo histológico					0,7
Ductal invasivo	374	87,4	63	16,8	
Lobular invasivo	27	6,3	4	14,8	
Outros tipos	27	6,3	6	22,2	

*Número e percentual de mulheres que morreram por câncer de mama no período de estudo.

[†]Teste de χ^2 utilizado apenas para dados válidos.[#]O total (n) de cada variável difere devido à ocorrência de dados ignorados.

Foram evidenciados 274 (64%) pacientes com tumor maior que 2,0 centímetros. Dentre essas mulheres com tumor maior que 2,0 centímetros, 71,1% apresentavam linfonodos comprometidos.

Em 366 casos (85,5%) foram isolados pelo menos 10 linfonodos no esvaziamento axilar e verificado comprometimento linfonodal em 256 casos (59,8%). Nos casos estudados (46,3%) foi observado que o número de linfonodos ressecados comprometidos era menor que 10, e em apenas 12,6% apresentavam mais de 10 linfonodos positivos.

Os estádios clínicos predominantes foram II e III (86%), conforme demonstrado no gráfico 6.1. Para as pacientes com estadiamento clínico III (n=165), 27,9% foram a óbito (n=46). Nos estádios I, II e III predominaram a faixa etária entre 50-69 anos. Avaliando estado menopausal, observamos maiores frequências para o estágio I (54,9%) e II (57,1%) de mulheres na pré-menopausa, e para o estágio III (59,4%) de mulheres na pós-menopausa.

Gráfico 6.1: Estadiamento clínico ao diagnóstico das pacientes com câncer de mama

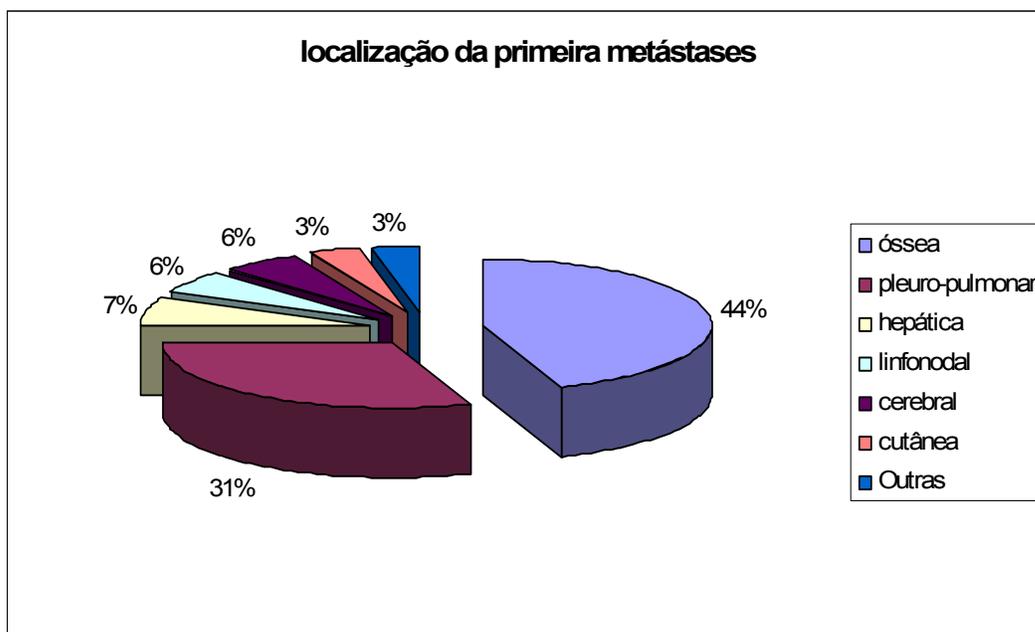


Todas as diferenças observadas na distribuição das variáveis em relação ao óbito por câncer de mama foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$), exceto para idade ao diagnóstico (na primeira categorização desta variável), cor da pele, tamanho tumoral e tipo histológico.

Durante o estudo foi evidenciado que a incidência mais freqüente da primeira metástase era óssea (44,3%) seguida pela pleuro-pulmonar (30,6%), conforme demonstrado no gráfico 6.2..

Gráfico 6.2:

Localização da primeira metástase das pacientes com câncer de mama:



A maioria das pacientes (54,2%) não apresentava dosagens de receptores hormonais, entretanto para as 196 pacientes (45,8%) que possuíam 63% eram do serviço privado de saúde. Na análise dos receptores hormonais de estrógeno (RE) e progesterona (RP) verificou-se negatividade em 34,2% e 43,9%, respectivamente. A verificação da expressão aumentada do HER2 neu foi

realizada em 160 pacientes. A expressão aumentada do oncogene c-erbB-2 foi evidenciada em 18,1% das pacientes.

Todas as pacientes receberam quimioterapia adjuvante, que fazia parte dos critérios de elegibilidade, entretanto 11,4% (n=49) também receberam tratamento neoadjuvante. O esquema quimioterápico contendo antracíclico foi usado em 240 pacientes (56,1%). Foi possível, ainda, observar que as mulheres que utilizaram esquemas contendo antracíclicos, 60,7% apresentavam tumor maior que dois centímetros e 70,5% tinham linfonodos comprometidos.

Verificou-se que, para as pacientes no estágio I, foi utilizado esquema CMF em 81,0% dos casos e no estágio III foi empregado esquema com antracíclicos em 70,6%. Em relação ao comprometimento linfonodal verificamos, ainda, que nas mulheres com linfonodos negativos, 65,0% usaram esquemas com CMF.

Em relação à análise da completude do tratamento quimioterápico adjuvante, verificou-se que 82,9% das pacientes receberam ciclos completos. Observa-se, entre as mulheres que receberam ciclos incompletos de quimioterapia (n=60), maior frequência naquelas de cor da pele não branca (20,0%) e na pós-menopausa (18,1%), se comparadas com as de cor da pele branca (12,1%) e na pré-menopausa (10,9%).

O tratamento hormonal adjuvante foi utilizado em 52,8% (n=226) pacientes. Para as pacientes que receberam tratamento hormonal verifica-se que 71,2% eram do serviço público de saúde e apenas 28,8% eram do serviço privado. Na tabela 6.2 são apresentadas as variáveis relativas à assistência de saúde e tratamento, com percentual de casos e óbitos.

Tabela 6.2

Distribuição das pacientes segundo variáveis relativas à assistência de saúde.

Variáveis	Casos		Óbitos*		p-valor†
	N	%	N	%	
Natureza do serviço de saúde					0,6
Privado	135	31,5	21	15,6	
Público	293	68,5	52	17,7	
Plano privado de saúde					0,9
Não	260	60,7	44	16,9	
Sim	167	39,0	29	17,4	
Tempo entre diagnóstico e cirurgia					0,1
≤ 12 semanas	362	84,6	57	15,7	
> 12 semanas	65	15,2	15	23,1	
Nº. de linfonodos isolados#					0,5
1-9	42	9,8	9	21,4	
≥ 10	366	85,5	62	16,9	
Esquema de quimioterapia adjuvante#					0,007
Antracíclico	240	56,1	51	21,3	
CMF	184	43,0	21	11,4	
Completude do esquema de quimioterapia adjuvante#					0,08
Completa	355	82,9	56	15,8	
Incompleta	60	14,0	15	25,0	
Tempo entre diagnóstico e quimioterapia adjuvante#					0,6
≤ 12 semanas	265	61,9	47	17,7	
> 12 semanas	141	32,9	22	15,6	
Tempo entre cirurgia e quimioterapia adjuvante #					0,9
≤ 12 semanas	338	79,0	57	16,9	
> 12 semanas	67	15,7	11	16,4	
Uso de radioterapia adjuvante					0,5
Sim	327	76,4	58	17,7	
Não	101	23,6	15	14,9	
Uso de hormonioterapia adjuvante					0,09
Sim	226	52,8	32	14,2	
Não	202	47,2	41	20,3	

*Número e percentual de mulheres que morreram por câncer de mama no período de estudo.

† Teste de χ^2 utilizado apenas para dados válidos.

#O total (n) de cada variável difere devido à ocorrência de dados ignorados

Analisando, ainda, a terapêutica adjuvante com hormonioterapia observa-se maior percentual de óbitos naquelas do serviço privado (20,0%) quando comparadas com o serviço público (11,8%).

O tratamento radioterápico adjuvante foi utilizado em 76,4% (n=327) pacientes. Estratificado pela natureza do atendimento do serviço de saúde, verifica-se que 69,6% pacientes receberam radioterapia no privado e 79,5% no público. Foi indicada radioterapia adjuvante após mastectomia radical em 69,1% e após cirurgia conservadora em 95,0% das pacientes.

Com relação às características relativas aos serviços de saúde, 293 mulheres (68,5%) foram assistidas em serviços de saúde de natureza pública e 260 (60,7%) não possuíam plano privado de saúde, conforme demonstrado na tabela 6.3..

Tabela 6.3

Distribuição das pacientes segundo plano privado e natureza do serviço de saúde:

Natureza do Serviço de saúde			
	Privado	Público	Total
Sem informação	0	1	1
Linha%	0,0	100	100
Col %	0,0	0,3	0,2
Sem plano de saúde	25	235	260
Linha%	9,6	90,4	100
Col %	18,5	80,2	60,7
Com plano de saúde	110	57	167
Linha%	65,9	34,1	100
Col %	81,5	19,5	39
Total	135	293	428
Linha%	31,5	68,5	100
Col %	100	100	100

Verificou-se ainda que, entre aquelas que possuíam plano privado de saúde, 57 (34,1%) utilizaram o serviço público para o tratamento (tabela 6.3).

O intervalo de tempo entre a diagnóstico e cirurgia foi menor ou igual a quatro semanas para 67,8% das pacientes.

Para aquelas que apresentavam tumor maior que dois centímetros 64,6% foram operadas com intervalo menor ou igual a quatro semanas após o diagnóstico e 81% tiveram sua cirurgia realizada com o intervalo menor ou igual a 12 semanas.

Foram obtidas informações a respeito do tempo entre o diagnóstico e o início da quimioterapia adjuvante.

Para as pacientes atendidas através do serviço de saúde privado, 81,5% tiveram a adjuvância iniciada em até 12 semanas enquanto que, apenas 52,9% daquelas do serviço público, o tiveram no mesmo período, não foi, entretanto, observada diferença estatisticamente significativa. Verificamos ainda, que 26,5% das mulheres não brancas tiveram o tempo entre o diagnóstico e cirurgia maior que 12 semanas.

Quando analisamos o intervalo de tempo entre a cirurgia e o início do tratamento quimioterápico, apenas para os dados válidos, podemos constatar que a grande maioria das pacientes (83,5%) teve a adjuvância iniciada com menos de 12 semanas. Quando estratificamos o atendimento das pacientes através dos serviços de natureza privada e pública observamos que, 86,7% e 75,4%, respectivamente, tiveram o início do tratamento adjuvante inferior a 12 semanas.

A distribuição das principais variáveis do estudo em função da sobrevida não ajustada é apresentada na Tabela 6.4a e 6.4b.

Tabela 6.4a: Probabilidade de sobrevivência não ajustadas para as variáveis do estudo.

Variáveis	Sobrevida específica de 5 anos% (IC95%)*	p-valor**
Município de residência		0,06
Juiz de Fora	78,2 (71,7-83,4)	
Outras cidades	85,5 (80,0-89,6)	
Idade ao diagnóstico		0,2
25 - 39 anos	84,1 (72,5-91,1)	
40 - 49 anos	86,1 (78,9-91,0)	
50 - 69 anos	79,8 (73,3-84,9)	
≥ 70 anos	71,8 (49,7-85,4)	
Idade ao diagnóstico (≈ status menopausal)		0,02
Até 50 anos	86,2 (80,7-90,2)	
> 50 anos	77,6 (71,1-82,8)	
Cor da pele		0,08
Branca	84,0 (79,2-87,7)	
Não branca	77,0 (68,0-83,9)	
Tamanho do tumor		0,05
≤ 2 cm	87,2 (80,2-91,9)	
> 2 cm	78,9 (73,4-83,4)	
Linfonodos comprometidos		0,000
Não	94,3 (89,3-97,0)	
Sim	73,6 (67,5-78,8)	
Nº de linfonodos comprometidos		0,000
Nenhum	94,3 (89,3-97,0)	
1-3	75,4 (66,9-82,0)	
4-9	74,6 (61,8-83,6)	
≥10	65,9 (50,4-77,6)	
Estadiamento		0,000
I	90,0 (77,6-95,7)	
II	89,0 (83,8-92,6)	
III	68,7 (60,4-75,6)	
Tipo de cirurgia		0,1
Radical	80,2 (75,1-84,4)	
Conservadora	86,4 (78,8-91,4)	

*IC95%: intervalo de confiança de 95%;

**Teste de Log-rank para cada variável.

Tabela 6.4b: Probabilidade de sobrevivência não ajustadas para as variáveis do estudo

Variáveis	Sobrevida específica de 5 anos% (IC95%)*	p-valor**
Natureza do serviço de saúde		0,5
Privado	84,0 (76,5-89,3)	
Público	81,1 (75,9-85,2)	
Plano privado de saúde		0,9
Não	81,9 (76,4-86,2)	
Sim	82,1 (75,3-87,2)	
Tempo entre diagnóstico e cirurgia		0,08
≤ 12 semanas	83,6 (79,3-87,1)	
> 12 semanas	73,6 (60,1-83,2)	
Nº de linfonodos isolados		0,3
1-9	76,8 (60,1-87,3)	
≥ 10	82,2 (77,8-85,9)	
Esquema de quimioterapia adjuvante		0,008
Antracíclico	77,6 (71,5-82,5)	
CMF	88,0 (82,1-92,0)	
Completude do esquema de quimioterapia adjuvante#		0,03
Completa	83,5 (79,1-87,1)	
Incompleta	71,7 (57,5-81,9)	
Tempo entre diagnóstico e quimioterapia adjuvante #		0,7
≤ 12 semanas	81,4 (76,0-85,7)	
> 12 semanas	83,4 (75,9-88,8)	
Tempo entre cirurgia e quimioterapia adjuvante #		0,9
≤ 12 semanas	82,2 (77,5-86,0)	
> 12 semanas	83,0 (71,4-90,2)	
Uso de radioterapia adjuvante		0,5
Sim	81,3 (76,5-85,2)	
Não	84,4 (75,4-90,3)	
Uso de hormonioterapia adjuvante		0,05
Sim	85,3 (79,9-89,4)	
Não	78,2 (71,6-83,5)	

*IC95%: intervalo de confiança de 95%;

**Teste de Log-rank para cada variável.

O tempo de sobrevida para todo o período de seguimento do estudo foi de 62,9 meses, com mediana de 66,0 meses (percentis 25%=60,0 meses e 75%=76,5 meses). Verificamos que apenas 24 mulheres (5,6%) possuíam tempo de seguimento inferior a cinco anos e não foram a óbito.

A função de sobrevida específica por câncer de mama, no período de cinco anos, foi de 82,0% (IC95%: 78,0-85,4), obtida pela estimativa de Kaplan-Meier. A sobrevida específica ao final do período de estudo (cerca de sete anos) foi de 76,4% (IC95%: 69,5-82,0).

Ao final do estudo, 81 (18,9%) pacientes morreram, sendo 73 (17,1%) por câncer de mama e o restante por causa não relacionada à doença. Entre os óbitos decorrentes do câncer de mama nos cinco anos de seguimento, observaram-se 54 casos (76,1%) com tumor maior que 2,0cm e em 63 (87,5%) com linfonodos comprometidos.

Em relação às funções de sobrevida não ajustadas, verificou-se sobrevida inferior nas pacientes residentes no município de Juiz de Fora ($p=0,06$) e também nas pacientes não brancas ($p=0,08$).

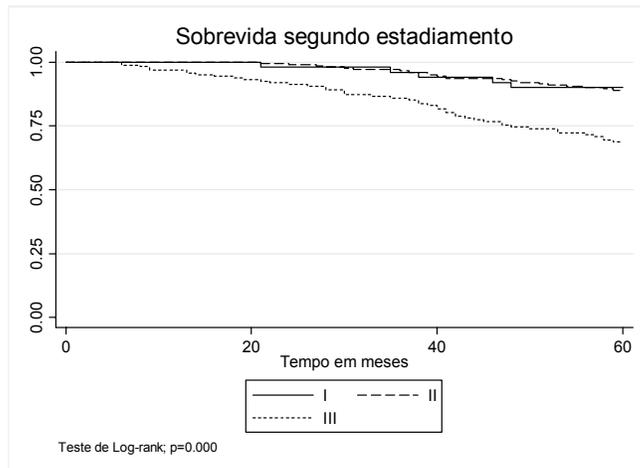
A idade quando analisada em quatro categorias não mostrou significância estatística na análise de sobrevida, provavelmente pelo pequeno número de pacientes com idade inferior a 40 anos. Entretanto, quando dicotomizada mostra uma sobrevida maior para as pacientes com até 50 anos, com significância estatística ($p=0,02$).

A sobrevida apresentou diminuição significativa de acordo com o aumento do tamanho tumoral (até 2,0cm: 87,2%; maior que 2,0cm: 78,9%). Quanto ao estágio da doença não observamos diferenças entre o I e o II. Somente a partir

do estágio III que verificamos diminuição significativa da sobrevida (I: 90,0%; II: 89,0%; III: 68,7%), conforme ilustrado no gráfico 6.3.

Gráfico 6.3

Sobrevida por câncer de mama segundo estadiamento:



I: 90,0% (IC95%: 77,6-95,7) II: 89,0% (IC95%: 83,8-92,6) III: 68,7% (IC95%: 60,4-75,6)

Embora sem significância estatística, foi possível observar que as mulheres submetidas à cirurgia conservadora apresentaram uma melhor sobrevida ($p=0,1$) em relação àquelas que foram contempladas com mastectomias radicais. Os casos com tipo histológico tumoral classificado como outras variantes exibiram pior sobrevida (75,7%), em relação aos casos com tipos ductal infiltrante (82,3%) e lobular infiltrante (84,7%), entretanto sem significância ($p=0,5$), conforme tabela 6.4a.

Foi evidenciada pior sobrevida nas mulheres com linfonodos comprometidos (73,6%), em relação àquelas com linfonodos negativos (94,3%), com significância estatística ($p=0,000$). Sobrevida desfavorável foi verificada nos casos em que tiveram esvaziamento axilar com menos de 10 linfonodos

ressecados (76,8%) em comparação com aqueles que apresentaram ressecção de 10 ou mais linfonodos (82,2%), diferença esta sem significância ($p=0,3$).

Quando analisamos a sobrevida segundo o tipo de esquema quimioterápico, podemos observar uma sobrevida superior na utilização do CMF: 88,0% (IC95%: 82,1-92,0) quando comparamos com os antracíclicos: 77,6% (IC95%: 71,5-82,5) (Teste de Log-rank=0,008).

Nas figuras 6.1a e 6.1b são mostradas as curvas de sobrevida estratificadas para as principais variáveis do estudo.

Figura 6.1a. Curvas de sobrevida estratificadas para as principais variáveis do estudo.

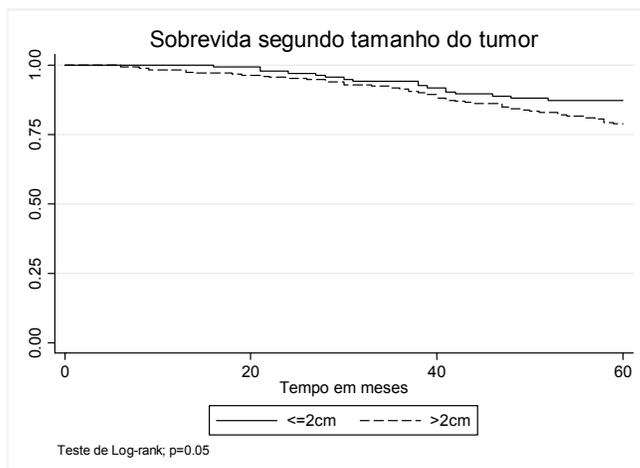
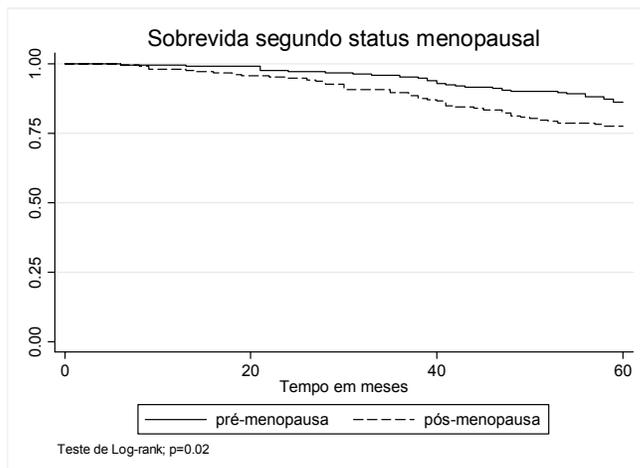
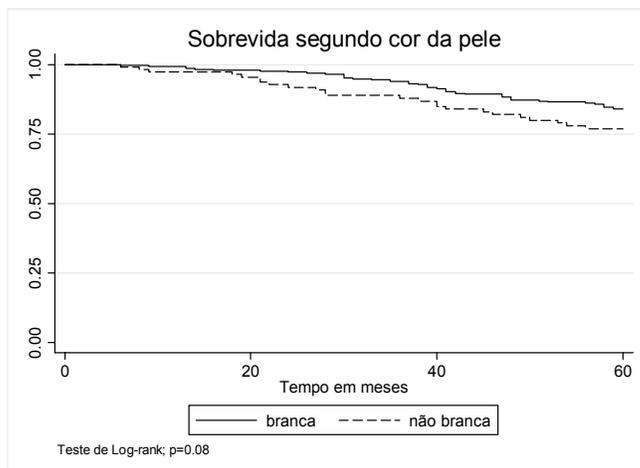
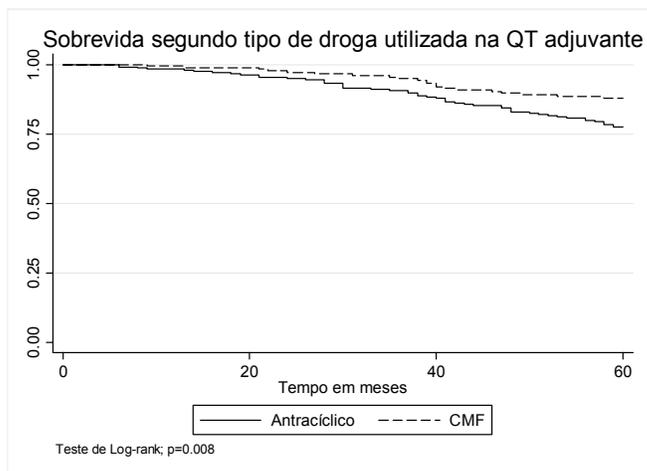
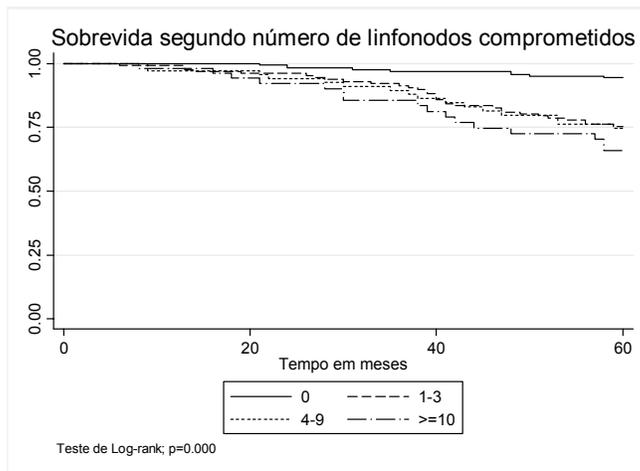


Figura 6.1b. Curvas de sobrevida estratificadas para as principais variáveis do estudo.

Apresentaram sobrevida significativamente desfavorável mulheres que tiveram sua cirurgia realizada com mais de 12 semanas após o diagnóstico histopatológico (73,6%) e aquelas que receberam ciclos incompletos de quimioterapia adjuvante (71,7%), ambas com significância estatística (tabela 6.4b). Não foi constatada diferença significativa na sobrevida em relação à natureza do serviço de saúde (pública ou privada), ao plano privado de saúde e ao uso de radioterapia adjuvante. Para as mulheres que utilizaram hormonioterapia adjuvante, no entanto, verificou-se melhor sobrevida (85,3%), em relação àquelas que não utilizaram ($p=0,05$).

Na tabela 6.5 são apresentadas as variáveis selecionadas para o processo de modelagem por sua significância estatística e sua relevância.

Tabela 6.5

Variáveis introduzidas no processo de modelagem, segundo os respectivos critérios de seleção.

Variáveis	P-valor*
Significativas ($p<0,05$) e relevantes	
Linfonodos comprometidos	
1-3	0,0000
4-9	0,0006
≥ 10	0,0000
Tipo de esquema quimioterápico	0,008
Completude do esquema QT	0,03
Relevantes e com significância entre 0,05 e 0,2[#]	
Cor da pele	0,08
Tamanho do tumor	0,06
Hormonioterapia	0,05
Idade ao diagnóstico	0,06
Município de residência	0,06

* *Teste de Log-rank;*

[#] *P-valor entre 0,05 e 0,2 deve ser considerado para o processo de modelagem (Hosmer e Lemeshow, 1989).*

Na análise multivariada, o número de linfonodos comprometidos se apresentou como o mais importante fator prognóstico independente, com risco de óbito por câncer de mama aumentado em cerca de cinco vezes para 1-3 linfonodos positivos (HR=4,89, IC95%: 2,33-10,28; p=0,000) e para 4-9 linfonodos positivos (HR=5,10, IC95%: 2,25-11,56; p=0,000), e em cerca de sete vezes na presença de comprometimento ganglionar axilar maciço com 10 ou mais linfonodos positivos (HR=7,23, IC95%: 3,19-16,37; p=0,000).

Os resultados do modelo de riscos proporcionais de Cox são apresentados na Tabelas 6.6.

Tabela 6.6

Hazard ratios (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox.

Variáveis	HR bruta	IC95%*	HR ajustada**	IC95%*
Tamanho do tumor				
≤ 2 cm	1,00		1,00	
> 2 cm	1,70	0,98-2,93	1,58	0,89-2,82
Linfonodos comprometidos				
Nenhum	1,00		1,00	
1-3 positivos	4,89	2,33-10,28	5,23	2,47-11,07
4-9 positivos	5,10	2,25-11,56	3,34	1,40-7,97
≥ 10 positivos	7,23	3,19-16,37	7,30	3,15-16,88
Cor da pele				
Branca	1,00		1,00	
Não branca	1,54	0,95-2,53	1,66	0,97-2,84
Hormonioterapia				
Uso	1,00		1,00	
Não uso	1,59	1,00-2,52	2,04	1,24-3,37

*IC95%: intervalo de confiança de 95%.

**Ajustada por idade ao diagnóstico (contínua), cidade de residência e pelas demais variáveis da Tabela.

A idade ao diagnóstico foi trabalhada como variável contínua por ter se ajustado melhor ao modelo de regressão. O estadiamento não permaneceu no modelo final, provavelmente, em função dos critérios de inclusão que não consideraram as pacientes com estágio IV, uma vez que não há indicação de tratamento adjuvante para doença metastática.

As variáveis incluídas no modelo final não violaram o princípio de proporcionalidade de riscos, com resultado global do p-valor do teste de resíduos de Schoenfeld igual a 0,66 e não sendo estatisticamente significativo para nenhuma das variáveis inseridas no modelo.

7. Discussão e Conclusões

O paradigma do câncer de mama como uma doença sistêmica tem evoluído ao longo das últimas décadas. Como resultado, estão hoje abandonadas as agressivas e mutiladoras mastectomias radicais de um século atrás. Ao mesmo tempo, o conceito biológico de tratamento adjuvante tem sido comprovado. Não resta dúvida que a indicação de tratamento sistêmico pós-operatório provavelmente esteja, em grande parte, relacionada à diminuição da mortalidade por câncer de mama que está sendo documentada internacionalmente desde o final dos anos 90.

No Brasil e no mundo, a incidência de câncer de mama vem aumentando, muito provavelmente em decorrência do uso da mamografia por meio de programas de rastreamento dirigidos à população específica, possibilitando a detecção precoce da doença. Em vários países desenvolvidos, a mortalidade vem decrescendo, sendo tal decréscimo relacionado à detecção antecipada, que possibilita a identificação da doença inicial, e aos avanços do tratamento (MATTI, 2001; PARKIN, 2005; BRAY, *et al.*, 2004; URBAIN, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006, JEMAL, 2007).

Este estudo avaliou 428 mulheres com câncer de mama invasivo submetidas à cirurgia curativa e quimioterapia adjuvante, diagnosticadas no período entre janeiro de 1998 e dezembro de 2000, em uma coorte hospitalar de Juiz de Fora, Minas Gerais.

A sobrevida global estimada em cinco anos foi de 80,2%. Mostrou-se superior ao nosso estudo a sobrevida relativa de cinco anos observada nos Estados Unidos (89,0%) estimada para casos incidentes entre 1990 e 1992 (SANT *et al.*, 2004).

Field e colaboradores (2005) verificaram, em outro estudo americano de pacientes com câncer de mama invasivo recrutados entre janeiro de 1993 a dezembro de 1998, que mulheres americanas brancas apresentaram melhor sobrevida que as afro-americanas, respectivamente de 81,6% e 73,8%. Neste estudo, a sobrevida das mulheres afro-americanas se mostrou inferior à encontrada no nosso estudo.

Outro estudo inglês, com 2.594 mulheres com câncer de mama em estádios I e II, comparou a sobrevida global em cinco anos de acordo com o tempo entre a cirurgia e o início do tratamento quimioterápico, com recrutamento dos casos entre 1989 a 1998. Esse tempo foi categorizado em semanas: 0-4, >4-8, >8-12 e >12-24 (sobrevidas de 84%, 85%, 89% e 78%, respectivamente). Para as três primeiras categorizações, a sobrevida foi superior ao nosso estudo, entretanto o mencionado estudo tratou-se, apenas, de casos com tumores de mama em estágio iniciais (LOHRISCH *et al*, 2006).

O estudo brasileiro realizado por Mendonça e colaboradores (2004), que analisou os dados de coorte de mulheres com câncer de mama, atendidas no Hospital do Câncer no Rio de Janeiro, entre maio de 1995 e julho de 1996, verificando uma sobrevida geral de cinco anos de 75,0%, inferior ao nosso estudo. As pacientes incluídas nos dois estudos expressavam semelhanças, pois apresentavam diagnóstico de câncer de mama invasivo e tinham sido submetidas a tratamento cirúrgico.

Outro estudo brasileiro conduzido por Pereira (2001) analisou 305 mulheres com câncer de mama tratadas no Hospital Ofir Loyola, referência para tratamento do câncer em Belém do Pará, no período de janeiro de 1993 a

dezembro de 1995, verificando sobrevida global de 61%, inferior ao encontrado em nosso estudo e tendo incluído pacientes com todos os estádios da doença.

O nosso resultado foi inferior ao encontrado por De Moraes e colaboradores (2006) no Rio Grande do Sul, que constatou uma sobrevida de 87,7% em coorte retrospectiva de base hospitalar, com período de referência dos casos de 1980 a 2000. Cabe ressaltar que, neste estudo, havia predominância dos estádios I e II (77,4%).

Em outro estudo de base hospitalar conduzido em Salvador, Bahia, com 1.555 mulheres (e 10 homens) entre janeiro de 1992 e dezembro de 2002, foi evidenciada sobrevida global em cinco anos de 83% (DE MORAES *et al*, 2005). Essa sobrevida superior à observada em nosso estudo se deveu, provavelmente, ao fato de tratar-se de uma população selecionada, em sua maioria com plano privado de saúde, o que pode ter possibilitado maior acesso aos serviços de saúde e ao diagnóstico precoce.

Quando comparamos a sobrevida de cinco anos desta pesquisa com as estimativas de sobrevida dos outros trabalhos referenciados, devem-se avaliar as diferenças encontradas levando em conta a população estudada, o período selecionado para os estudos, os critérios de elegibilidade, métodos adotados para a análise e também alguns destes estudos não avaliaram o tratamento quimioterápico adjuvante.

A presença de metástases para linfonodos axilares ainda é considerada o principal fator prognóstico de doença (ABREU, KOIFMAN, 2002; MENDONÇA *et al*, 2004; LIN, 2005; GUERRA, 2007). Em nosso estudo, verificamos uma sobrevida inversamente proporcional ao número de linfonodos comprometidos. Para as pacientes com linfonodos negativos, a sobrevida específica de cinco

anos foi de 94,3% e para aquelas com comprometimento linfonodal maciço (≥ 10 linfonodos positivos), a sobrevida foi de 65,9% (Teste de Log-rank=0,000). Na análise multivariada, o número de linfonodos comprometidos se apresentou como o mais importante fator prognóstico independente, com risco de óbito por câncer de mama aumentado em cerca de cinco vezes para 1-3 linfonodos positivos (HR=4,89, IC95%: 2,33-10,28) e para 4-9 linfonodos positivos (HR=5,10, IC95%: 2,25-11,56), e em cerca de sete vezes na presença de comprometimento ganglionar axilar maciço com 10 ou mais linfonodos positivos (HR=7,23, IC95%: 3,19-16,37).

Embora tenha sido observada diferença na sobrevida em relação ao esquema de tratamento quimioterápico adjuvante ($p=0,008$), tal variável não permaneceu no modelo final, devido à perda de sua significância após a introdução da variável número de linfonodos comprometidos, o que sugere que a indicação do esquema quimioterápico, após cirurgia, foi influenciada pela gravidade da doença (CMF para as pacientes com tumores pequenos e sem comprometimento linfonodal e antracíclicos para as mulheres com tumores maiores e com linfonodos comprometidos). Neste sentido, cabe comentar que 70,5% das mulheres que tinham linfonodos positivos utilizaram quimioterapia adjuvante com antracíclicos, em comparação com 35,0% daquelas sem comprometimento linfonodal que utilizaram este esquema (Teste de χ^2 ; $p=0,000$).

Bonadonna (1976), há 30 anos, publicou os resultados do tratamento adjuvante com quimioterapia, que mostrava que o CMF reduzia o risco de recidiva de câncer de mama em mulheres com linfonodos positivos. Atualmente, tanto o documento de Consenso Brasileiro para o Controle do câncer de mama do Ministério da Saúde (2004¹), quanto o Consenso de *St. Gallen* (GOLDHIRSCH

et al., 2005) preconizam a indicação do CMF para a doença sem comprometimento dos linfonodos.

Para as pacientes que receberam regime contendo antracíclico, 60,7% apresentavam tumor maior que dois centímetros ($p=0,007$) e 70,5% tinham linfonodos comprometidos ($p=0,000$). Benefícios inquestionáveis são observados com a adição da quimioterapia adjuvante, particularmente com regimes contendo antracíclicos, principalmente em relação ao aumento do tempo da sobrevida (MATTI, 2001; NAGYKALNAI, 2002; RODY, 2005; THE ADJUVANT BREAST CANCER TRIALS COLLABORATIVE GROUP, 2007) e diminuição da recorrência local, regional e sistêmica (MIRZA *et al*, 2002; NAGYKALNAI, 2002).

Hershman (2005), analisando 472 mulheres com câncer de mama estágio I e II, entre 1996 a 2001, verificou que 28% não receberam ciclos completos de quimioterapia. Cabe comentar ainda, que entre aquelas que receberam ciclos completos de quimioterapia, 89% estavam vivas cinco anos após o diagnóstico, em relação a 74% que não completaram os ciclos. Em nosso estudo, a sobrevida relacionada à completude do tratamento quimioterápico foi de 83,5% para os ciclos completos e 71,7% para os incompletos ($p=0,03$), bastante semelhante ao estudo referido anteriormente.

Quando analisamos a terapêutica hormonal adjuvante, verificou-se melhor sobrevida para as mulheres que receberam hormonioterapia adjuvante (85,3%), em comparação com aquelas que não usaram (78,2%) ($p=0,05$). Observamos que, apenas no serviço público, foi verificado menor percentual de óbitos para as mulheres que utilizaram hormonioterapia, em relação àquelas que não fizeram uso de hormônio (Teste de χ^2 ; $p=0,003$). Para as mulheres que possuíam receptores de estrógeno positivos (65,8%), 31,8% não receberam tratamento

hormonal. Esta variável foi mantida no modelo final, observando-se risco de óbito mais expressivo para as mulheres que não realizaram o tratamento hormonal, após ajuste (HR=2,04, IC95%:1,24-3,37). A adoção da terapia hormonal adjuvante tem uma elevada efetividade na melhoria da sobrevida das pacientes com câncer de mama (SCHRAG, 1997; FISHER *et al.*, 1998; BRITO, 2005; OFFIT, 2002; ATAC, 2002, 2003, 2005).

Não foi constatada diferença significativa na sobrevida em relação ao uso de radioterapia adjuvante. Verificamos que 76,4% das pacientes inseridas neste estudo receberam radioterapia adjuvante. Cabe ressaltar que a adição do tratamento radioterápico promove um controle local e regional da doença, agregando benefícios à sobrevida (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE, 2000; MATTI, 2001; FARIA, 2001; LIVIA, 2007).

A cor da pele negra, em geral, está associada a um fator de pior prognóstico, quando comparada a outros grupos racial-étnicos (HSU *et al.*, 1997; FIELD, 2005;), muito provavelmente em consequência do diagnóstico tardio da doença, acesso mais dificultado à assistência de saúde e também diferenças no tratamento e resultados (HSU *et al.*, 1997). Quando medidas de cuidado à saúde são instituídas, verifica-se melhora na atenção desse grupo racial referido (MICHELI *et al.*, 1997; RUGER, 2006). Neste estudo, foi verificada sobrevida superior para as pacientes brancas (84,0%) em relação às não brancas (77,0%), embora com significância marginal ($p=0,08$). Esta variável foi mantida no modelo final, observando-se risco de óbito mais expressivo para as mulheres não brancas após ajuste (HR=1,66, IC95%: 0,97-2,84). Deve-se destacar que o intervalo entre o diagnóstico e a cirurgia foi maior que 12 semanas em 26,5% das mulheres não

brancas, quando comparadas com as brancas (11,1%) (Teste de χ^2 ; $p=0,0001$), o que pode estar associado à desigualdade de acesso aos serviços de saúde.

Eisenberg (2004) não encontrou diferenças estatísticas significativas nas curvas de sobrevida para a variável cor da pele. Uma grande presença de pardos e negros (42,0%) foi verificado por De Moraes (2005) em sua análise, o que pode ser justificada pela miscigenação racial da população baiana, entretanto não encontramos referência, nesse estudo, se esse fato fez alguma diferença na análise da sobrevida.

A idade média ao diagnóstico de 51,1 anos, foi bastante semelhante à das pacientes estudadas por Abreu e colaboradores (2002), que foi de 52,9 anos, e menor que a encontrada em outros estudos (SIMON *et al* 2006; GUERRA, 2007), que foram respectivamente de 61,0 e 56,9 anos. Entretanto, em nossa análise, não foi observada diferença significativa no tempo de sobrevida. Somente quando a idade foi dicotomizada (até 50 anos e maior que 50 anos) para funcionar como marcador de estado (*status*) menopausal, é que foi verificada melhor sobrevida no grupo de mulheres com idade inferior a 50 anos (86,2%) ($p=0,02$), o que, talvez, possa ser justificada pelo diagnóstico estabelecido mais precocemente para esse grupo de mulheres do que nos demais grupos etários, por pertencerem à faixa etária de maior incidência para câncer de mama, de acordo com o relatado na literatura (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2006).

Deve-se destacar que a influência da idade ao diagnóstico na sobrevida por câncer de mama ainda é controversa. Existem vários estudos populacionais, citados por Abreu e Koifman (2002), que verificaram melhores resultados para análise de sobrevida em cinco anos para o grupo de mulheres correspondente à

quarta década de vida. Pereira (2001), conduzindo um estudo de sobrevida por câncer de mama no estado do Pará, verificou melhor sobrevida para as mulheres nas faixas etárias entre 40 e 59 anos e pior naquelas com mais de 60 anos. Outros autores não encontraram diferenças entre os grupos de pacientes mais jovens e mais velhas (HOLLI e ISOLA, 1997; KOLLIAS, 1997). Em nosso estudo, a variável idade, no formato contínuo, foi mantida no modelo final principalmente por sua relevância e controvérsia apontada pela literatura, apresentando significância marginal ($p=0,06$).

O mais freqüente tipo histológico tumoral foi o carcinoma ductal infiltrante (87,4%), achado semelhante a outros estudos realizados (PEREIRA, 2001; MENDONÇA *et al*, 2004; BRITO *et al*, 2005; DE MORAES *et al*, 2005; DE MORAES *et al*, 2006; GUERRA, 2007).

Nesta série, o tamanho do tumor foi conhecido em 410 pacientes (95,8%), sendo em 64,0% dos casos maior que dois centímetros. A sobrevida mais reduzida esteve associada com aquelas mulheres com tumores maiores do que dois centímetros ($p=0,05$), semelhante ao encontrado por De Moraes (2006) no Rio Grande do Sul, onde 75,8% das pacientes apresentavam tumor maior que dois centímetros, o que pode traduzir o diagnóstico em fase mais tardia da doença. O tamanho tumoral permaneceu no modelo final, observando-se risco de óbito em cinco anos aumentado na presença de tumor maior que 2,0cm no momento do diagnóstico (HR=1,58, IC95%: 0,89-2,82). O tamanho do tumor permanece como um fator prognóstico significativo associado com a recorrência e a sobrevida da doença (MANSOUR, GRAY, SHATILA, 1998).

Quanto ao número de linfonodos ressecados, observamos que as pacientes que tiveram a axila esvaziada com dez ou mais linfonodos

apresentaram melhor sobrevida (82,2%) do que aquelas com menos de dez gânglios isolados (77,6%), entretanto tal diferença não mostrou significância estatística. De Moraes (2006) encontrou associação significativa para essa variável, ressaltando que a detecção mais acurada da doença metastática microscópica possibilita uma abordagem terapêutica adjuvante e, por consequência, melhora do prognóstico.

O tamanho do tumor e o comprometimento de linfonodos constituem dois fatores importantes para o prognóstico do câncer de mama (MANSOUR *et al*, 1998, ABREU, KOIFMAN, 2002, EIZENBERG, 2004; LAGERLAND *et al*, 2005) e, associados à informação sobre presença ou ausência de metástase, representam a base para o estadiamento clínico-patológico da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004²).

A sobrevida apresentou diminuição significativa de acordo com o estágio da doença (I: 90,0%; II: 89,0%; III: 68,7%), em concordância com vários estudos (MENDONÇA *et al*, 2004; DE MORAES, 2006; GUERRA, 2007). No entanto, esta variável não permaneceu no modelo ajustado em função dos critérios de inclusão que não consideraram as pacientes com estágio IV, uma vez que não há indicação de tratamento adjuvante para doença metastática, optando-se por trabalhar com o tamanho tumoral e o número de linfonodos comprometidos.

As modalidades terapêuticas para o câncer de mama são: cirurgia e a radioterapia para o tratamento local e regional e a quimioterapia e hormonioterapia para o tratamento sistêmico (BARROS, 2001; MINISTÉRIO SAÚDE, 2002).

Estudos clínicos randomizados evidenciaram que a cirurgia conservadora complementada pela radioterapia era capaz de controlar a doença local e

apresentar sobrevida semelhante às obtidas pela mastectomia radical (FISHER, 2002; VERONESI, 2002). Neste estudo, observou-se que as mulheres que foram submetidas à cirurgia conservadora apresentaram sobrevida de 86,4% e aquelas submetidas à cirurgia radical exibiram sobrevida de 80,2%. Cabe lembrar que a maioria das nossas pacientes (64%) apresentava tumor maior que dois centímetros, e conseqüentemente, 71,7% foram submetidas à cirurgia radical. Para aquelas com tumores pequenos (menores que dois centímetros), ficou reservada a cirurgia conservadora. Portanto a sobrevida superior verificada para essa última abordagem cirúrgica poderia estar mais relacionada o estágio inicial da doença do que ao tipo de cirurgia.

Ao se analisar a variável município de residência, verificou-se o efeito protetor significativo da categoria outras cidades no risco de óbito pela doença, o que pode ser explicado, em parte, pelo maior percentual de pacientes com seguimento incompleto nestas cidades (9,5%), em comparação com o município de Juiz de Fora (1,0%) (Teste de χ^2 – $p=0,06$). Tal fato pode ter comprometido a determinação da real sobrevida para estes municípios. Deve-se levar em consideração, ainda, que os casos provenientes de outras cidades poderiam representar aquelas mulheres com melhor condição sócio-econômica, em relação a sua população de origem, e, portanto, com maior possibilidade de acesso à terapêutica em centro de referência da região, o que não foi objeto de investigação deste estudo.

A partir dos dados analisados podemos concluir que a sobrevida específica por câncer de mama em cinco anos foi de 82% (IC95%: 78,0-85,4). Este resultado se mostra semelhante a outros estudos nacionais de sobrevida por câncer de mama (MENDONÇA *et al*, 2004; PEREIRA, 2001; DE MORAES *et al*.

2006; DE MORAES *et al*, 2005; GUERRA, 2007). Cabe ressaltar que o tratamento quimioterápico adjuvante do câncer de mama foi corretamente indicado no município de estudo, para o período analisado, conforme literatura específica.

Foram observadas sobrevidas mais elevadas após cinco anos na pré-menopausa ($p=0,02$), cor da pele branca ($p=0,08$), tamanho do tumor igual ou menor que dois centímetros ($p=0,05$), ausência de comprometimento linfonodal ($p=0,000$), estadiamento I ($p=0,000$), ciclos completos de quimioterapia ($p=0,03$), presença de hormonioterapia adjuvante ($p=0,05$) e nas pacientes provenientes das outras cidades de residência ($p=0,06$).

As piores sobrevidas, segundo as variáveis selecionadas, foram verificadas para as pacientes que apresentavam tumor maior ou igual a dois centímetros, comprometimento linfonodal e estadiamento III, caracterizando a doença em estágio mais avançado.

Partindo-se da lógica de que essas características que aumentam a probabilidade de desenvolver uma condição mórbida, seu controle, por intermédio de educação em saúde, promoção de estratégias de rastreamento precoce, permitirá evitar ou minimizar os agravos à saúde e o tratamento oportuno para o câncer de mama.

Para isso, deve haver clara evidência de que a doença em questão possa ser identificada em uma fase precoce, quando ainda não está clinicamente aparente, e que permitirá uma abordagem terapêutica eficaz, alterando seu curso ou minimizando os riscos associados com a terapêutica clínica. Além disso, a queda resultante em morbidade ou mortalidade deve ser alcançada sem um grande fardo de efeitos adversos gerados pela estratégia adotada.

É essencial educar a população e os profissionais de saúde para o reconhecimento dos sinais e sintomas precoces do câncer de mama, contribuindo para sua detecção em estágios menos avançados e aumentando as chances de sucesso do tratamento preconizado.

8. Referências Bibliográficas

ALVARENGA, M. Carcinomas da Mama. In: Sociedade Brasileira de Patologia. **Manual de padronização de laudos histopatológicos**. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores, 1999. p.193-203.

ANDERSON WF, JATOI I, DEVESA S.S. 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**, v. 90, n. 2, p.127-37, 2005.

ARMITAGE P., BERRY G. Survival Analysis. In: ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical Methods in Medical Research**. 2nd ed. Oxford: Oxford Scientific Publications, 1987.

ABRAHAM J., ZUJEWSKI J. A. Breast cancer In: ABRAHAM J., ALLEGRA C. J. Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Philadelphia: Ed. Lippincott William & Wilkins, 2002. p. 127-141.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer: Facts & figures. Disponível em http://www.cancer.org/docroot/PRO/content/PRO_1_1_Cancer_Statistics_2006_presentation.asp. Acesso em: 10 jun. 2007.

AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS NATIONAL CANCER DATA BASE. Disponível em: <<http://www.facs.org/cancer/ncdb/index.htm>>. Acesso em: 24 fev. 2005.

BARROS A.C.S.D.; BARBOSA E.M.; GEBRIM L.H. et al. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama – **Projeto Diretrizes** 2001. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/novas_diretrizes_sociedades.php. Acesso em: 20 jul.2007.

BARROS A., CARDOSO M. A., SHENG P. Y. et al. Radio guides localization of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. **Eur J Nucl Med**, v. 29, p. 1561-5, 2002.

BECK R. M., GUTZ L., HEYWANG-KUBRUNNER S. H. Stereotaxia vacuum core breast biopsy – experience of 560 patients. **Swiss Surg**, v.6, n. 3, p. 108, 2000.

BEATSON G. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the breast: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. **Lancet**, ii, p. 104-7, 1896.

BENICHOU J., GAIL M.H., MULVIHILL J.J. Graphs to estimate an individualized risk of breast cancer. **J clin Oncol**, v. 14, n. 1, p. 103-10, 1996.

BERRINO, F., ESTÈVE J., COLEMAN, M.P. Basic issues in estimating and comparing the survival of cancer patients. In: BERRINO, F., SANT, M., VERDECCHIA, A., CAPOCACCIA R., RACULINEN, T., STÈVE J. Survival of cancer patients in Europe – The Eurocare study. Lyon, France: IARC Scientific Publications, p. 132, 1995.

BERRINO, F., GATTA G., CHESSA E. *et al.* The Eurocare Working Group. Introduction: The Eurocare study. *European J Cancer*, v. 34, n. 14, p. 2139-2153, 1998.

BEVILACQUA J., CODY H., MACDONALD K.A. *et al.* A prospective validated model for predicting axillary node metastases based on 2.000 sentinel node procedures: The role of tumor location (corrected). *Eur J Surg Oncol*, v. 28, p. 490-500, 2002.

BOMBARDIERI E., CRIPPA F. *et al.* Nuclear medicine techniques for the study of breast cancer. *Eur J Nucl Med*, v. 24, p. 809-24, 1997.

BONADONNA G., *et al.* Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J med*, v. 294, p. 405-10, 1976.

BONADONNA G., VALAGUSSA P., MOLITERNI A., *et al.* Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*, v. 332, p. 901, 1995.

BONNEMA J., VAN DE VELDE C. J. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Oncol*, v. 13, p. 1531-7, 2002.

[BOUCHARDY C](#), [VERKOOIJEN HM](#), [FIORETTA G](#). Social class is an important and independent prognostic factor of breast cancer mortality. *Int J Cancer*, v. 119, n. 5, p.1145-51, 2006.

BRAY F., McCARRON P., PARKIN D.M. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res*. V. 6, n. 6, p. 229-39, 2004.

BRITO C., PORTELA M.C., DE VASCONCELOS M.T.L. Assistência oncológica pelo SUS a mulheres com câncer de mama no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública*, v. 39, n. 6, p. 874-881, 2005.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA MT, FAERSTEIN E, LATORRE MR. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad Saúde Pública*, v. 18, n.3, p. 579-94, mai-jun. 2002;.

CANTO, M.T.; ANDERSON, W.F.; BRAWLEY,O. Geografic variation in breast cancer mortality for white and black women. *CA Cancer J Clin*,V.51, p. 367-70, 2001.

CITRON M.L., BERRY D. A., CIRRINCIONE C. *et al.* Randomised trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*, v. 21, p. 1431-39, 2003.

CLEVES M. A., GOULD W.W., GUTIERREZ R.G. **An Introduction to Survival Analysis using Stata**. Stata Press Corporation, Texas, 2002.

CONNOLLY J. L., BOYAGES J. et al. Predictors of breast recurrence after conservative surgery and radiation therapy for invasive breast cancer. **Mod Pathol**, v. 11, p. 134-39, 1998.

COOMBES R. C., HALL E., GIBSON L. J. et al. A randomised trial of Exemestane after two to three years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. **N Engl J Med**, v. 349, p. 1793-1802, 2003.

COTRAN R. S., ROBBINS S.L., KUMMAR V. **Fundamentos de Robbins: Patologia Estrutural e Funcional**. 6ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 989-1000.

DE ABREU E., KOIFMAN S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. **Rev Bras Cancerol**, v. 48, n. 1, p. 113-31, 2002.

DE ABREU E. Câncer de mama feminina em Goiânia: análise da sobrevida em 10 anos na coorte diagnosticada entre 1988-90 [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: **Escola Nacional de Saúde Pública**, Fundação Oswaldo Cruz; 2002.154p.

DE MORAES A.B., ZANINI R.R., TURCHIELLO M. S. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 10, p. 2219-2228, 2006.

DE MORAES E.D., ALBAN L.B.V., COSTA R., et al. Epidemiologia, características tumorais e sobrevida global de 1565 pacientes com câncer de mama em acompanhamento no Núcleo de Oncologia da Bahia, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, Ano VIII, n. 29, p. 4-12, 2005.

DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA. Secretaria de saúde, saneamento e desenvolvimento ambiental de Juiz de Fora. Sistema de informação de mortalidade, 2006.

DIXON M., SAINSBURY R. Assessment and investigation of common symptoms. In: DIXON M., SAINSBURY R. **Diseases of the Breast**. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1998. Cap. 2, p. 9-39. ISBN 0-443-06185-8.

DOWSETT M. et al. Assessment of HER-2 status in breast cancer: Why, when and how? **Eur J Cancer**, v. 36, p. 170-6, 2000.

EAKER S, DICKMAN PW, HELLSTROM V, ZACK MM, AHLGREN J, HOLMBERG L. Regional differences in breast cancer survival despite common guidelines. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 14, n.12, p. 2914-18, 2005.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS'COLLABORATIVE GROUP: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. **Lancet**, v. 351, p. 1467, 1998.

ELSTON C. W., ELLIS I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology**, v. 19, p. 403-10, 1991.

ELSTON C. W., ELLIS I. O. Method for grading breast cancer. **J Clin Pathol**, v. 46, p. 189-190, 1993.

EISENBERG A.L.A. Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares. Coorte hospitalar, 1992-1996, Rio de Janeiro, Brasil. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: **Escola Nacional de Saúde Pública**, Fundação Oswaldo Cruz, 2004, 178 p.

FARIAL. F., OLIVEIRA FILHO J.A., GARCIA A.R. Quimioterapia concomitante a radioterapia no tratamento adjuvante do câncer de mama localizado. **Rev Bras Cancerologia**, v. 47, n. 2, p.153-58, 2001.

FIELD T.S., BUIST D.S.M., DOUBENI C. et al. Disparities and survival among breast cancer patients. **J Nat cancer Inst Monography**, n. 35, p. 88-95, 2005.

FISHER B., ANDERSON S., BRAYANT J. *et al.* Twenty-years follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpctomy, and lumpctomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **N Engl J Med**, v. 347, n. 16, p. 1233-41, 2002.

FISHER B.,BROWN A., MAMOUNAS E. *et al.*Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease im women with operable breast cancer: Finding from NSABP B-18. **J Clin Oncol**, v. 15, p. 2483, 1997.

FISHER B., CONSTANTINO J. P., WICKERHAM D.L., et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. **J Nat Cancer Inst**, v. 90, p. 1371-1388, 1998.

FISHER B., DIGNAM J., WOLMARK N., et al. Tamoxifen in the treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. **Lancet**, v. 353, p.1993-2000, 1999.

FISHER B., RAVDIN R. D., AUSMAN R. K. et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. **Ann Surg**, v. 168, p. 337-56, 1968.

FISHER B., REDMOND C., DIMITROV N. V., et al. A randomised clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. **N Engl J Med**, v. 320, p. 473, 1989.

FISHER B., REDMOND C., LEGAULT-POISSON S. 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**, v. 8, n. 6, p. 1005-18, 1990.

FISHER B., SLACK N. H. Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. **Surg Gynecol Obstet**, v. 131, p. 79-88, 1970.

FISHER D.R., WURDINGER S., BOETTCHER J., et al. Further signs in the evaluation of magnetic resonance mammography: a retrospective study. **Invest Radiol**, v. 40, n. 7, p. 430-5, Jul. 2005.

FRENCH EPIRUBICIN STUDY GROUP. Epirubicin-based chemotherapy in metastatic breast cancer patients: role of dose-intensity and duration of treatment. **J Clin Oncol**, v. 18, p. 3115-24, 2000.

FUMOLEAU P., DEVAUX Y., et al. Premenopausal patients with node-positive resectable breast cancer. Preliminary results of a randomised trial comparing 3 adjuvant regimens: FEC 50 x 6 cycles versus FEC 50 x 3 cycles versus FEC 75 x 3 cycles. The French Adjuvant Study Group. **Drugs**, v. 45 (suppl 2), p. 38-45, 1993.

GAIL M.H., BRINTON L.A., BYAR D.P., et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. **J Nat Cancer Inst**, v. 81, p. 1879-86, 1989.

GATTA G., BUIATT E., CONTI E., et al. Variations in the survival of adult cancer patients in Italy. **Tumori**, v. 83, n.1, p. 497-504, 1997

GANZ P. A. C. N., FRED C., et al. Breast cancer survivors: psychosocial concerns and quality of life. **Breast cancer Res Treat**, v. 38, p. 183-99, 1996.

GEHL J., DOMBERNOWSKY P., et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardio toxic. **Ann Oncol**, v. 7, n. 7, p. 687-93, 1996.

GENARI R., GALIMBERTI V., DE CICCIO C. et al. Use of technetium -99m-labeled colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of non-palpable breast lesions, **J Am Coll Surg**, v. 190, n. 6, p. 692-8, 2000.

GIACOMELLI V., VERONESI U. Internal mammary nodes as a site for metastatic spread of breast cancer. **Tumori**, v. 38, p376-393, 1952.

GOLDHIRSCH A., GLICK J.H., GELBER R.D. et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. **Ann Oncol**, published September 7, 2005.

GOOS P. E., INGLE J. N., MARTINO S. et al. Randomised trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. **N Engl J Med**, v. 349, p. 1793-1802, 2003.

GROSCLAUDE, P., COLONNA. M., HEDELIN, G. et al.. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. **Breast Cancer Res Treat**, v. 70, n.2, p.137-43, 2001.

GRUNFELD E., MANT D., YUDKIN P. et al. Routine follow-up of breast cancer in primary care: randomized trial. **BMJ**, v. 313, p. 665-9, 1996.

GUERRA M.R., GALLO C.V.M., MENDONÇA G.A.S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Rev Bras Cancerol**; v.51, n.3, p. 227-34, 2005.

GUERRA M. R. Sobrevida e fatores prognósticos para o câncer de mama em Juiz de Fora, Minas Gerais, na coorte diagnosticada entre 1998 e 2000 [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: **Instituto de Medicina Social**, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2007.157p.

HALSTED W. S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. **Johns Hopkins Hosp Bull**, v. 4, p 297, 1894.

HANDLEY R. S., THACKRAY A. C. Invasion of internal mammary lymph nodes in carcinoma of the breast. **Br Med J**, v. 1, p. 61-63, 1954.

HARMS S. E. Technical report of the international working group on breast MRI. **J Magn Reson Imaging**, v. 10, p. 979-991, 1999.

HARRIS J. R., LIPPMAN M. E., VERONESI U. et al. Breast Cancer. **New Engl J Med**, v. 327, p. 390-8, 1992.

HEBERT-CROTEAU N, FREEMAN CR, LATREILLE J, RIVARD M, BRISSON J. A population-based study of the impact of delaying radiotherapy after conservative surgery for breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, v. 88, n.2, p.187-96, 2004.

HELLMAN S., HARRIS J.R. Natural history of breast cancer. In: HARRIS J. R., LIPPMAN M. E., MORROW M., et al. **Disease of the Breast**, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 407-24.

HENDERSON I. C., BERRY A., DEMITRI G. D., et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. **J Clin Oncol**, v. 21, p. 976-83, 2003.

HERSHMAN D., McBRAD E., JACOBSON J.S., et al. Racial disparities in treatment and survival among women with early breast cancer. **J Clin Oncol**, v. 23, n. 27, p. 6639-46, 2005.

HOLLI K., ISOLA J. Effect of age on the survival of breast cancer patients. **Eur J Cancer**, v. 33, n. 3, p. 425-8, 1997.

HORTOBAGYI B. N., AMES F. C., et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. **Cancer**, v. 62, p. 2507-516, 1988.

HORTOBAGYI G. N., BUZDAR A. U. Current status of Adjuvant systemic therapy for primary breast cancer: progress and controversy. **Ca Cancer J Clin**, v. 45, n. 4, p.199-226, 1995.

HOSMER DM, LEMESHOW S. **Applied logistic regression**. New York: John Wiley & Sons, 1989

HSU J.L., GLASER S.L., WEST D.W. Racial/Ethnic differences in breast cancer survival among San Francisco Bay area women. **J Nat Cancer Instit**, v. 89, n. 17, p. 1311-12, 1997.

HUANG Z., HANKINSON S.E., COLDITZ G.A., et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. **J Am Med Assoc**, v. 278, p. 1407-11, 1997.

HUTCHINS L. F., GREEN S., RAVDIN P., et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: first results of Intergroup trial INT 0102. In: AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, thirty-fourth Annual Meeting, 1998, **Proc Am Soc Clin Oncol**, 1998, 17:1a (abst 2).

HUTCHINS L.F., UNGER J.M., CROWLEY J.J., et al: Under representation of patients 65 years so age or older in cancer treatment trials. **N England J Med**, v. 341, p. 2061-67, 1999.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER – Globocan 2002. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/>. Acesso em: 04 jun. 2007.

INTERNATIONAL BREAST ULTRASOUND SCHOOL. Disponível em <http://www.ibus.org/breastultrasound>. Acesso em: 01 dez. 2005.

JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, MURRAY T, XU J, THUN MJ. Cancer statistics, 2007. **CA Cancer J Clin**, v.5 n.1, p. 43-66, 2007.

JOHNSON-THOMPSON M. C., GUTHRIE J. Ongoing research to identify environmental risk factors in the breast carcinoma. **Cancer**, v. 88, p. 1224-9, 2000.

KESSLER L.G. The relation between age and incidence of breast cancer. **Cancer**, v. 69, p. 1896-1903, 1992.

KOIFMAN, S. Incidência do câncer no Brasil. In: Os muitos Brasis – Saúde e população na década de 80 (M. C. S. Minayo, org). p. 143-76, São Paulo: Hucetec - ABRASCO, 1995.

KLEINBAUM D.G. **Survival analysis: a self-learning text**. New York: Springer. 1995.

KOIZUMI M., MAKITA M., YASHIMOTO M., et al. Indications for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer: retrospective and simulation analysis. **Jpn J Clin Oncol**, v. 32, p. 517-24, 2002.

KOLB T. M., LICHY J., NEWHOUSE J. H. Occult cancer in women with dense breast: detection with screening US: diagnostic yield and tumor characteristics. **Radiology**, v. 207, p. 191-199, 1998.

KOLLIAS J., ELSTON C.W., ELLIS I.O., ROBERTSON J.F., BLAMEY R.W. Early-onset breast cancer histopathological and prognostic considerations. **Br J Cancer**, v. 75, n. 9, p. 1318-23, 1997.

LAGERLAND M., BELLOCCO R., KARLSSON P., TEJLER G., LAMBE M. Socio-economic factor and breast cancer survival – a population-based cohort study (Sweden). **Cancer Causes and Control**, v. 16., p. 419-30, 2005.

LEITCH A. M., DODD G. D., COSTANZA M., et al. American cancer society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997. **Ca Cancer J Clin**, v. 47, p. 150-53, 1997.

LIN Y-C., CHEN S-C., CHANG H-K. Identifying good prognosis group of breast cancer patients with 1-3 positive axillary nodes for adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) chemotherapy. **Japanese J Clin Oncol**, v. 35, n. 9, p. 514-519, 2005.

LIVIA L., PAIARA F., SAIEVAC C. *et al.* Survival and breast relapse in 3834 patients with T1-T2 breast cancer after conserving surgery and adjuvant treatment. **J Eur Soc The Radiolo and oncol**, v. 82, n. 3, p. 287-293, 2007.

LJUNG B. M., DREGET A., CHIAMPI N., et al. Diagnostic accuracy of FNA biopsy is determines by physician training. **JAMA**, 2000, in press.

LOHRISCH C.; PALTIEL C.; GELMON K. et al. Impact on survival fo time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 30, p. 4888-4894, 2006.

LÜCK H.J., et al. Phase II study of paclitaxel and epirubicin as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer. **Semin Oncol**, v. 24, n. 5 (suppl 17), p. 35-39, 1997.

MAMOUNAS E. P., BRYANT J., LEMBERSKY B. *et al.* Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. **J Clin Oncol**, v. 23, n. 16, p. 3686-99, 2005.

MANSOUR E.G., GRAY R., SHATILA A. H., *et al.* Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer intergroup study. **N Engl J Med**, v. 320, p. 485, 1989.

MANSOUR E.G., GRAY R., SHATILA A. H., *et al.* Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten years analysis – an Intergroup study. **J Clin Oncol**, v. 16, p. 3486-92, 1998.

MARGOTTINI M., BUCALOSSI P. Le metastasi linfoghiandolari mammary interne nel cancro della mammella. **Oncologia**, v. 23, p. 70-83, 1949.

MARTIN M., PIENKOWSKI T., MACKEY J., *et al.* Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. **N Engl J Med**, v. 352, n. 22, p. 2302-13, 2005.

MATTI S.A. Adjuvant therapy of primary breast cancer: A Review of Key Findings from the 7th International Conference, St. Gallen, February 2001. **The Oncologist**, v.6, n. 4, p. 376-385,2001.

McPHERSON, K., STEEL C. M., DIXON, J. M. ABC of breast diseases. Breast cancer: epidemiology, risk factors and genetics. **BMJ**, v. 321, n.7261, p. 624-628, 2000.

MENDONÇA G.A.S., SILVA A.M., CAULA W.M. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1232-39, 2004.

MICHELI A., GATTA G., VERDECCHIA A. Studying survival of cancer patients in different in different populations: its potential and role. **Tumori**, v. 83, n. 1, p. 3-8, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. ATLAS de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/atlas/>. Acesso em: 09 mai. 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa 2006 – Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/>. Acesso em: 20 jun. 2007

MINISTÉRIO DA SAÚDE. QUIMIOTERAPIA. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id+101 >. Acesso em: 12 dez. 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Registros Hospitalares de Câncer (RHC). Instituto Nacional do Câncer - 1998. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 14 dez. 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA. **Falando sobre o câncer de mama**. Rio de Janeiro, MS/INCA, 2002. 66 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA. **Controle do câncer de mama – Documento de Consenso**. Rio de Janeiro: INCA, 2004¹ 37p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **TNM: Classificação de tumores malignos**. Org: União Internacional Contra o Câncer. 6ª ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004². 254p.

MIRZA N. Q., VLASTOS G., MERIC F. *et al.* Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. **Ann Surg Oncol**, v. 9, n. 3, p. 256-65, 2002.

MUELLER C. B., LESPERANCE M. L. NSABP trials of adjuvant chemotherapy for breast cancer. A further look at the evidence. **Ann Surg**, v. 214, n. 3, p. 206-11, sep 1991.

NABHOLTZ J.M., PIENKOWSKI T., MACKAY J., *et al.* Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. In: AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, thirty-eighth Annual Meeting, 2002, Orlando. **Proc Am Soc clin Oncol**, 2002, 36a (abstr. 141).

NAGYKALNAI T. Evolution of adjuvant chemotherapy of breast cancer from Bonadonna to the taxanes. **Magy Onkol**, v. 46, n. 4, p. 307-13, 2002.

NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2004. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/breast/HealthProfessional#Section27>>. Acesso em: 06 dez. 2005.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Disponível em: <http://consensus.nih.gov/2000/2000AdjuvantTherapyBreastCancer114html.htm> Acesso em: 10 jun. 2007.

NIXON A. J., NEUBERG D., HAYES D.F. *et al.* Relationship of patient age to pathologic feature of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. **J Clin Oncol**, v. 12, n. 5, p. 888-95, 1994.

NYSTROM L., ANDERSSON J., BJURSTAM N., *et al.* Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. **Lancet**, v. 359, p. 909-19, 2002.

OFFIT K., KAUFF N., SATAGOPAN J., *et al.* Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. In: AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, thirty-eighth Annual Meeting, 2002, Orlando. **Proc Am Soc clin Oncol**, 2002, 21 (abstr 3).

OSBORNE C. K., CLARK G.M., RAVDIN P.M. Adjuvant systemic therapy of primary breast cancer. In: HARRIS, J.R.; MORROW, M; LIPPMAN, M.E.; HELLMAN S. **Diseases of the Breast**. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1996. p. 548-578.

PAGE D.L., JENSEN R.A., SIMPSON J.F. Premalignant and malignant disease of the breast: the roles of the pathologist. **Mod Pathol**, v. 11, p. 120-28, 1998.

PANADES M., OLIVOTTO I.A., SPEERS C.H. et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. **J Clin Oncol**, v.20, 23, n. 9, p. 1941-50, Mar. 2005.

PARKIN D.M., WHELAN S.L., et al. Cancer incidence in five continents, vol. VII. International Agency for Research on Cancer. Scientific Publications, **IARC**, Lyon, v. 3, n. 143, 1997.

PARKIN D.M., BRAY F., FERLAY J., PISANI P. Global cancer statistics, 2002. **Ca Cancer J Clin**, v. 55, p. 74-108, 2005.

PEGRAM M.D., KONECNY G.E., O'CALLAGHAN C., et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapy drugs used in the treatment of breast cancer. **J Nat Ca Inst**, v. 96, p. 739-49, 2004.

PEREIRA W.M.M. Mortalidade e sobrevida por câncer de mama, no estado do Pará. [Tese de Mestrado]. Rio de Janeiro: **Escola Nacional de Saúde Pública**, Fundação Oswaldo Cruz, 2001, p. 103.

PICCART-GEBHART M. J., et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. **N Engl J Med**, v. 353, n. 16, p. 1659-72, Oct. 2005.

PRITCHARD K.I., ARMITAGE G.R., et al. Randomised trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy added to tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Breast Cancer Site Group. **J Clin Oncol**, v. 15, n. 6, p. 2302-11, 1997.

PROJETO DIRETRIZES: Diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projetodiretrizes/024.pdf> . Acesso em: 12 dez. 2005.

RAVDIN P.M., CHAMNESS G.C. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers – a review. **GENE**, v. 159, n. 1, p. 19-27, 1995.

RECHT A., EDGE S.B., SOLIN I.J., et al. Post-mastectomy radiotherapy guidelines' of the American Society of Clinical Oncology. **J Clin Oncol**, v. 19, p. 1539-69, 2001.

REDON H., LACOUR J. La place du curage parasternal dans le traitement du cancer du sein. **Presse Méd**, v. 63, p. 1173-76, 1955.

RIDOFI R.L., ROSEN P.P., et al. Medullary carcinoma of the breast: a clinic pathologic study with 10 year follow-up. **Cancer**, v. 40, p. 1365-85, 1997.

RIGO P., PAULUS P., et al. Oncological applications of PET with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. **Eur J Nucl Med**, v. 23, p. 1641-74, 1996.

ROBERTSON J.F., OSBORNE C.K., HOWELL A., et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women – a prospective combined analysis of two multicenter trials. **Cancer**, v. 98, p. 229-38, 2003.

RODY A., V MINCKWITZ G., KAUFMANN M. San Antonio breast symposium – highlights 2004. **Zentralbl Gynakol**, v.127, n. 2, p. 59-65, 2005.

ROSEN P.P., GROSHEN S., KINNE D.W., et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-u. **J Clin Oncol**, v. 11, n.11, p. 2090-100, 1993.

ROSEN P.P., SAIGO P.E., et al. Predictors of recurrence in stage I breast carcinoma. **Ann Surg**, v.193, p. 15-22, 1981.

ROSNER B., COLDITZ G.A., et al. Reproductive risk factor in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 139, n.8, p. 819-35, 1994.

RUGER J.P. M. Measuring disparities in health care. **BMJ**, v. 333, p. 274, 2006.

SANT M., AARELEID T., BERRINO F. Eurocare-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94 – results and commentary. **Annals of Oncology**, v.14 (Supplement 5), p.61-118, 2003.

SANT M., CAPOCACCIA R., VERDECCHIA A. et al. Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. The EURO CARE working group. **Int J Cancer**, v. 77, n. 5, p. 679-83, 1998.

SANT M, ALLEMANI C, BERRINO F, COLEMAN MP, AARELEID T, CHAPLAIN G et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. **Cancer**, Feb 15; v.100, n. 4, p. 715-722, 2004.

SCHRAG D. et al. Effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy women with BRCA1 or BRCA2 mutations. **N Engl J Med**, v. 336, n. 20, p. 1465-71, 1997.

SHAEFER G., ROSEN P.P., et al. Breast carcinoma in elderly women: pathology, prognosis and survival. **Pathol Ann**, v. 19, p. 195-219, 1984.

SIMON M.S., BANERJEE M., CROSSLEY-MAY H. et al. Racial differences in breast cancer survival in Detroit metropolitan area. **Breast Cancer Res Treat**, v. 97, p. 149-155, 2006.

SLAMON D.J., GODOLPHIN W., JONES L.A., et al Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. **Science**, v. 235, n. 4785, p. 177-82, 1987.

SMITH I.E. Efficacy and safety of Herceptin in women with metastatic breast cancer; results from pivotal clinical studies. **Anticancer drugs**, v. 12, p. S3-S10, 2001.

SMITH T. J., DAVIDSON N. E., SCHAPIRA D. V., GRUNFELD E., MUSS H. B. et al. American society of clinical oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. **J Clin Oncol**, v. 17, n.3, p. 1080, 1999.

STEWART D.J., PRITCHARD K.I., et al. Cyclophosphamide and fluorouracil combined with mitoxantrone versus doxorubicin for breast cancer: superiority of doxorubicin. **J Clin Oncol**, v. 15, p. 1897-905, 1997.

TANCINI G., BONADONNA G., VALAGUSSA P., et al. Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. **J Clin Oncol**, v.1, p.2, 1983.

THE ADJUVANT BREAST CANCER TRIALS COLLABORATIVE GROUP. Polychemotherapy for early breast cancer: results from the international adjuvant breast cancer chemotherapy randomized trial. **J Nat Cancer Inst**, V. 99, N.7, P. 506-515, 2007.

THE ATAC TRIALISTS'GROUP. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. **Lancet**, v. 359, p. 2131-39, 2002.

THE ATAC TRIALISTS'GROUP. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer. Result of the ATAC (Arimidex®, tamoxifen, alone or in combination) trial efficacy and safety update analysis. **Cancer**, v. 98, p. 1802-10, 2003.

THE ATAC TRIALISTS' GROUP. Results of the ATAC (Arimidex®, Tamoxifen alone or in combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. **Lancet**, v. 365, p. 60-62, 2005.

THUNE I., BRENN T., et al. Physical activity and the risk of breast cancer (see comments). **N Engl J Med**, v. 336, n. 18, p. 1275-97, 1997.

TNM – Classificação de Tumores Malignos. 6ª ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254p. ISBN 85-7318-0099-4.

TRIMBLE E.L., CARTER C.L., CAIN D., et al. Representation of older patients in cancer treatment trials. **Cancer**, v. 74, p. 2208-14, 1994.

TURNER L., SWINDELL R., BELL W. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. **Ann R Coll Surg**, v. 198, p. 207, 1983.

URBAIN J.L. Breast cancer screening, diagnostic accuracy and health care polities. **J Ass Med Canadian**, v. 172, n. 2, p. 210-211, 2005.

URBAN J.A. Radical mastectomy with en bloc in continuity resection of the internal mammary lymph node chain. **Surg Clin North Am**, v. 103, p. 1065-82, 1956.

VALERO V. Primary chemotherapy with docetaxel for the management of breast cancer. **Oncology**, v. 16, n. 6 (suppl 6), p. 35-43, 2002.

VERCELLI M., QUAGLIA A., CASELLA C., et al. Cancer patient survival in the elderly in Italy. ITACARE Working Group. **Tumori**, v. 83, n. 1, p. 490-6, 1997.

VERONESI U., BANFI A., DEL VECCHIO M., et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, Axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long term results. **Eur J Cancer Clin Oncol**, v. 22, p. 1085, 1986.

VERONESI U., CASCINELLI N., MARIANI L. et al. Twenty-years follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. **N Engl J Med**, v. 347, n. 16, p. 1227-32, 2002.

VERONESI U., MARUBINE E., DEL VECCHIO M. et al. Local recurrences and distant metastases alter conservative breast cancer treatment: partly independent events, **J Nat Cancer Inst**, v. 87, p. 19, 1995.

YANCIK R., RIES L.G., YATES J.W. Breast cancer in aging women: A population-based study of contrasts in stage, surgery and survival. **Cancer** 1989; v. 63, p. 976-981, 1989.

ZIEGLER R. G., HOOVER R. N. et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian – American Women. **J Nat Cancer Inst**, v. 85, n.22, p. 1819-1827, 1993.

Anexo I:

Esquemas quimioterápicos utilizados:

CMF: (Bonadonna):

Ciclofosfamida: 100 mg/m², VO, dias 1 a 14;

Methotrexato: 40 mg/m², IV, dias 1 e 8;

Fluorouracil: 600 mg/m², IV, dias 1 e 8;

Repetir a cada quatro semanas (BONADONNA et al., 1976).

CMF: (modificado):

Ciclofosfamida: 600 mg/m², IV, dia 1;

Metotrexate: 40 mg/m², IV, dia 1;

Fluorouracil: 600 mg/m², IV, dia 1;

Repetir a cada três semanas (PRITCHARD et al., 1997).

CMF:

Ciclofosfamida: 500 mg/m², IV, dia 1;

Mitoxantrona: 10 mg/m², IV, dia 1;

Fluorouracil: 500 mg/m², IV, dia 1;

Repetir a cada três semanas (STEWART et al., 1997).

FAC:

Fluorouracil: 500 mg/m², IV, dia 1;

Doxorrubicina: 50 mg/m², IV, dia 1;

Ciclofosfamida: 500 mg/m², IV, dia 1;

Repetir a cada três semanas (STEWART et al., 1997).

FEC:

Fluorouracil: 500 mg/m², IV, dia 1;

Epirrubicina: 50 ou 75 mg/m², IV, dia 1

Ciclofosfamida: 500 mg/m², IV, dia 1;

Repetir a cada três semanas (FUMOLEAU et al., 1993).

FEC 100:

Fluorouracil: 500 mg/m², IV, dia 1;

Epirrubicina: 100 mg/m², IV, dia 1;

Ciclofosfamida: 500 mg/m², IV, dia 1;

Repetir a cada três semanas, por quatro ciclos (FRENCH EPIRRUBICIN STUDY GROUP, 2000).

AC:

Doxorrubicina: 60 mg/m², IV, dia 1;

Ciclofosfamida: 600 mg/m², IV, dia 1;

Repetir a cada três semanas (FISHER et al., 1968).

EC:

Epirrubicina: 60 mg/m², IV, dia 1;

Ciclofosfamida: 600 mg/m², dia 1;

Repetir a cada 21 dias (FRENCH EPIRRUBICIN STUDY GROUP, 2000).

PACLITAXEL/ DOXORRUBICINA:

Doxorrubicina: 50 a 60 mg/m², IV, dia 1;

Paclitaxel: 155 a 200 mg/m², IV, em infusão de três horas;

Repetir a cada três semanas (GEHL et al., 1996).

PACLITAXEL/ EPIRRUBICINA:

Epirrubicina: 60 mg/m², IV, dia 1;

Paclitaxel: 175 mg/m², IV, em infusão de três horas;

Repetir a cada três semanas (LÜCK et al., 1997).

AC-T: (PACLITAXEL):

Doxorrubicina: 60 mg/m², IV, dia 1;

Ciclofosfamida: 600 mg/m², IV, dia 1;

Repetir 21/21 dias, por quatro, e a seguir:

Paclitaxel: 175 mg/m², IV, em infusão de três horas;

Repetir a cada três semanas (HENDERSON et al., 2003).

AC-T: (PACLITAXEL – Dose densa):

Doxorrubicina: 60 mg/m², IV, dia 1;

Ciclofosfamida: 600 mg/m², IV, dia 1;

Repetir a cada 14 dias, por quatro, e a seguir:

Paclitaxel: 175 mg/m², IV, em infusão de três horas;

Repetir 14/14 dias, por quatro ciclos; (CITRON et al., 2003).

AC –T: (DOCETAXEL):

Doxorrubicina: 60 mg/m², IV, dia 1;

Ciclofosfamida: 600 mg/m², IV, dia 1;

Repetir 21/21 dias, por quatro ciclos, e a seguir:

Docetaxel: 75 mg/m², IV, em uma hora de infusão, dia 1;

Repetir 21/21 dias, por quatro ciclos (VALERO, 2002).

TAC:

Docetaxel: 75 mg/m², IV, dia 1;

Doxorrubicina: 50 mg/m², IV, dia 1;

Ciclofosfamida: 500 mg/m², IV, dia 1; Repetir 21/21 dias

(NABHOLTZ et al., 2002).

Anexo II:

Principais esquemas hormonais utilizados:

Terapêutica adjuvante indicada para aquelas pacientes com receptores hormonais positivos;

Terapêutica neo-adjuvante indicada para aquelas pacientes com tumores avançados localmente, com receptores hormonais positivos e na pós-menopausa.

Principais esquemas de hormônios utilizados:

- Tamoxifeno: 20 mg/ dia (EBCTCG, 2007);
- Exemestano: 25 MG/ dia (COOMBES et al., 2004);
- Anastrozol: 1 mg/ dia (ATAC, 2002, 2003, 2005);
- Letrozol: 2,5 mg/ dia (GOSS et al., 2003);
- Fulvestranto: 250mg/5ml, IM, 28/28 dias (ROBERTSON et al., 2003).

Anexo III:

Artigo de revisão

“Câncer de mama: Uma revisão histórica do tratamento cirúrgico e quimioterápico”.

Jane Rocha Duarte Cintra¹; Maria Teresa Bustamante Teixeira²; Maximiliano Ribeiro Guerra³.

- 1- Médica oncologista; Membro titular da Sociedade Brasileira de Cancerologia – SBC e Membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências de Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Núcleo de Assessoria e Treinamento em Educação e Saúde (NATES/UFJF), Juiz de Fora.
- 2- Doutora em Saúde Coletiva. Núcleo de Assessoria e Treinamento em Educação e Saúde – NATES/ UFJF, Juiz de Fora.
- 3- Mestre em Saúde Coletiva. Núcleo de Assessoria e Treinamento em Educação e Saúde – NATES/ UFJF, Juiz de Fora. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ), Rio de Janeiro.

Resumo

O diagnóstico de câncer de mama oferece oportunidades para intervenções curativas. O tratamento cirúrgico, ao longo dos anos, se tornou menos radical, possibilitando opções mais conservadoras. Após o tratamento

cirúrgico, as mulheres com um risco maior de recorrência dispõem de múltiplas formas de tratamentos adjuvantes ou complementares.

Palavras-chave

Câncer de mama; tratamento cirúrgico; quimioterapia adjuvante.

Introdução

O câncer da mama é a neoplasia de maior incidência entre as mulheres, com aproximadamente um milhão de novos casos a cada ano no mundo, compreendendo 18% de todos os cânceres femininos (McPHERSON *et al.*, 2000) e representando a principal causa de morte por neoplasias (HORTOBAGYI *et al.*, 1995). Em homens, essa neoplasia constitui apenas menos de 1% dos casos novos, resultando em uma proporção mulher/homem de aproximadamente 100:1 (OSBORNE *et al.*, 1996).

As taxas de incidências mais altas do câncer de mama são verificadas na América do Norte, na Europa ocidental e em países economicamente desenvolvidos, enquanto que na África, na Ásia e nos países do terceiro mundo observa-se uma incidência dez vezes menor (PARKIN *et al.*, 1997).

No Brasil, estima-se, para 2006, uma taxa de incidência de 52 por 100.000 mulheres (48.930 casos novos). (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Essa doença acomete principalmente mulheres menopausadas, apesar de ser mais agressiva e de progressão mais rápida naquelas na pré-menopausa (NIXON *et al.*, 1994). As taxas de incidência de câncer de mama aumentam com a idade, alcançando seu pico na faixa etária dos 65 a 70 anos (YANCIK *et al.*, 1989).

Múltiplos fatores de risco estão envolvidos na patogênese desta doença (HUANG *et al.*, 1997). A avaliação prognóstica deve incluir fatores relacionados ao paciente e à neoplasia. Em relação ao paciente, são importantes a idade e a posição em relação ao menacma (pré, peri ou pós-menopausa); o estado geral determinado pelo grau de desempenho individual (*performance status*); as comorbidades e a concomitância com outros tratamentos. Em referência à neoplasia, os fatores mais relevantes são o estadiamento e as características morfológicas (histopatologia), citológicas (imunohistoquímica) e genéticas (RAVDIN, CHAMNESS, 1995).

Cirurgia

O tratamento do câncer de mama, até meados da década de 70, era considerado como de domínio do cirurgião. Foi William Halsted, em 1894, que descreveu a técnica da mastectomia radical, mais tarde conhecida como mastectomia radical clássica ou operação de Halsted, que consistia na ablação da mama, dos dois músculos peitorais e do conteúdo axilar, em monobloco, através de uma incisão vertical (HALSTED, 1894).

Novas idéias surgiram, entretanto em direção oposta, considerando o procedimento de Halsted insuficientemente radical. Foi Richard Handley em Londres, quem indicou a ampliação da cirurgia com a retirada dos linfonodos retroesternais (HANDLEY e THACKRAY, 1954). Outros cirurgiões, quase na mesma época, em Paris, Milão e em Roma se dedicaram em estudar esta técnica, e demonstraram que havia risco de 25% dos casos, de deixar metástases em linfonodos da cadeia linfática mamária interna, quando se praticava a mastectomia clássica (MARGOTTINI e BUCALOSSI, 1949;

GIACOMELLI e VERONESI, 1952; REDON e LACOUR, 1955). Então, Urban, em 1956, descreveu procedimento que envolvia, além da mastectomia clássica de Halsted, a extensão do esvaziamento linfonodal para as cadeias linfáticas da mama interna, conhecida como mastectomia radical ampliada (URBAN, 1956).

Essas técnicas cirúrgicas começaram, então, a serem substituídas por mastectomias radicais modificadas, que, até hoje, são as opções cirúrgicas utilizadas no tratamento do câncer de mama. Há dois tipos de mastectomias radicais modificadas: a de Pattey-Dyson, que preserva o músculo grande peitoral e a de Madden-Auchinclos, que difere por preservar os dois músculos peitorais (o grande e o pequeno peitoral) (TURNER, SWINDELL, BELL, 1983).

Com a publicação do estudo clássico de Veronesi, consagrou-se o tratamento conservador para o câncer de mama, composto, basicamente, pela tríade: ressecção tumoral ampla (quadrantectomia ou setorectomia), linfadenectomia axilar e posterior radioterapia (VERONESI *et al*, 1986). Essa corrente conservadora surgiu graças à conjugação de três fatores:

4. Com o melhor entendimento da história natural da doença e do conceito de disseminação loco-regional, definiu-se o câncer de mama como uma doença sistêmica desde o seu início;
5. A maior conscientização das mulheres, que passaram a questionar a cirurgia radical e discutir outras opções terapêuticas, menos agressivas, minimizando muitos problemas físicos, psicológicos e sociais relacionados com o tratamento do câncer de mama, além da recuperação da função sexual (GANZ, FRED *et al*, 1996);
6. A difusão da mamografia, identificando tumores menores, passíveis de cirurgias mais econômicas (NYSTROM *et al*, 2002).

Nas últimas duas décadas observa-se um declínio considerável quanto à agressividade do tratamento cirúrgico em pacientes portadoras de câncer de mama, havendo uma tendência a cirurgias cada vez mais conservadoras, sem comprometer o controle loco-regional e sobrevida dos pacientes (FISHER *et al*, 1970).

Os tumores pequenos apresentam uma chance mínima de comprometimento da axila (BEVILACQUA *et al*, 2002; HELLMAN e HARRIS, 2002). Nesses casos, fica difícil justificar a agressividade de uma dissecação linfonodal axilar clássica, visto que a probabilidade de infiltração tumoral é muito baixa.

Atualmente, a indicação da biópsia do linfonodo sentinela adiciona uma nova estratégia de tratamento das pacientes portadoras de câncer de mama em estágio precoce (tumores “in situ”, tumores classificados como T1 e T2 com base no sistema de estadiamento TNM) (BONNEMA e VAN DE VELDE, 2002; KOIZUMI *et al*, 2002). O conceito de linfonodo sentinela é a identificação do linfonodo inicial de drenagem do tumor e sua posterior ressecção, sendo localizado através do mapeamento linfático local. A análise deste linfonodo pode prever o acometimento da cadeia linfática (BONNEMA e VAN DE VELDE, 2002).

Convencionalmente, as pacientes são submetidas à cirurgia (conservadora ou radical) seguida por terapias adjuvantes que incluem quimioterapia, irradiação e hormonioterapia. Foi, nas últimas décadas, que o conceito de equipe multidisciplinar passou a ser incorporado no seu manejo, agregando, além da equipe cirúrgica, o patologista, o radiologista, o radioterapeuta, o oncologista clínico e a equipe de reabilitação e suporte, que integram o tratamento atual das doenças malignas da mama.

Quimioterapia adjuvante

Os primeiros conhecimentos quanto à quimioterapia e a hormonioterapia para a neoplasia de mama são oriundos dos resultados alcançados com o tratamento da doença avançada e metastática.

As análises da utilização da monoquimioterapia adjuvante para tratamento das neoplasias de mama, se iniciaram no *National Surgical Adjuvant and Bowel Project* (NSABP), em 1958. Para o controle adicional do câncer de mama, com a utilização de uma única droga, foi observado índice de respostas diferentes, a saber: Fluorouracil de 30%, ciclofosfamida com 25% a 30% e Metotrexate um pouco mais que 30%.

Nos anos 60, quando se compreendeu que a neoplasia de mama não era uma doença loco-regional, estudos como o de Fisher e colaboradores mudaram o paradigma da doença e os conceitos de sua terapêutica, sendo a ooforectomia o primeiro tratamento sistêmico descrito para o controle do câncer de mama avançado (FISHER *et al*, 1968).

Bonnadonna, no *Journal Clinical Oncology*, em 1983 demonstra que os benefícios da quimioterapia com seis ciclos de CMF (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracil) são iguais quando comparados com 12 ciclos e em 1985, publica os resultados da adjuvância com CMF na *Breast Cancer Research Treatment*, com acompanhamento de cinco anos (TANCINI, BONADONNA, VALAGUSSA *at al.*, 1983).

Desde 1970, estudos randomizados têm sido desenvolvidos para responder questões fundamentais referentes à terapêutica adjuvante. Nesta época sua indicação era restrita as pacientes com linfonodos positivos. Uma série de *trials* foi desenvolvida e publicada, a partir de 1980, estendendo a indicação de

quimioterapia adjuvante para as pacientes com câncer de mama sem comprometimento linfonodal (FISHER, REDMOND, DIMITROV, 1989; MANSOUR, GRAY, SHATILA, 1989, 1998).

Dois grandes estudos tiveram uma grande repercussão no tratamento e cuidado das mulheres com neoplasias de mama e foram bases para desenhos futuros. O NSABP B-05 comparou o uso do Melphalan ou L-PAM (*phenylamine mustard*) versus L-PAM e fluorouracil, em pacientes com linfonodos positivos. Houve incremento na sobrevida para o subgrupo com linfonodos positivos e na pré-menopausa (MUELLER e LESPERANCE, 1991). Ao mesmo tempo, Bonnadonna, em Milão avaliava 386 mulheres que receberam 12 meses de CMF versus um braço controle sem qualquer tratamento. Ambos os estudos demonstraram melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de doença para as pacientes que receberam algum tratamento quando comparados com o grupo controle.

A partir daí, vários estudos randomizados são publicados, evidenciando os benefícios da terapêutica adjuvante com quimioterapia. Esses estudos demonstraram que, nas pacientes pós-menopáusicas (> 50 anos), houve uma redução de morte em torno de 20%. A análise também consolidou a crença de que poliquimioterapia é melhor que monoquimioterapia e que um ano ou mais de tratamento não era melhor que seis meses. Nas pacientes pós-menopáusicas, após o tratamento poliquimioterápico, a adição da hormonioterapia com o Tamoxifeno trouxe melhores resultados e ganho na sobrevida (NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT B-16, 1990).

O esquema CMF tornou-se rapidamente a indicação padrão-ouro para as pacientes com câncer de mama com linfonodos positivos, particularmente naquelas que eram pré-menopáusicas (BONADONNA *et al.*, 1995).

O conhecimento do sinergismo da antraciclina com a ciclofosfamida determinou e consolidou sua associação no tratamento do câncer de mama. O *Intergroup trial* (INT) alocou 2700 mulheres com câncer de mama sem comprometimento linfonodal e comparou seis ciclos de CMF com seis ciclos de CAF (C: ciclofosfamida; A: Doxorrubicina; F: fluorouracil). Este estudo comprovou um incremento na sobrevida no braço que continha doxorrubicina (HUTCHINS, GREEN, RAVDIN, 1998).

O *Milan Research Group* decide então, trocar a popular combinação com CMF para introduzir a doxorrubicina no programa de adjuvância. Comparados com esquema CMF, regimes contendo antracíclicos reduzem o risco anual de recorrência em 12% e o risco anual de morte em 11%, sendo a redução absoluta de mortalidade em cinco anos, em torno de 2,7% (NAGYKALNAI, 2002).

Não restam mais dúvidas quanto ao benefício do tratamento quimioterápico adjuvante tanto para melhorar a sobrevida quanto para aumentar o intervalo livre de doença, consolidada pelos resultados de meta-análises do *Early Breast Cancer Trialist's Cooperative Group* (EBCTCG), que foi criado em 1985, para organizar os dados dos resultados de inúmeros esquemas quimioterápicos utilizados, publicando a primeira meta-análise no *New England Journal of Medicine*, em 1988, com dados avaliados de mais de 28.000 mulheres, e em 1990 a segunda meta-análise com 40.000 mulheres com câncer de mama precoce, demonstrando melhora significativa na sobrevida em cinco anos.

Na década de 90, grandes estudos randomizados foram realizados para avaliar o potencial benefício da adição dos taxanos no tratamento do câncer de mama e os resultados começaram a ser apresentados recentemente. Algumas questões ainda precisam ser respondidas no que se refere ao melhor taxano a ser utilizado. Existem 19 estudos em andamento com sua utilização na adjuvância, com recrutamento de 35.500 pacientes. Até agora, oito estudos clínicos foram finalizados, alguns deles sumarizados abaixo.

CALGB 9344: (*Cancer and Leukemia Group B*): Neste estudo, avaliaram-se 3.121 mulheres com câncer de mama com linfonodos positivos, randomizadas para receber quatro ciclos de quimioterapia com AC (A: doxorubicina; C: ciclofosfamida, escalonados com três doses de doxorubicina, 60, 75 e 90 mg/m²) complementados com quatro ciclos de paclitaxel (175 mg/m²) comparados com um braço controle, que não recebeu qualquer tratamento. O acompanhamento mediano foi de 69 meses, onde foi observada uma redução relativa de 17% no risco de recorrência (p= 0,0023) e uma diminuição de 18% no risco de morte (p= 0,0064) reportados para o braço que se adiciona o paclitaxel (HENDERSON, 2003).

CALGB 9741: Este estudo compara o tratamento seqüencial com a terapia de dose-densa, dividido em quatro braços: A) Doxorubicina, paclitaxel e ciclofosfamida administrados a cada três semanas; B) Doxorubicina, paclitaxel e ciclofosfamida administrados a cada duas semanas; C) Terapia convencional com AC seguido de paclitaxel a cada três semanas; D) Terapia convencional com AC seguido de paclitaxel a cada duas semanas. Os braços com dose-densa, a cada duas semanas (B e D), tiveram melhor evolução quando comparada com os esquemas convencionais, a cada três semanas (A e C). No acompanhamento de

três anos, a sobrevida livre de doença foi acrescida em 26% ($p= 0,010$) e a sobrevida global em 31% para o grupo que recebeu dose-densa. Esse grupo necessitou de suporte com fator estimulador de colônias de granulócitos e não tiveram incremento de toxicidade (CITRON, 2003).

NSABP-B28: Estudo realizado com 3.060 mulheres com câncer de mama com linfonodos positivos, randomizados para receberem quatro ciclos de AC (A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida) seguidos ou não de paclitaxel. Em um acompanhamento mediano de 64 meses, foi demonstrado um aumento na sobrevida livre de doença para o braço que continha o paclitaxel ($p=0,008$): 17% de redução de recorrência com a adição, entretanto a sobrevida global não teve aumento significativo (MAMOUNAS *et al*, 2005).

BCIRG 001 (*Breast Cancer International Research Group*): Foram randomizadas 1491 mulheres com linfonodos positivos para receberem seis ciclos de TAC (T: docetaxel; A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida) ou seis ciclos de FAC (F: fluorouracil; A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida). Na análise por subgrupos, o esquema TAC demonstrou ser sempre superior, entretanto houve acréscimo significativo de toxicidade (neutropenia febril), mesmo fazendo uso profilático de fator estimulador de colônias de granulócitos (MARTIN, 2005).

Desde a década de 1980, os pesquisadores têm estudado a importância da superexpressão do HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*). O oncogene HER-2/neu, presente no cromossoma 17q, codifica um receptor tirosina quinase transmembrana, membro da família de receptores HER do fator de crescimento epidermal.

Essa família de receptores está envolvida na inter-relação célula-célula/célula-estroma por meio de um sinal de transdução. A propagação deste

sinal resulta na alteração dos processos de proliferação, sobrevivência, motilidade e aderência celular. Desta forma, podemos dizer que a proteína HER-2 é o receptor 2 do fator de crescimento epidermal humano (EGFR) que atua no mecanismo de controle da multiplicação celular, também conhecido como c-erbB-2, erbB-2, HER-2/neu ou simplesmente neu (SMITH, 2001).

O estudo pioneiro de Slamon e col. (1987), confirmou que a amplificação HER-2 constituía um fator prognóstico de sobrevivência global e sobrevivência livre de doença em pacientes com neoplasias de mama com comprometimento linfonodal. A superexpressão do HER-2 está associada a um pior prognóstico, doença com evolução mais agressiva, menor sobrevivência global e livre de doença, com aumento no risco de recaída precoce (JOHNSON-THOMPSON, GUTHRIE, 2000). A informação sobre a superexpressão do HER-2 é essencial para inclusão de pacientes com câncer de mama metastático em regime de imunoterapia com o trastuzumab, anticorpo monoclonal humanizado altamente específico para o receptor HER-2.

Essa modalidade de tratamento só terá chance de resposta se o HER-2 for avaliado corretamente no tecido com carcinoma mamário e a superexpressão da proteína do HER-2 ou com amplificação gênica (número aumentado de cópias do oncogene HER-2) conferindo as pacientes maiores chances de benefício com o trastuzumab, disponível no Brasil sob a marca Herceptin®.

Configura-se assim, uma arma biológica alvo-dirigida (DOWSETT *et al*, 2000). O trastuzumab tem indicação ampla para o tratamento do câncer de mama avançado com superexpressão HER-2 (PEGGRAM *et al*, 2004).

Alguns estudos em andamento (HERA trial – Herceptin Adjuvant Trial, NSABP-B31 e NCCTG-N9831) ampliam sua indicação para a terapêutica

adjuvante nos tumores iniciais, assim como na neo-adjuvância (PICCART-GEBHART *et al*, 2005).

As vastas possibilidades para a adjuvância do câncer de mama fazem com que o oncologista seja obrigado a conhecer os resultados de trabalhos recentes e sua toxicidade, para que se possa oferecer a terapêutica individualizada, diante da presença de fatores preditivos de resposta aos tratamentos, principalmente a presença de receptores hormonais e receptor do fator de crescimento epidérmico 2.

Referências bibliográficas

BERRINO, F.; SANT, M.; VERDECCHIA, A. *et al*. Survival of cancer patients in Europe: **The Eurocare study**. Lyon: WHO – IARC Scientific Publications 132. 1995.

BERRINO, F.; CAPOCACCIA, R.; ESTEVES, J. *et al*. Survival of cancer patients in Europe: **The Eurocare-2 study**. Lyon: WHO – IARC Scientific Publications 151. 1999.

BEVILACQUA J., CODY H., MACDONALD K.A. *et al*. A prospective validated model for predicting axillary node metastases based on 2.000 sentinel node procedures: The role of tumor location (corrected). **Eur J Surg Oncol**, v. 28, p. 490-500, 2002.

BONADONNA G., VALAGUSSA P., MOLITERNI A., *et al*. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. **N Engl J Med**, v. 332, p. 901, 1995.

BONNEMA J., VAN DE VELDE C. J. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. **Ann Oncol**, v. 13, p. 1531-7, 2002.

FISHER B., RAVDIN R. D., AUSMAN R. K. et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. **Ann Surg**, v. 168, p. 337-56, 1968.

CITRON M.L., BERRY D. A., CIRRINCIONE C. et al. Randomised trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. **J Clin Oncol**, v. 21, p. 1431-39, 2003.

DOWSETT M. et al. Assessment of HER-2 status in breast cancer: Why, when and how? **Eur J Cancer**, v. 36, p. 170-6, 2000.

FISHER B., REDMOND C., DIMITROV N. V., et al. A randomised clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. **N Engl J Med**, v. 320, p. 473, 1989.

FISHER B., SLACK N. H. Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. **Surg Gynecol Obstet**, v. 131, p. 79-88, 1970.

GANZ P. A. C. N., FRED C., et al. Breast cancer survivors: psychosocial concerns and quality of life. **Breast cancer Res Treat**, v. 38, p. 183-99, 1996.

GIACOMELLI V., VERONESI U. Internal mammary nodes as a site for metastatic spread of breast cancer. **Tumori**, v. 38, p376-393, 1952.

HALSTED W. S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. **Johns Hopkins Hosp Bull**, v. 4, p 297, 1894.

HANDLEY R. S., THACKRAY A. C. Invasion of internal mammary lymph nodes in carcinoma of the breast. **Br Med J**, v. 1, p. 61-63, 1954.

HELLMAN S., HARRIS J.R. Natural history of breast cancer. In: HARRIS J. R., LIPPMAN M. E., MORROW M., et al. *Disease of the Breast*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 407-24.

HENDERSON I. C., BERRY A., DEMITRI G. D., et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. **J Clin Oncol**, v. 21, p. 976-83, 2003.

HORTOBAGYI G. N., BUZDAR A. U. Current status of Adjuvant systemic therapy for primary breast cancer: progress and controversy. **Ca Cancer J Clin**, v. 45, n. 4, p.199-226, 1995.

HUANG Z., HANKINSON S.E., COLDITZ G.A., et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. **Journal of the American Medical Association**, v. 278, p. 1407-11, 1997.

HUTCHINS L. F., GREEN S., RAVDIN P., et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: first results of Intergroup trial INT 0102. In: AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, thirty-fourth Annual Meeting, 1998, Los Angeles. **Proc Am Soc Clin Oncol**, 1998, 17:1a (abst 2).

JOHNSON-THOMPSON M. C., GUTHRIE J. Ongoing research to identify environmental risk factors in the breast carcinoma. **Cancer**, v. 88, p. 1224-9, 2000.

KOIZUMI M., MAKITA M., YASHIMOTO M., et al. Indications for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer: retrospective and simulation analysis. **Jpn J Clin Oncol**, v. 32, p. 517-24, 2002.

MAMOUNAS E. P., BRYANT J., LEMBERSKY B. et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. **J Clin Oncol**, v. 23, n. 16, p. 3686-99, 2005.

MANSOUR E.G., GRAY R., SHATILA A. H., et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer intergroup study. **N Engl J Med**, v. 320, p. 485, 1989.

MANSOUR E.G., GRAY R., SHATILA A. H., et al. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten years analysis – an Intergroup study. **J Clin Oncol**, v. 16, p. 3486, 1998.

MARGOTTINI M., BUCALOSSI P. Le metastasi linfoghiandolari mammary interne nel cancro della mammella. **Oncologia**, v. 23, p. 70-83, 1949.

MARTIN M., PIENKOWSKI T., MACKEY J., et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. **N Engl J Med**, v. 352, n. 22, p. 2302-13, 2005.

McPHERSON, K., STEEL C. M., DIXON, J. M. ABC of breast diseases. Breast cancer: epidemiology, risk factors and genetics. **BMJ**, v. 321, n.7261, p. 624-628, 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2006. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br> >. Acesso em: 21 out. 2006.

NAGYKALNAI T. Evolution of adjuvant chemotherapy of breast cancer from Bonadonna to the taxanes. **Magy Onkol**, v. 46, n. 4, p. 307-13, 2002.

NATIONAL SURGICAL ADJUVANT AND BOWEL PROJECT B-05. A protocol for evaluation of prolonged therapy of mammary carcinoma with L-phenylalanine mustard (L-PAM) as an adjuvant to surgery, 1958.

NATIONAL SURGICAL ADJUVANT AND BOWEL PROJECT B-16. A three-arm clinical trial comparing tamoxifen alone with L-PAM, 5-FU, adriamycin and tamoxifen or with short, intensive adriamycin-ctclophosphamide and tamoxifen in positive-node patients having the following age and receptor criteria: 50-59 years – PR = 10 fmol or more, regardless of ER 60-70 years – all patients, 1990.

MUELLER C. B., LESPERANCE M. L. NSABP trials of adjuvant chemotherapy for breast cancer. A further look at the evidence. **Ann Surg**, v. 214, n. 3, p. 206-11, sep 1991.

NIXON A. J., NEUBERG D., HAYES D.F. et al. Relationship of patient age to pathologic feature of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. **J Clin Oncol**, v. 12, n. 5, p. 888-95, 1994.

NYSTROM L., ANDERSSON J., BJURSTAM N., et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. **Lancet**, v. 359, p. 909-19, 2002.

OSBORNE C. K., CLARK G.M., RAVDIN P.M. Adjuvant systemic therapy of primary breast cancer. In: HARRIS, J.R.; MORROW, M; LIPPMAN, M.E.; HELLMAN S. **Diseases of the Breast**. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1996. p. 548-578.

PARKIN D.M., WHELAN S.L., et al. Cancer incidence in five continents, vol. VII. International Agency for Research on Cancer. Scientific Publications, **IARC**, Lyon, v. 3, n. 143, 1997.

PEGRAM M.D., KONECNY G.E., O'CALLAGHAN C., et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapy drugs used in the treatment of breast cancer. **J Nat Ca Inst**, v. 96, p. 739-49, 2004.

PICCART-GEBHART M. J., et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. **N Engl J Med**, v. 353, n. 16, p. 1659-72, Oct. 2005.

RAVDIN P.M., CHAMNESS G.C. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers – a review. **GENE**, v. 159, n. 1, p. 19-27, 1995.

REDON H., LACOUR J. La place du curage parasternal dans le traitement du cancer du sein. **Presse Méd**, v. 63, p. 1173-76, 1955.

TANCINI G., BONADONNA G., VALAGUSSA P., et al. Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. **J Clin Oncol**, v.1, p.2, 1983.

SANT, M.; CAPOCACCIA, R.; COLEMAN, M.P. *et al.* Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. **Eur J Cancer**, v. 37, p. 1659-67, 2001.

SMITH I.E. Efficacy and safety of Herceptin in women with metastatic breast cancer; results from pivotal clinical studies. **Anticancer drugs**, v. 12, p. S3-S10, 2001.

TURNER L., SWINDELL R., BELL W. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. **Ann R Coll Surg**, v. 198, p. 207, 1983.

URBAN J.A. Radical mastectomy with en bloc in continuity resection of the internal mammary lymph node chain. **Surg Clin North Am**, v. 103, p. 1065-82, 1956.

VERONESI U., BANFI A., DEL VECCHIO M., et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, Axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long term results. **Eur J Cancer Clin Oncol**, v. 22, p. 1085, 1986.

YANCIK R., RIES L.G., YATES J.W. Breast cancer in aging women: A population-based study of contrasts in stage, surgery and survival. **Cancer** 1989; v. 63, p. 976-981, 1989.

Endereço:

Jane Rocha Duarte Cintra.

Rua Renato Lage Mascarenhas, n°. 11, Bairro Vale do Ipê.

Juiz de Fora – Minas gerais.

CEP: 36.035.370

E-mail: janerdc@terra.com.br

Telefone: residência: (32) 3217.7116; celular: (32) 9982.0820

Anexo IV

FICHA HOSPITALAR

Data da coleta: __/__/__ Hospital: _____ Convênio: __ (1- Sim; 0-Não; 9-Ignorado) - Qual? _____

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ **Prontuário:** _____

Nome da mãe: _____

Idade (1ª consulta no hospital): __ Data consulta: __/__/__ Data nascimento.: __/__/__

Cor da pele/Cor: __ (1-Branca; 2-Preta; 3-Amarela; 4-Parda; 5-Indígena; 9-Ignorado)

Residência: _____ Bairro: _____

CEP: ____-____ Cidade: _____ UF: __ Tel.:(0xx__) _____

HISTÓRIA SOCIAL E FAMILIAR

Escolaridade: __ (1-Analf.; 2-1º grau incompl.; 3-1º grau; 4-2º grau; 5-Superior; 9-Ignorado)

Estado civil: __ (1-Solteira; 2-Casada/União livre; 3-Separada; 4-Viúva; 9-Ignorado)

Profissão (atual e anterior/ tempo): _____

Tabagismo: ____ (1-Fumante; 2-Ex-fumante; 3-Nunca fumou; 9-Ignorado)

Quantidade diária: _____ Tempo: _____

Consumo de álcool: ____ (1-Etilista social; 2-Atual; 3-Passado; 4-Nunca usou; 9-Ignorado)

Tipo de bebida: _____ Quantidade diária: _____ Tempo: _____

História familiar de câncer: __ (1-Presente; 0-Ausente; 9-Ignorado)

História familiar de câncer de mama: __ (1-Presente; 0-Ausente; 9-Ignorado)

Se presente: __ 1-1º grau (pais, irmãos e filhos); 2-2º e 3º graus; 9-Ignorado)

HISTÓRIA REPRODUTIVA

Idade da menarca: __ Ciclos menstruais (regularidade/duração): _____

Menstruação: __ (1-Presente; 0-Ausente; 9-Ignorado) – DUM: __/__/__

Uso de anticoncepcional: __ (1-Sim; 0-Não; 9-ignorado) – Tempo: _____

Gravidez: __ (1-Sim; 0-Não; 9-ignorado) – Nº: __ Aborto: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado) **G**__ **P**__ **A**__

Amamentação: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado) – Tempo (média): __ meses **Idade do 1º parto:** __ anos

Se *menopausa*, identificar:

idade que parou de menstruar: __

se foi depois de alguma cirurgia: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado)

se faz uso de hormônio: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado) – Tempo: _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS (antes da radiot. e/ou quimiot., caso contrário informar)

Altura: __. __m Peso: __. __Kg

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

Hipertensão arterial: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado)

Problemas nas mamas: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado) "outro problema anterior ao câncer"

Se sim: __ (1-Dor; 2-Nódulos; 3-Abscesso; 4-Trauma; 5-Outros: _____)

__ (1-Direita; 2-Esquerda; 3-Ambas; 9-Ignorado)

Tempo de duração:

DOENÇA ATUAL – CÂNCER DE MAMA

Diagnóstico clínico (1ª suspeita clínica): __ (1-Presente; 0-Ausente) – Data: __/__/__

Tamanho tumor: __ cm x __ cm – Obtenção do tamanho por: _____

Localização do tumor: __ (1-Mama direita; 2-Mama esquerda; 3-Ambas; 9-Ignorado) Quadrante: _____

Mamografia: __ (1-Presente; 0-Ausente) – Data: __/__/__

Citologia: __ (1-Presente; 0-Ausente) – Data: __/__/__ Resultado: _____

Imagem *follow-up*: __ - __ - __ (1-Rx tórax; 2-USG abdômen total/pélvico; 3-Cintil. óssea; 4-Ressonância; 5-Outros: _____)

Data da cirurgia: __/__/__ – Tipo de cirurgia: _____

Receptores hormonais: __ (1-Presente; 0-Ausente) – Data: __/__/__

Resultado: Estrógeno __ Progesterona __ P53 __ C-erb-b2 __ Vimentina __ Ki67 __

Outro: _____

Tratamento complementar: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado)

Se *sim*: __ (1-Radiot.; 2-Quimiot.; 3-Radiot+Quimiot; 4-Tamoxifeno; 5-Inibidor da Aromatase)

Outro: _____ Início radiot: __/__/__ Nº sessões:

1ª droga quimiot./hormoniot.: _____ Data início: __/__/__ Nº de ciclos: __

2ª droga quimiot./hormoniot.: _____ Data início: __/__/__ Nº de ciclos: __

3ª droga quimiot./hormoniot.: _____ Data início: __/__/__ Nº de ciclos: __

Recidiva: __ (1-Presente; 0-Ausente; 9-Ignorado) / Local – Data: __/__/__ Regional – Data: __/__/__

Metástase à distância: __ (1-Presente; 0-Ausente, 9-Ignor.) – Data: __/__/__ Localização: _____

Uso de inibidor de osteólise: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado) – Data: início: __/__/__ Término: __/__/__

CARACTERÍSTICAS ANATOMO-PATOLÓGICASData de **liberação** do diagnóstico histopatológico: __/__/__ (Informar laboratório: _____)

Tipo histológico predominante: _____

Invasão vascular: ____ Invasão perineural: ____ Infiltrado inflamatório: ____ Multifocalidade: ____

Multicentricidade: ____ Extensão do tumor: _____ (pele da mama; mamilo; mus. peitoral)

Margens cirúrgicas: _____ (livres; exíguas; comprometidas; não avaliadas) – Distância + próxima (cm): ____

Linfonodos isolados: ____ Linfonodos comprometidos: ____ Componente intraductal __Se +, tipo? ____

Critérios para avaliação microscópica: Grau Histológico: ____ Grau Nuclear: ____ Grau Mitótico: ____

Gradação histopatológica (Grau final *Bloom & Richardson*): ____ (1-Bem Dif.; 2-Moder.Dif.; 3- Pouco Dif.; 9-Ignorado)

Estadiamento clínico: T__ N__ M__ UICC: ____

Estadiamento clínico-patológico (antes da terapia complementar): T__ N__ M__

Seguimento: ____ (1-Sim; 0-Não)

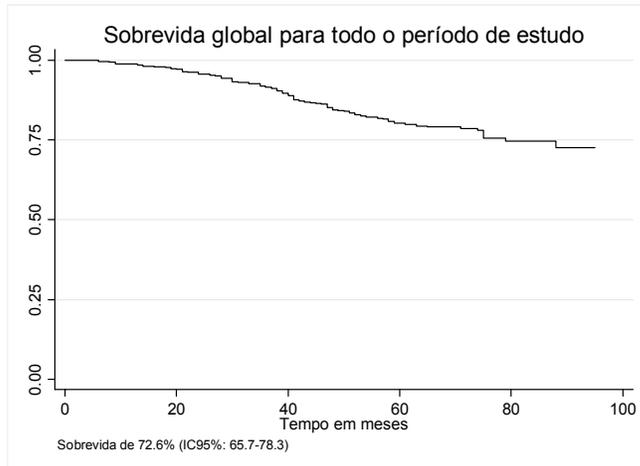
Estado da doença: ____ (1-Remissão total; 2-Remissão parcial; 3-Doença estável; 4-Doença em progressão; 5-Fora de possibilidade; 6-Óbito; 9-Ignorado)

– **Se óbito**, informar: data __/__/__ - ____ (0- por outra causa; 1-por doença da mama; 9-Ignorado)– **Se viva**, informar: data do último contato __/__/__ - ____ (0-sem doença; 1- com doença; 9-Ignorado)

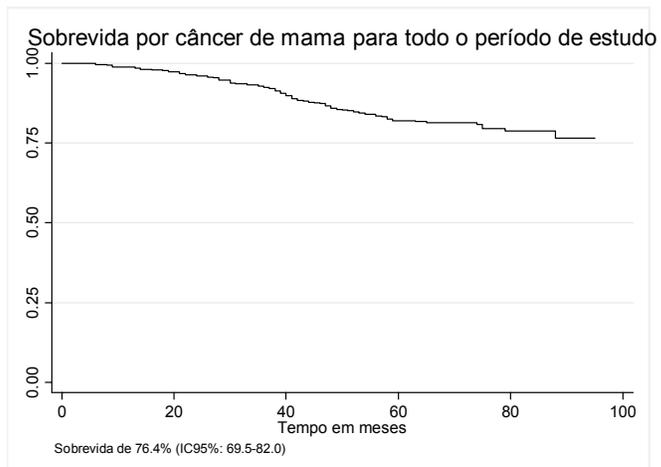
Obs.:

Anexo V

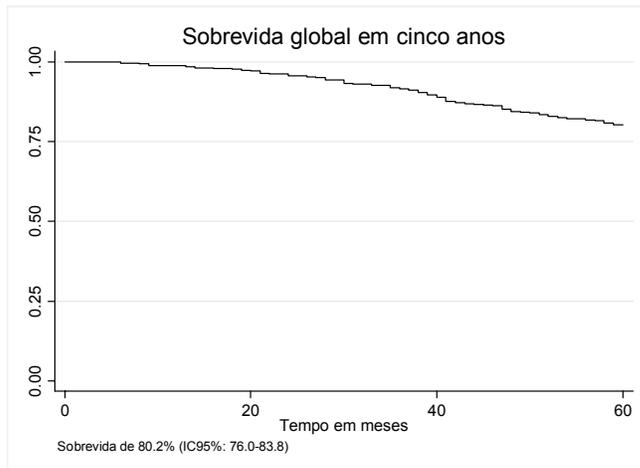
Sobrevida global para todo o período de estudo
Sobrevida de 72,6% (IC95%: 65,7-78,3)



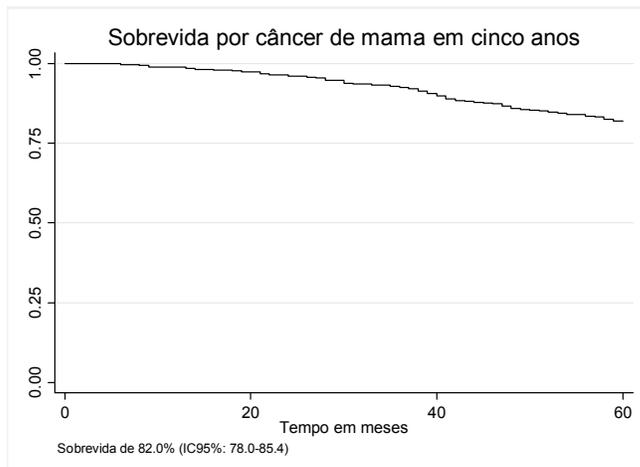
Sobrevida específica por câncer de mama para todo o período de estudo
Sobrevida de 76,4% (IC95%: 69,5-82,0)



Sobrevida global em cinco anos
Sobrevida de 80,2% (IC95%: 76,0-83,8)



Sobrevida específica por câncer de mama em cinco anos
Sobrevida de 82,0% (IC95%: 78,0-85,4)



Sobrevida por câncer de mama segundo faixa etária

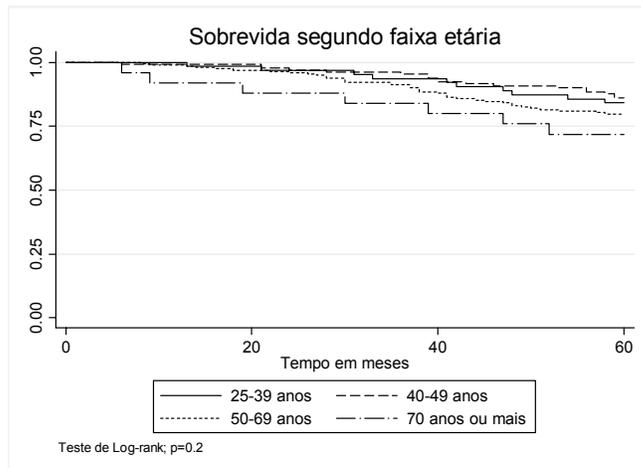
25-39 anos: 84,1% (IC95%: 72,5-91,1)

40-49 anos: 86,1% (IC95%: 78,9-91,0)

50-69 anos: 79,8% (IC95%: 73,3-84,9)

≥ 70 anos: 71,8% (IC95%: 49,7-85,4)

Teste de log-rank = 0,2

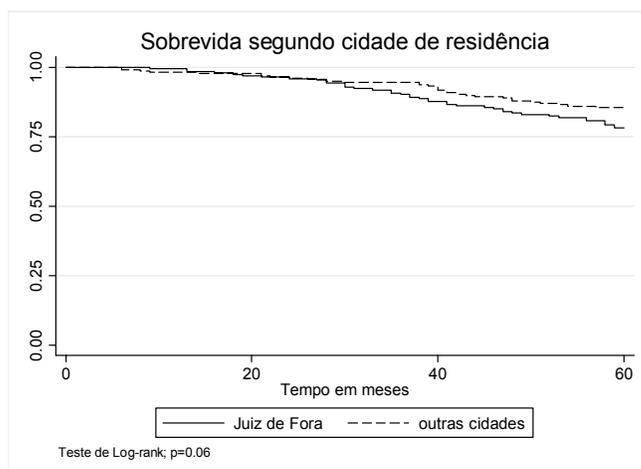


Cidade de residência

Juiz de Fora: 78,2% (IC95%: 71,7-83,4)

Outras cidades: 85,5% (IC95%: 80,0-89,6)

Teste de Log-rank=0,06

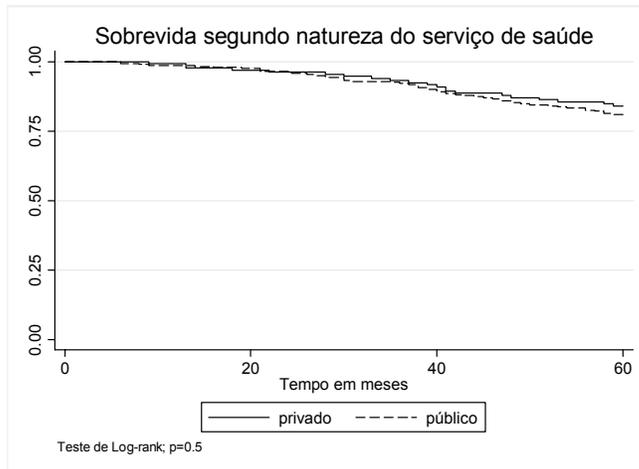


Natureza do serviço de saúde

Privado: 84,0% (IC95%: 76,5-89,3)

Público: 81,1% (IC95%: 75,9-85,2)

Teste de Log-rank=0,5

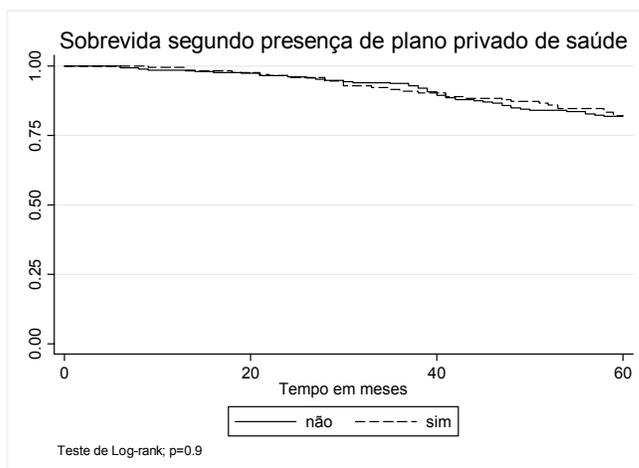


Sobrevida segundo presença de plano de saúde privado

Não: 81,9% (IC95%: 76,4-86,2)

Sim: 82,1% (IC95%: 75,3-87,2)

Teste de Log-rank=0,9

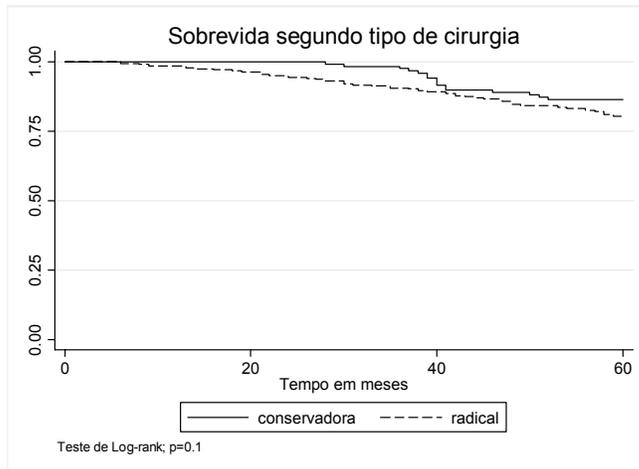


Sobrevida segundo tipo de cirurgia

Conservadora: 86,4% (IC95%: 78,8-91,4)

Radical: 80,2% (IC95%: 75,1-84,4)

Teste de Log-rank=0,1



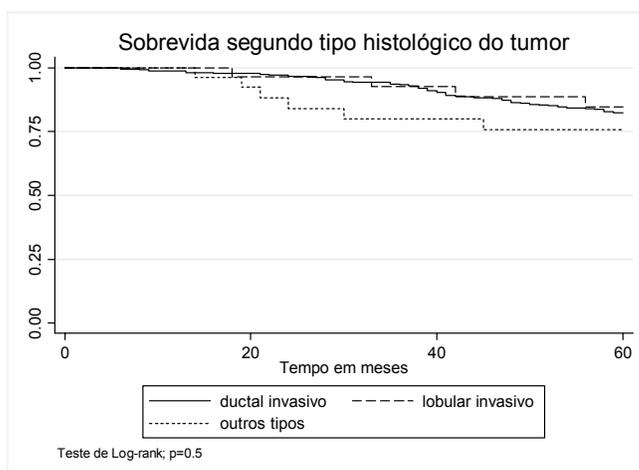
Sobrevida segundo tipo histológico do tumor

Ductal invasivo: 82,3% (IC95%: 77,9-85,9)

Lobular invasivo: 84,7% (IC95%: 64,2-94,0)

Outros tipos: 75,7% (IC95%: 53,6-88,3)

Teste de Log-rank= 0,5



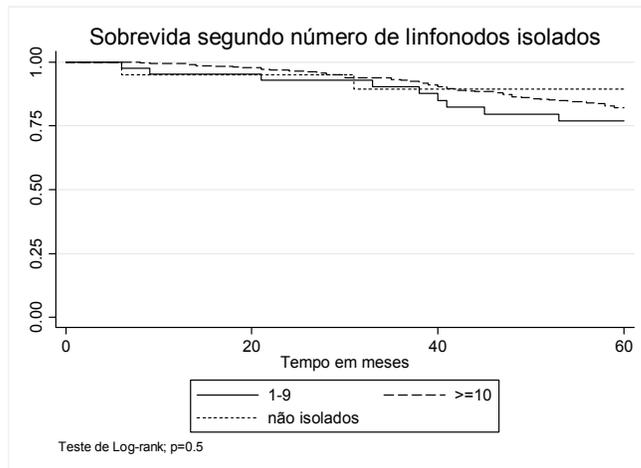
Sobrevida segundo número de linfonodos isolados

1-9: 76,8% (IC95%: 60,1-87,3)

≥ 10 : 82,2% (IC95%: 77,8-85,9)

Não isolados: 89,4% (IC95%: 63,8-97,3)

Teste de Log-rank= 0,5

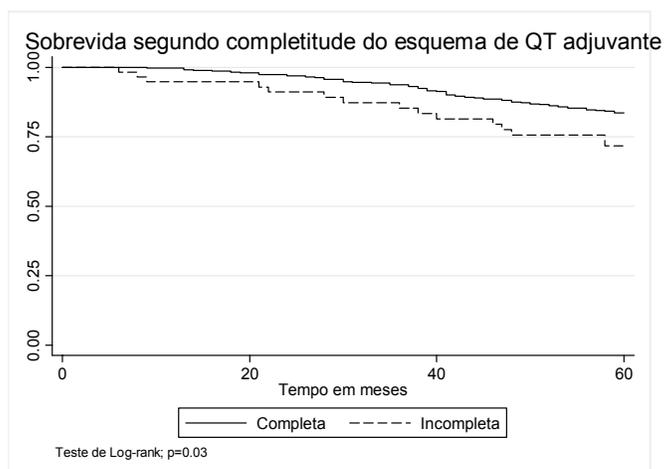


Sobrevida segundo completitude do esquema de quimioterapia adjuvante

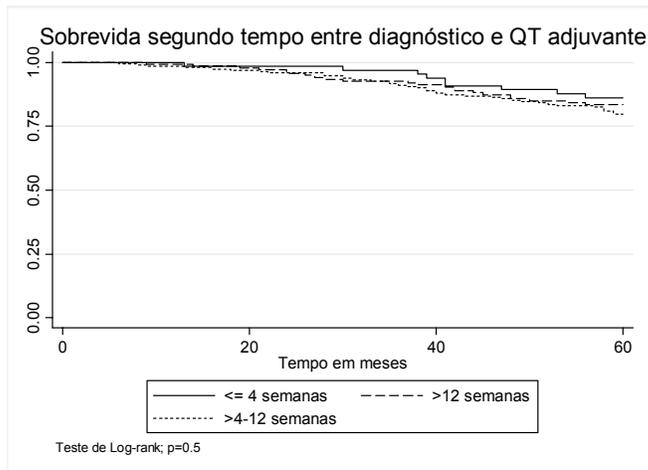
Completa: 83,5% (IC95%: 79,1-87,1)

Incompleta: 71,7% (IC95%: 57,5-81,9)

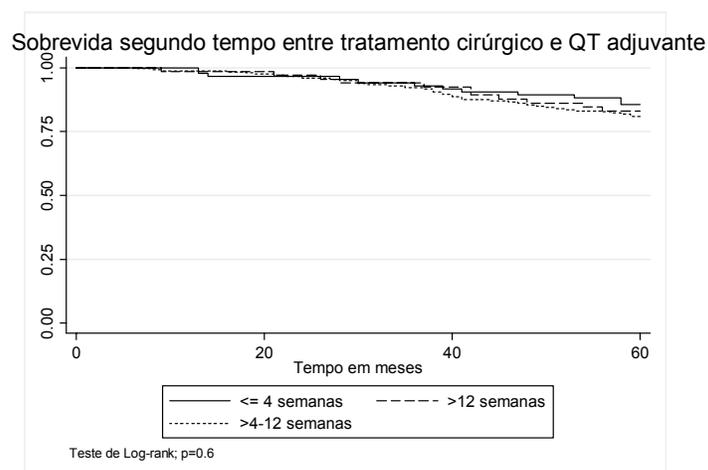
Teste de Log-rank=0,03



Sobrevida segundo tempo entre diagnóstico e QT adjuvante
 ≤ 4 semanas: 86,1% (IC95%: 75,1-92,5)
 $>4-12$ semanas: 79,8% (IC95%: 73,3-84,9)
 > 12 semanas: 83,4% (IC95%: 75,9-88,8)
 Teste de Log-rank=0,5



Sobrevida segundo tempo entre tratamento cirúrgico e QT adjuvante
 ≤ 4 semanas: 85,7% (IC95%: 76,1-91,6)
 $>4-12$ semanas: 81,0% (IC95%: 75,3-85,4)
 > 12 semanas: 83,0% (IC95%: 71,4-90,2)
 Teste de Log-rank=0,6

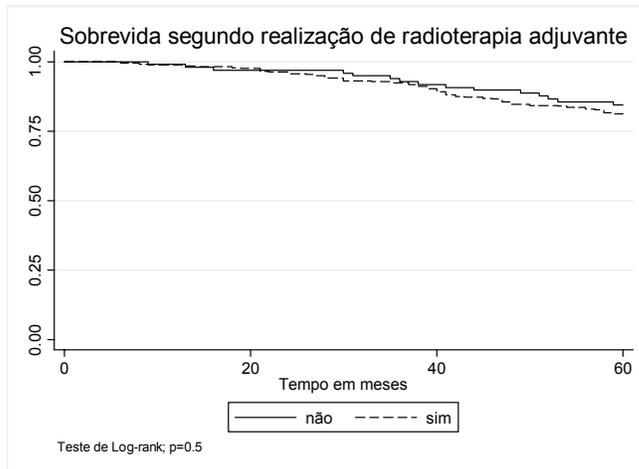


Sobrevida segundo realização de radioterapia adjuvante

Não: 84,4% (IC95%: 75,4-90,3)

Sim: 81,3% (IC95%: 76,5-85,2)

Teste de log-rank=0,5

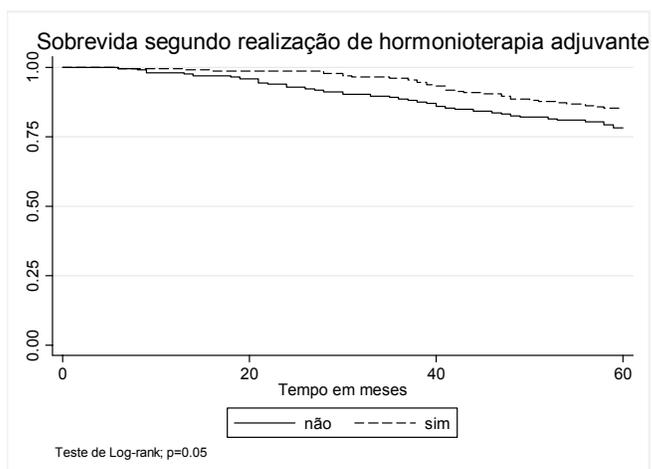


Sobrevida segundo realização de hormonioterapia adjuvante

Não: 78,2% (IC95%: 71,6-83,5)

Sim: 85,3% (IC95%: 79,9-89,4)

Teste de log-rank=0,05

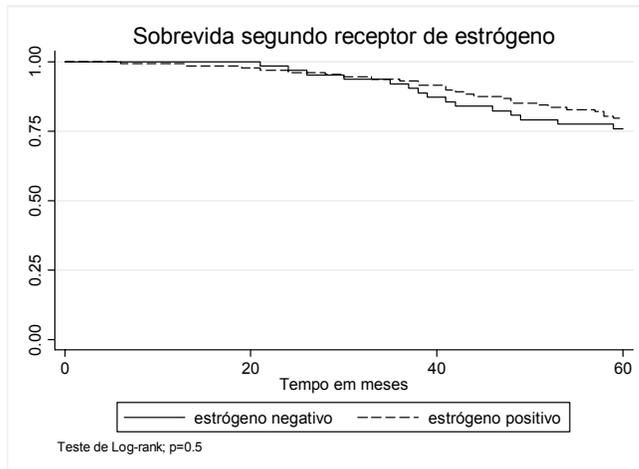


Sobrevida segundo Receptor de estrógeno

Negativo: 75,9% (IC95% 63,2-84,7)

Positivo: 79,6% (IC95%: 71,5-85,6)

Teste de log-rank=0,5



Sobrevida segundo Receptor de progesterona

Negativo: 72,6% (IC95%: 61,4-81,0)

Positivo: 81,8% (IC95%: 73,0-88,0)

Teste de log-rank=0,1

