

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

**Adriana de Souza Sérgio Ferreira**

**Sobrevida por câncer de mama segundo serviço de assistência público ou privado:  
análise de coorte hospitalar de município do sudeste brasileiro**

Juiz de Fora

2020

**Adriana de Souza Sérgio Ferreira**

**Sobrevida por câncer de mama segundo serviço de assistência público ou privado:  
análise de coorte hospitalar de município do sudeste brasileiro**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Saúde Brasileira

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Chaoubah

Co-orientador: Prof. Dr. Maximiliano Ribeiro Guerra

Juiz de Fora

2020

## Ficha catalográfica

**Adriana de Souza Sérgio Ferreira**

**Sobrevida por câncer de mama segundo serviço de assistência público ou privado:  
análise de coorte hospitalar de município do sudeste brasileiro**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Saúde Brasileira

Aprovada em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2020

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr Alfredo Chaoubah

---

Dr Maximiliano Ribeiro Guerra

---

Dr João Carlos Arantes Junior

---

Dr Homero Gonçalves Junior

---

Dra Jane Rocha Duarte Cintra

---

Dr Didier Silveira Castellano Filho

*À Deus, que sinto presente em todos os meus momentos!  
Dedico esse trabalho aos meus pacientes oncológicos, que tanto me ensinaram  
nesses anos de exercício da profissão e foram fonte da minha busca por mais conhecimento.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre presente em minha vida, iluminando meu caminho e conduzindo meus passos. Agradeço por todas as minhas conquistas.

A minha mãe que, com suas atitudes, me serviu de exemplo na busca pelo aperfeiçoamento.

Aos meus filhos, Lucas, Camila, Claudia e Helena, minha força motivadora para seguir sempre em frente.

A minha tia Heroína, que sempre acreditou que daria certo.

Ao meu orientador, Alfredo Chaoubah, a quem sou profundamente agradecida pela maneira como gerenciou todos os percalços que enfrentei ao longo desse caminho, sempre me apoiando e incentivando.

Ao meu co-orientador Maximiliano Guerra, que não somente me mostrou o caminho mas trilhou esse caminho comigo.

A Dra Jane Duarte, que sempre me acolheu nos momentos difíceis, me mostrando as perspectivas.

A Vivian Fayer, que entrou na minha vida como um “anjo” me ajudando na parte prática da elaboração desse trabalho e sempre me tranquilizando.

A equipe de radioterapia do Hospital 9 de julho, que muito me incentivou e colaborou remanejando pacientes e cobrindo minhas ausências enquanto me dedicava a esse projeto.

Aos residentes em radio-oncologia Gustavo Gouveia e Camila Duarte que me ajudaram na parte assistencial para eu pudesse finalizar a tese.

Aos médicos e amigos, Dr Alexandre Ferreira de Oliveira, Dr Roberto Heleno, Dr Valdeci Manoel de Oliveira, Dr Jorge Montessi e Dr Luiz Henrique Abad, que cuidaram de mim com tanta competência e carinho nos acidentes que sofri nesse período. Sem vocês esse trabalho não seria concluído.

A todos os professores do PPGS pela competência e dedicação durante o curso, me propiciando a oportunidade de ampliar meus conhecimentos.

Aos colegas do doutorado pelas alegrias e dificuldades compartilhadas durante o curso, em especial ao Luiz Carlos Gomes Junior.

Aos funcionários do PPGS, em especial a Débora, pela presteza com a qual sempre me atendeu.

A todos aqueles de que forma direta ou indireta, colaboraram na elaboração desse trabalho.

*“De tudo, ficaram três coisas: a certeza de que ele estava sempre começando,  
a certeza de que era preciso continuar e  
a certeza de que seria interrompido antes de terminar.  
Fazer da interrupção um caminho novo.  
Fazer da queda um passo de dança, do medo uma escada, do  
sonho uma ponte, da procura um encontro”.*  
*Fernando Sabino, O Encontro Marcado*

*“Não tema os contrários da vida.  
No desconforto da alma, grandes mudanças são gestadas”.*  
*Fábio de Melo*

## RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar a sobrevida de cinco e dez anos e os fatores prognósticos, segundo a natureza do serviço, em mulheres que receberam o diagnóstico de câncer de mama entre 2003-2005 e que foram assistidas em Juiz de Fora/MG. A partir do estudo de coorte realizado com 518 mulheres diagnosticadas com câncer de mama invasivo entre 2003 e 2005, foram aplicados o método de Kaplan Meier para estimar a probabilidade de sobrevida e o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox para avaliar os fatores prognósticos. A sobrevida no período de cinco e dez anos foi, respectivamente: 80,6% (IC95% 75,0-85,0) e 71,5% (IC95% 65,4-77,1) no serviço de saúde privado; e 68,5% (IC95% 62,5-73,8) e 58,5% (IC95% 52,1-64,4) no serviço de saúde público. Os principais fatores associados ao pior prognóstico foram presença de comprometimento de linfonodo em ambos os serviços de saúde e tamanho de tumor >2cm apenas no serviço de saúde público. No serviço privado o uso de hormonioterapia esteve associado à melhor sobrevida, assim como no serviço público as mulheres que receberam radioterapia apresentaram melhor prognóstico. Os resultados indicam a presença de desigualdades no acesso à detecção precoce da doença, evidenciadas pela estadiamento mais avançados da doença ao diagnóstico entre as mulheres que utilizaram o serviço público. Em contrapartida, foi observado que, independente do serviço utilizado, a maioria das mulheres iniciaram o tratamento em até trinta dias após a confirmação diagnóstica. Os achados deste estudo reforçam o importante papel desempenhado pelos registros dos serviços de saúde, que subsidiam a produção de dados relevantes para o monitoramento e avaliação da atenção oncológica, assim como permitem identificar as adversidades que impedem que as melhores práticas voltadas para a cuidado integral dos usuários dos serviços de saúde sejam alcançadas.

**Palavras-chave:** Neoplasias da mama; Análise de sobrevida; Prognóstico; Estadiamento de Neoplasias, Estudos de Coortes, Brasil



## ABSTRACT

This study aimed to evaluate breast cancer survival at five and ten years, according to the type of health care service in women who were diagnosed with breast cancer between 2003-2005 and assisted in Juiz de Fora / MG. From the cohort study carried out with 518 women diagnosed with invasive breast cancer between 2003 and 2005, it was applied the Kaplan Meier method to estimate the probability of survival and the Cox proportional hazards regression model to assess prognostic factors. Five and ten-year breast cancer survival were, respectively: 80.6% (CI95% 75.0-85.0) and 71.5% (CI95% 65.4-77.1) in private health care service; and 68.5% (CI95% 62.5-73.8) and 58.5% (CI95% 52.1-64.4) in public health care service. The main factors associated with the worst prognosis were the presence of lymph node involvement in both health care services and tumor size >2 cm only in public health service. The use of hormone therapy in the private service was associated with best survival such as the use of radiotherapy in the public service was associated with better survival. The results indicate inequalities in the access to early detection of the disease, such as the high percentage of advanced staging at diagnosis among women treated in the public service. On the other hand, most women started treatment within thirty days after the diagnosis was confirmed, with no differences between the services. The findings reinforce the important role played by the registries of health services, which subsidize the production of relevant data for the monitoring and evaluation of cancer care, as well as allowing the identification of the adversities that blocks the development of better practices in the health service to reach integral care of patients.

**Keywords:** Breast Neoplasm; Survival analysis, Prognosis; Neoplasm staging, Cohort study, Brazil

## **LISTA DE TABELAS -TESE**

Tabela 1 Prevalência, prognóstico e opções terapêuticas para os 3 subtipos de câncer de mama	53
----------------------------------------------------------------------------------------------	----

## **LISTA DE TABELAS - ARTIGO**

Tabela 1 - Distribuição das variáveis do estudo por natureza dos serviços de saúde para as 518 mulheres da coorte hospitalar de câncer de mama, 2003 - 2005. Juiz de Fora, Minas Gerais.	84
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tabela 2 - Distribuição das funções de sobrevida de cinco e dez anos por natureza do serviço, segundo variáveis do estudo, para as 518 mulheres da coorte hospitalar de câncer de mama, 2003 - 2005. Juiz de Fora, Minas Gerais.	87
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tabela 3 - Medidas de associação ajustadas dos modelos de Cox para sobrevida de 5 e 10 anos, segundo a natureza do serviço de saúde, para as 518 mulheres da coorte hospitalar de câncer de mama, 2003 - 2005. Juiz de Fora, Minas Gerais.	90
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES- TESE**

Figura 1 – Carcinoma mamário invasivo segundo Grau histológico de Nottingham 29

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES- ARTIGO**

Figura 1 – Curvas de sobrevida em 5 e 10 anos segundo natureza do serviço, para as 518 mulheres da coorte hospitalar de câncer de mama, diagnosticadas entre 2003 e 2005, em Juiz de Fora, Minas Gerais. 89

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	<i>American Cancer Society</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CDI	Carcinoma ductal invasivo
CLI	Carcinoma lobular invasivo
DBCG	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
EBCTCG	<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i>
HER1	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano – tipo 1
HER2	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano – tipo 2
ILV	Invasão linfovascular peritumoral
INCA	Instituto Nacional do Câncer
M	Metástases à distância
N	Envolvimento regional dos linfonodos
NACT	Quimioterapia neoadjuvante
OMS	Organização Mundial da Saúde
pCR	Resposta completa patológica
PMRT	Radioterapia pós-mastectomia
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
RM	Ressonância magnética
T	Tamanho do tumor
UICC	<i>The International Union for Cancer Comitê</i>
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
RE	Receptor de estrogênio
RHC	Registro hospitalar de câncer

RP	Receptor de progesterona
RS	<i>Recurrence Score</i>
RT	Radioterapia

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
1.1	MAGNITUDE DO CÂNCER DE MAMA	16
1.1.1	<b>Incidência e mortalidade do câncer de mama</b>	<b>16</b>
1.1.2	<b>Sobrevida por câncer de mama</b>	<b>17</b>
1.2	DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA	19
1.3	FATORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS	22
1.3.1	<b>Idade</b>	<b>22</b>
1.3.2	<b>Raça</b>	<b>24</b>
1.3.3	<b>Tabagismo</b>	<b>25</b>
1.3.4	<b>Achados mamográficos</b>	<b>25</b>
1.3.5	<b>Estadiamento</b>	<b>26</b>
1.3.6	<b>Tamanho do tumor</b>	<b>27</b>
1.3.7	<b>Envolvimento linfonodal</b>	<b>28</b>
1.3.8	<b>Tipo histológico do tumor</b>	<b>28</b>
1.3.9	<b>Grau histológico</b>	<b>29</b>
1.3.10	<b>Invasão linfovascular peritumoral</b>	<b>30</b>
1.3.11	<b>Marcadores moleculares e imuno-histoquímicos</b>	<b>31</b>
1.3.11.1	<i>Receptores hormonais</i>	31
1.3.11.2	<i>Superexpressão de HER2</i>	32
1.3.11.3	<i>Perfis genômicos</i>	33
1.3.11.4	<i>Marcadores de proliferação</i>	37
1.4	TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA	38
1.4.1.1	Cirurgia	38
1.4.1.2	Radioterapia	42
1.4.2.3	Tratamento sistêmico	51

1.5	SERVIÇO DE SAÚDE	62
1.6	CONTROLE DO CÂNCER DE MAMA	62
2	JUSTIFICATIVA	69
3	OBJETIVO	70
4	METODOLOGIA	72
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	75
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	104
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105
	APÊNDICE 1 - PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UFJF	136
	APÊNDICE 2 - CONFIRMAÇÃO DE SUBMISSÃO DE ARTIGO AO PERIÓDICO BMC CANCER	137

# **1 INTRODUÇÃO**

## **1.1 MAGNITUDE DO CÂNCER DE MAMA**

### **1.1.1 Incidência e mortalidade do câncer de mama**

O câncer de mama é o mais incidente em mulheres no mundo, representando 24,2% do total de casos em 2018, com aproximadamente 2,1 milhões de casos novos e 626.679 óbitos, sendo considerada a principal causa de morte por câncer entre mulheres no mundo (BRAY et al., 2018).

Nos Estados Unidos, é o câncer feminino mais comum e a segunda causa de morte por câncer em mulheres. No mesmo país, entre mulheres brancas, hispânicas, negras, índias americanas, habitantes do Alasca e, de forma mais acentuada, asiáticas, tem sido observado um aumento contínuo na taxa de incidência do câncer de mama no período de 2006 a 2015 (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019).

No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é responsável pela maior taxa de incidência entre mulheres de todas as regiões do país, representando 43,74 casos por 100.000 mulheres, para o ano de 2020 (INCA, 2019).

As taxas de mortalidade por câncer de mama vêm diminuindo, nos países desenvolvidos, desde a década de 1970 (KOHLENER et al., 2015). Essa diminuição da mortalidade se deve ao aprimoramento do rastreamento do câncer de mama e a melhorias na terapia adjuvante (DE GELDER et al., 2015; MUNOZ et al., 2014). O tratamento salva vidas quando os cânceres de mama são tratados precocemente, como demonstrado em um estudo que avaliou mulheres de 40 a 69 anos que participaram do rastreamento mamográfico organizado, no qual foi possível observar uma redução no risco de óbito por câncer de mama de 60% entre mulheres com seguimento de 10 anos após diagnóstico da doença, e redução de 47% no risco de óbito entre



aquelas com 20 anos de seguimento, quando comparadas às mulheres que não participaram do rastreamento (TABÁR et al., 2019).

A taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil, ajustada pela população mundial, apresenta uma curva ascendente e representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com 13,22 óbitos/100.000 mulheres em 2017. As regiões Sul e Sudeste são as que apresentam as maiores taxas, com aproximadamente, 14 óbitos/100.000 mulheres para o ano de 2017 (BRASIL, 2019).

### **1.1.2 Sobrevida por câncer de mama**

A sobrevida é um indicador muito utilizado para avaliar a efetividade do diagnóstico e tratamento, quando mensurada em estudos de coorte hospitalares ou registros hospitalares de câncer, assim como também é utilizada para avaliar a efetividade de ações de controle de doenças, realizadas pelos sistemas de saúde, como no caso do controle do câncer de mama, quando realizado a partir de registros de base populacionais de câncer (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002; DE ANGELIS et al., 2014; LAGIOU; ADAMI; TRICHOPOULOS, 2008).

De forma geral a sobrevida relativa é definida como a razão entre as proporções de indivíduos sobreviventes ao câncer e de indivíduos livres de neoplasia maligna, excluindo nesse cálculo todas as causas de óbitos, exceto câncer, sendo sua principal fonte de dados os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020).

No contexto oncológico, a sobrevida global e livre de progressão são as mais utilizadas nos desfechos clínicos dos estudos voltados para o desenvolvimento de drogas ou combinações de medicamentos. A sobrevida global é o indicador mais frequente na literatura, que mensura o tempo decorrido entre o diagnóstico e a morte por qualquer causa. Por sua vez, a sobrevida

livre de progressão refere-se ao tempo transcorrido entre o início do tratamento e a progressão de doença ou morte por quaisquer causas (MACHADO et al., 2010).

Outro desfecho comum na oncologia é a sobrevida específica, que se refere ao tempo decorrido entre o diagnóstico e a morte pela doença e que tem sido muito utilizado em estudos de coortes hospitalares. Neste caso, no cálculo do indicador, são considerados apenas os óbitos em decorrência do câncer avaliado, sendo primordial a confirmação da causa do óbito para todos os participantes (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020).

A sobrevida relativa do câncer de mama é notoriamente maior nos EUA do que na Europa. O primeiro estudo *CONCORD* encontrou grandes diferenças internacionais na sobrevida padronizada por idade. Foram coletados dados populacionais sobre o estágio ao diagnóstico, procedimentos diagnósticos, tratamento e acompanhamento de cerca de 20.000 mulheres diagnosticadas com câncer de mama com idades entre 15 e 99 anos, entre 1996 e 1998, em 7 estados dos EUA e 12 países europeus. O câncer de mama geralmente era menos avançado nos EUA do que na Europa. O estágio também variou menos entre estados dos EUA do que entre os países europeus. Os tumores com linfonodos negativos eram mais frequentes nos EUA (39%) do que na Europa (32%), enquanto os tumores localmente avançados eram duas vezes mais frequentes na Europa (8%) e os tumores metastáticos de frequência semelhante (5–6%). A sobrevida no norte, oeste e sul da Europa (82-85%) foi semelhante à dos EUA (84%), mas menor na Europa Oriental (72%). As diferenças na sobrevida do câncer de mama entre a Europa e os EUA no final dos anos 90 foram particularmente explicadas pela menor sobrevida na Europa Oriental, onde baixos investimentos em saúde podem ter restringido a qualidade do tratamento (ALLEMANI et al., 2013).

De acordo com o estudo *Eurocare 5*, que avaliou a sobrevida relativa na Europa, foi observado o valor médio de 81,8% para a sobrevida relativa por câncer de mama feminino na Europa. Em todas as regiões, exceto no leste Europeu, a sobrevida relativa oscilou entre 76 a

86%. No norte e em países da Europa Central, tais como Itália, Espanha, e Portugal, a sobrevida foi superior a 80%. Nos países da Europa Oriental, exceto República Checa, a sobrevida foi 10 a 15% menor do que o observado no restante Europa. Para todas as regiões, a sobrevida atingiu um pico na faixa etária de 45 a 54 anos de idade, e caiu com o aumento da idade. A sobrevida de mulheres com 75 anos ou mais foi particularmente baixa no Reino Unido e Irlanda, responsáveis pela maior parte da diferença de sobrevida entre esses países e os países da Europa central. A sobrevida relativa para toda a Europa aumentou ao longo do tempo: de 78,4% no período de 1999–2001 para 82,4% de 2005–2007; sendo que esse aumento foi mais acentuado na Europa Oriental, Reino Unido e Irlanda. No último período avaliado a diferença de sobrevida entre estas últimas regiões e a Europa diminuíram (DE ANGELIS et al., 2014).

No Brasil, um estudo de coorte hospitalar realizado para avaliar a sobrevida do câncer de mama relacionada a iniquidade ao acesso à saúde, a sobrevida específica por câncer de mama em cinco anos foi de 76,3% (IC95%: 71,9-81,0), e o prognóstico foi pior para as mulheres acompanhadas nos serviços públicos comparadas às dos serviços privados. O principal mediador desta relação foi o estadiamento da doença, enquanto as intervenções terapêuticas não tiveram papel interveniente (GUERRA et al., 2015).

## 1.2 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

Nas fases iniciais da doença as características habitualmente encontradas em uma lesão maligna incluem nódulo único dominante, fixo, de consistência endurecida e com bordas irregulares (CANADIAN ASSOCIATION OF RADIATION ONCOLOGISTS, 1998; MORROW, 2000).

Os sinais de doença locorregional mais avançada incluem adenopatia axilar ou achados anormais da pele da mama, como eritema, espessamento ou ondulações da pele sobreposta (peau d'orange), sugerindo câncer de mama inflamatório (BARTON; HARRIS; FLETCHER, 1999; DE FREITAS R JR, 1991; DIZON DS, TEJADA-BERGES T, STEINHOFF MM, 2009; LANNG et al., 2007; MORROW, 2000, 2014).

Os sintomas do câncer de mama metastático dependem dos órgãos envolvidos, sendo os locais mais comuns de envolvimento os ossos, o que ocasiona dor nas costas ou nas pernas; o fígado, o que pode determinar sintomas de dor abdominal, náuseas, e icterícia; ou pulmões, o que pode gerar sintomas como falta de ar ou tosse. Todavia, menos de cinco por cento das pacientes apresentam sinais ou sintomas de câncer de mama metastático ao diagnóstico (MYERS et al., 2001; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; RAVAIOLI et al., 2002).

A maioria dos sinais clínicos da doença se apresenta devido a uma mamografia anormal. No entanto, até 15% das mulheres são diagnosticadas com câncer de mama devido à presença de uma massa mamária que não é detectada na mamografia (doença mamograficamente oculta) e outros 30% apresentam massa mamária no intervalo entre as mamografias (câncer de intervalo) (STAVROS et al., 1995).

Os achados mamográficos clássicos do câncer de mama incluem a presença de massa ou densidade de tecidos moles e microcalcificações agrupadas. A característica mais específica é uma massa espiculada de alta densidade, que quando encontrada nos achados mamográficos, em 90% dos casos, representa um carcinoma invasivo da mama (HARVEY et al., 2009; STOMPER, 2000).

O ultrassom mamário é frequentemente usado para distinguir uma lesão benigna da maligna. As características ultrassonográficas da malignidade incluem hipocogenicidade;

calcificações internas; sombreamento; lesões mais altas do que largas; e margens espiculadas, indistintas ou angulares (MACURA et al., 2006).

A ressonância magnética (RM) é normalmente usada para rastrear mulheres com alto risco de câncer de mama. Embora quase todos os cânceres de mama invasivos captem o contraste com gadolínio, a RM não é específica o suficiente para evitar a necessidade de biópsia. As características do câncer de mama na RM incluem massa com margens irregulares ou espiculadas, realce interno e heterogêneo do contraste e aumento de septos internos (SICKLES et al., 2013). O aumento da captação de contraste, mesmo quando não associado a massas, também pode aumentar a suspeita de lesão invasiva, principalmente se a captação estiver associada a uma lesão focal ou exibir distribuição segmentar (GASPARINI; POZZA; HARRIS, 1993; HAYES; TROCK; HARRIS, 1998).

Mulheres que apresentam apenas resultados anormais de imagem devem ser submetidas a biópsia guiada por mamografia (biópsia estereotáxica), ultrassom ou ressonância magnética da mama, enquanto que mulheres que apresentam massa mamária devem ser submetidas a uma aspiração por agulha fina (PAAF) ou biópsia por agulha central (core biopsy) (SILVERSTEIN et al., 2009).

Adicionalmente à biópsia da mama, mulheres que apresentam sinais de câncer de inflamatório da mama (por exemplo, mama que aumenta rapidamente de volume, sensível, firme e com espessamento da pele) requerem também biópsias de pele. A presença de invasão linfática dérmica é patognomônica para o câncer de mama inflamatório (DAWOOD S, 2011; MATRO et al., 2015).

A confirmação do diagnóstico de câncer de mama é definida pela presença de células epiteliais malignas (carcinoma), mostrando evidências de invasão estromal no resultado da biópsia. A maioria das neoplasias mamárias são carcinomas que surgem de elementos

epiteliais. No entanto, existem vários tipos histológicos de cancer da mama, como os sarcomas, que diferem na aparência microscópica e no comportamento biológico (DIECI et al., 2014; DIZON DS, TEJADA-BERGES T, STEINHOFF MM, 2009; TERANDO; AGNESE; HOLMES, 2015).

### 1.3 FATORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS

Por definição, um fator prognóstico é capaz de fornecer informações sobre os resultados clínicos no momento do diagnóstico, independentemente da terapia. Esses marcadores geralmente são indicadores de crescimento, invasão e potencial metastático (GASPARINI; POZZA; HARRIS, 1993). Por outro lado, um fator preditivo é capaz de fornecer informações sobre a probabilidade de resposta a uma determinada modalidade terapêutica. Tais marcadores estão dentro do alvo do tratamento ou servem como moduladores ou epifenômenos relacionados à expressão e / ou função do alvo. Embora possam ser classificados separadamente, vários fatores no câncer de mama são prognósticos e preditivos (por exemplo, a presença de superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 - HER2 (BALABRAM; TURRA; GOBBI, 2015; SOERJOMATARAM et al., 2008).

#### **1.3.1 – Idade:**

As idades dos extremos, mulheres mais jovens e mais velhas ao diagnóstico, estão associadas a um pior prognóstico (FREDHOLM et al., 2009).

Estudo com dados de seis regiões do Registro Sueco de Câncer indicam que pacientes com idade inferior a 35 anos têm uma sobrevida relativa em cinco anos menor que as mulheres da faixa etária de 50 a 69 anos (74,7 %, abaixo de 35 anos, versus 87,8%, entre 50 a 69 anos).

Mesmo após o ajuste do estágio, das características do tumor (grau, performance status) e do tratamento, foi observado um excesso de mortalidade por câncer de mama de pelo menos 70%, indicando uma biologia tumoral mais agressiva nesses pacientes (ANDERS et al., 2008).

O estudo de Anders e colaboradores (2008) que realizou ampla análise genômica em 784 casos de câncer de mama em mulheres jovens, com idade de até 45 anos, identificou características de menor sensibilidade hormonal e maior expressão de HER-2/EGFR, que estão associadas a menor sobrevida e maior incidência de aspectos clínico- patológicos desfavoráveis (PARTRIDGE et al., 2016).

A idade pode ter maior significado prognóstico em pacientes com câncer luminal do que em outros tipos de câncer de mama. Em um estudo com aproximadamente 17.500 mulheres com câncer de mama de estágio I a III, pacientes com idade inferior a 40 anos ao diagnóstico apresentaram maior mortalidade por câncer de mama quando comparadas às pacientes mais velhas, com aumento mais significativo observado entre as pacientes com subtipo luminal A e B e nenhuma diferença observada em pacientes com subtipos HER2 (AALDERS et al., 2016; PARTRIDGE et al., 2013).

Um estudo com 1000 mulheres com idade inferior a 35 anos, submetidas a cirurgia para câncer de mama unilateral, constatou que no período entre 2003 e 2008 houve redução das taxas de recorrência local, regional e metástases à distância (em relação a 2003), sugerindo que a evolução de terapias sistêmicas adjuvantes pode estar contribuindo para reduzir o alto risco de recorrência em pacientes jovens (BASTIAANNET et al., 2010; VAN DE WATER et al., 2012).

Vários estudos populacionais e estudos randomizados demonstram aumento da mortalidade por câncer de mama em pacientes idosos (> 65 anos) (EAKER et al., 2006). Isso pode ser

atribuído a estadiamentos mais avançados ao diagnóstico, maior comorbidade e discrepâncias no tratamento (PARTRIDGE et al., 2013).

A idade também pode determinar comportamentos distintos de acordo com os subtipos tumorais de câncer de mama. Em pacientes com câncer de mama positivo para HER2, a idade não está associada a recaída precoce ou sobrevida, independente do tratamento com trastuzumabe (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019).

### **1.3.2 – Raça:**

Existem disparidades raciais nos resultados do tratamento do câncer de mama. Embora as mulheres negras tenham uma menor incidência de câncer de mama em comparação com as mulheres brancas, sua mortalidade é maior (SILBER et al., 2013).

Em um estudo de 2013 do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), as mulheres negras apresentaram menores taxas de consultas na atenção primária em comparação com as mulheres brancas e de rastreamento do câncer de mama, e ainda exibiram maior atraso no início do tratamento (KILLELEA et al., 2015).

Além disso, um estudo retrospectivo de 280.000 mulheres com câncer de mama não metastático mostrou que, embora as mulheres afro-americanas tivessem maior probabilidade de receber quimioterapia neoadjuvante do que as mulheres brancas, elas eram menos propensas a experimentar uma resposta completa patológica (pCR) nos subtipos triplo-negativo e HER2 positivo (CAREY et al., 2006; KEENAN et al., 2015).

As disparidades raciais nos resultados do câncer de mama podem ser devidas em parte a razões socioeconômicas, mas também podem estar relacionadas a uma biologia tumoral mais agressiva entre os afro-americanos. As evidências sugerem que as mulheres afro-americanas



são diagnosticadas com mais frequência com o subtipo biologicamente agressivo do câncer de mama, semelhante ao basal. No entanto, no momento, não há evidências de que as mulheres afro-americanas devam receber regimes quimioterápicos diferentes das mulheres de outras raças com o mesmo subconjunto biológico de câncer de mama (PASSARELLI et al., 2016).

### **1.3.3 –Tabagismo:**

O tabagismo, antes e após o diagnóstico do câncer de mama, tem sido associado ao aumento da mortalidade. Em um estudo que incluiu quase 21.000 mulheres diagnosticadas com câncer de mama não metastático, durante um seguimento médio de 12 anos, aproximadamente 2900 pacientes morreram pelo câncer. Pacientes que fumaram ativamente durante o ano anterior ao diagnóstico, apresentaram maior probabilidade de morrer de câncer de mama quando comparado as que nunca fumaram (HR 1,25, IC 95%:1,13-1,37). Além disso, os 10% das mulheres que continuaram fumando após o diagnóstico tiveram maior probabilidade de morrer em relação às que nunca fumaram (HR 1,72, IC 95%: 1,13-2,60). Quando comparadas às mulheres que continuaram fumando após o diagnóstico, as que deixaram de fumar apresentaram menor mortalidade (HR 0,67, IC 95% 0,38-1,19), sugerindo que entre as mulheres que fumam, a cessação do tabagismo pode melhorar os resultados após o diagnóstico (JOENSUU et al., 2004; SHEN et al., 2005; WISHART et al., 2008).

### **1.3.4 –Achados mamográficos:**

Os cânceres de mama detectados em exames de rastreamento têm um prognóstico melhor do que os identificados pelo exame clínico (GIERACH et al., 2012). Isso geralmente ocorre devido ao estágio da doença ao diagnóstico, com aqueles tumores detectados pelo

rastreamento com maior probabilidade de serem menores e não envolverem os linfonodos regionais. Embora a densidade mamária na mamografia seja um fator de risco bem reconhecido para câncer de mama, não é prognóstico para mulheres já diagnosticadas com câncer de mama (WEISSENBACHER et al., 2010).

A possível influência de tumores multifocais (isto é, tumores invasivos identificados no mesmo quadrante mamário) ou multicêntricos (isto é, tumores invasivos identificados em quadrantes mamários separados) no prognóstico ainda é um tema controverso na literatura. Enquanto algumas evidências sugerem que elas estão associadas a um prognóstico ruim, outros dados sugerem que a multifocalidade não influencia o prognóstico (LYNCH et al., 2012). Independentemente do método de detecção, seja ele mamografia, ultrassom ou ressonância magnética, os achados de multifocalidade ou multicentricidade não devem, por si só, ser incluídos na decisão sobre terapia adjuvante para pacientes com câncer de mama não-metastático diagnosticado recentemente (AJCC, 2020).

### **1.3.5- Estadiamento:**

Uma vez diagnosticado, o câncer de mama é classificado ou estadiado de acordo com o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e *The International Union for Cancer Committee (UICC)*. Esse sistema de estadiamento anatômico TNM para câncer de mama classifica os tumores com base no tipo de tumor primário (invasivo ou in situ) e tamanho (T), presença ou ausência de envolvimento regional dos linfonodos (N) e presença ou ausência de metástases à distância (M). O estágio anatômico geral do tumor (estágio I a IV) depende da combinação particular das características T, N e M. Este estadiamento da doença é usado para determinar o prognóstico e orientar o tratamento (AJCC, 2020).

Na fase pré-operatória, as pacientes recebem um estágio clínico (cTNM) e após a cirurgia, pode ser atribuído o estágio patológico (pTNM). Para pacientes submetidos ao tratamento neoadjuvante, o estágio patológico final é designado pela letra y (ypTNM) (NEWMAN, 2009).

O câncer de mama é estadiado de acordo com o tamanho do tumor, envolvimento ou não de linfonodos regionais e presença ou ausência de metástases à distância. Esse estadiamento é utilizado como fator prognóstico em estudos de sobrevida. As taxas de sobrevida relativa em cinco anos são de 95%, 85%, 70%, 52%, 48% e 18% para mulheres com doença anatômica em estágio I, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV, respectivamente (CARTER; ALLEN; HENSON, 1989; FISHER; SLACK; BROSS, 1969; KOSCIELNY et al., 1984).

### **1.3.6-Tamanho do tumor:**

O tamanho do tumor (T), definido como o maior diâmetro do tumor primário da mama, foi reconhecido precocemente como um importante fator prognóstico no câncer de mama (WEISSENBACHER et al., 2010). Em uma coorte de 24.740 pacientes do programa SEER, as taxas de sobrevida em cinco anos do câncer de mama variaram de 91% para T <2 cm, a 80% para T entre 2 a 5 cm e 63% para T > 5 cm (FOULKES et al., 2009). O tamanho do tumor está correlacionado com o envolvimento nodal, mas o valor prognóstico dos dois fatores é independente. Nos tumores triplos negativos, a correlação do tamanho do tumor com o estado nodal e com o prognóstico é muito mais fraca (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2017).

### **1.3.7- Envolvimento linfonodal:**

O envolvimento de linfonodos (ou seja, o número de linfonodos axilares ipsilaterais com crescimento metastático do tumor) é um fator prognóstico negativo forte e independente. Entre as mulheres sem evidência de doença metastática (M0), a taxa de sobrevida em cinco anos para aquelas que apresentam doença localizada (somente na mama) versus regional (doença patológica também em linfonodos) é de 99 e 85%, respectivamente (WEISSENBACHER et al., 2010). Mesmo tumores pequenos (<2 cm) apresentam pior prognóstico na presença de comprometimento patológico dos linfonodos. Em uma série envolvendo quase 25.000 casos, a sobrevida relativa em cinco anos foi de 96, 86 e 66% se as pacientes tinham linfonodos patologicamente negativos, um a três linfonodos envolvidos ou mais de quatro linfonodos comprometidos, respectivamente (ANDERSSON et al., 2010; DE BOER et al., 2010; WEAVER et al., 2011).

Embora a macrometástase linfonodal seja um fator prognóstico independente bem estabelecido, o significado de doença metastática <2 mm (micrometástases, pN1mic) ou células tumorais isoladas (ITC, pN0ITC) em linfonodos axilares é menos claro. No entanto, as evidências sugerem que pacientes com câncer de mama pN1mic têm um resultado pior em comparação com aqueles com câncer de mama com linfonodos negativos, enquanto a presença de células tumorais isoladas não influencia o prognóstico (LI; URIBE; DALING, 2005).

### **1.3.8-Tipo histológico do tumor:**

O tipo mais comum é o carcinoma ductal invasivo (CDI), responsável por mais de 70% de todos os casos, seguido pelo carcinoma lobular invasivo (CLI), com frequência de cerca de

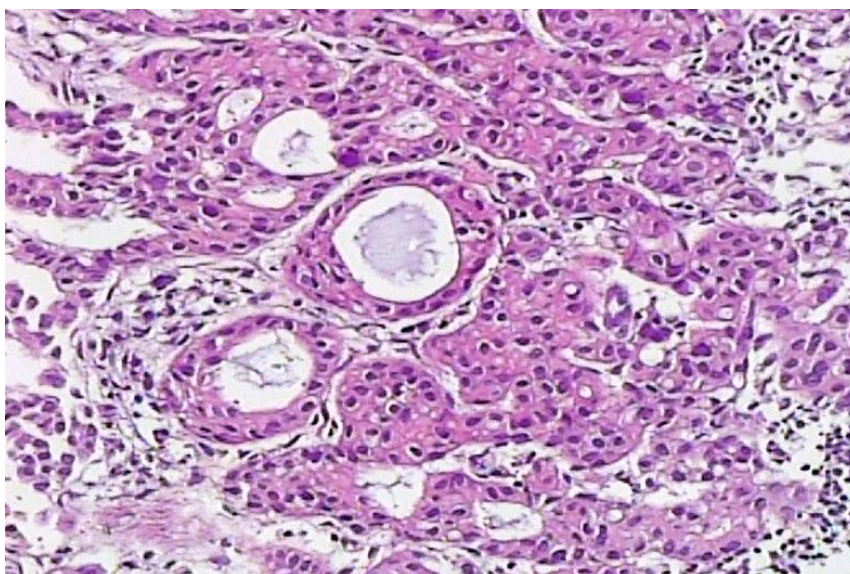
10% (PESTALOZZI et al., 2008). O CLI tem uma biologia e um comportamento clínico distinto em comparação com o CDI, embora o impacto prognóstico da histologia pareça variar com o tempo. O CLI apresenta um risco 16% menor de recorrência em comparação com o CDI durante os primeiros seis anos de acompanhamento; no entanto, o CLI conferiu um risco 54% maior de recaída após seis anos (ELSTON; ELLIS, 1991).

Outros subtipos de câncer de mama invasivo foram descritos. O carcinoma tubular, papilar, mucinoso, medular e adenoide cístico tem sido associado a um bom prognóstico; por outro lado, os carcinomas micropapilares e metaplásicos parecem conferir pior prognóstico (DIECI et al., 2014; TERANDO; AGNESE; HOLMES, 2015).

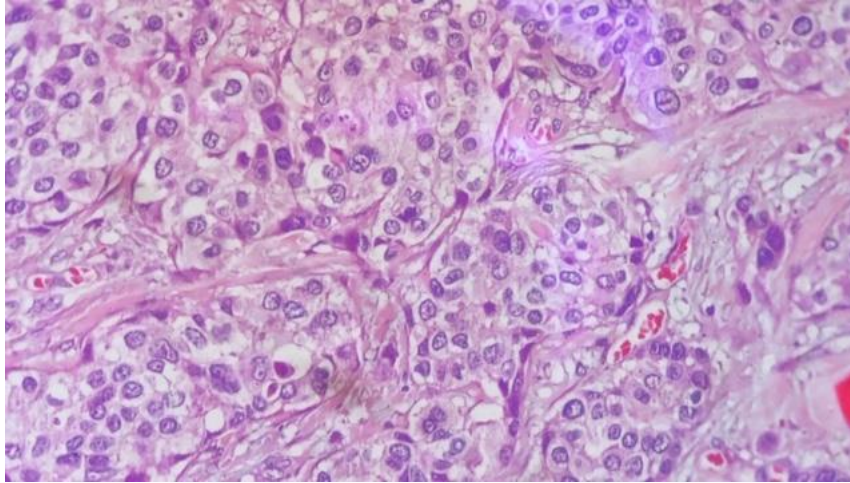
### **1.3.9-Grau histológico:**

O grau histológico do câncer de mama é atribuído usando o sistema de classificação Elston-Ellis, que caracteriza o grau de diferenciação do tumor pela porcentagem de formação de túbulos, pleomorfismo nuclear e atividade mitótica (DE BOER et al., 2010). Esse sistema foi considerado prognóstico (RAKHA et al., 2008), e isso foi confirmado de forma independente por outros (PINDER et al., 1994).

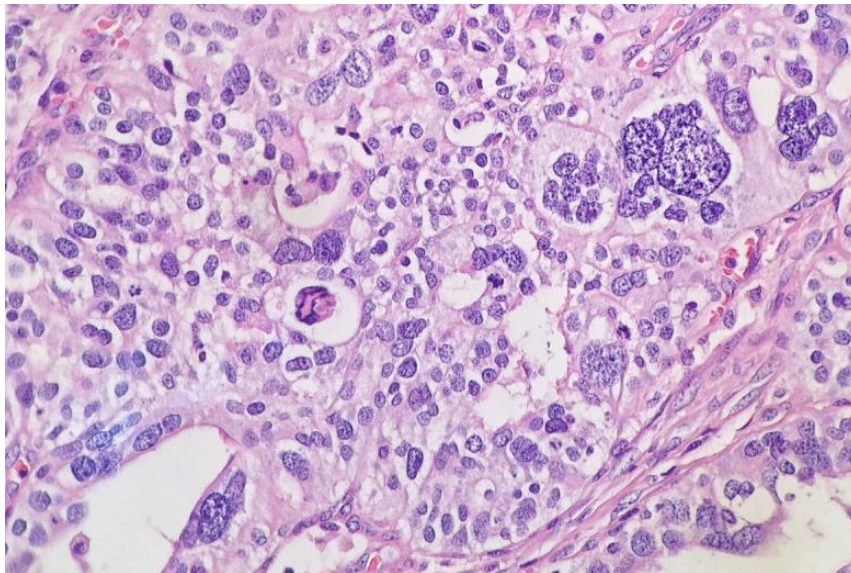
A Figura 1 ilustra o grau histológico I, II e III do câncer de mama.



a) Carcinoma mamário invasivo em core biopsy, com grau histológico de Nottingham I (formação tubular: 1, grau nuclear: 1, índice mitótico: 1).



b) Carcinoma mamário invasivo em peça cirúrgica, com grau histológico de Nottingham II (formação tubular: 3, grau nuclear: 2, índice mitótico: 1).



c) Carcinoma mamário invasivo em peça cirúrgica exibindo grau histológico de Nottingham III (formação tubular: 2, grau nuclear: 3, índice mitótico 3).

**Figura 1 – Carcinoma mamário invasivo segundo Grau histológico de Nottingham**

**1.3.10-Invasão linfovascular peritumoral:**

A presença de invasão linfovascular parece ser um indicador de mau prognóstico, particularmente em tumores de alto grau, conforme demonstrado em um estudo com pacientes que não receberam nenhuma terapia adjuvante sistêmica, na qual a invasão linfovascular peritumoral (ILV) foi um fator de risco independente para recorrência local e morte (EJLERTSEN et al., 2009).

Entretanto, relatos mais contemporâneos são menos claros sobre o valor prognóstico independente da ILV. A ILV esteve significativamente associada a outros fatores prognósticos adversos, tais como tamanho do tumor, grau, linfonodos positivos, histologia ductal, negatividade do receptor de estrogênio, mas na ausência desses outros fatores, a ILV não teve efeito na sobrevida (VIALE et al., 2010).

Por outro lado, em outro estudo a ILV esteve associada a pior sobrevida livre de doença, mas seu valor prognóstico foi anulado pela terapia endócrina adjuvante (COLZANI et al., 2011).

Tomados em conjunto, esses estudos indicam que a ILV tem um valor prognóstico, mas sua utilidade clínica ainda não foi determinada.

### **1.3.11- Marcadores moleculares e imuno-histoquímicos**

#### *1.3.11.1- Receptores hormonais*

A expressão do receptor de estrogênio (RE) e do receptor de progesterona (RP) geralmente está associada a melhores resultados do câncer de mama, pelo menos a curto prazo (BARTLETT et al., 2011; HARVEY et al., 1999; PERTSCHUK et al., 1990). O RE deve ser usado para determinar se uma paciente deve ou não receber terapia endócrina adjuvante (HARVEY et al., 1999).

A sobrevida global, a livre de doença e o tempo até a falha do tratamento estão todos positivamente relacionados aos níveis de RE e RP (COLLEONI et al., 2016; COLZANI et al., 2011). Pacientes com doença RE positiva apresentaram menor risco anual de recorrência durante os primeiros cinco anos após o tratamento inicial em comparação com aquelas com doença RE negativo. No entanto, após cinco anos, os pacientes com doença RE positivo apresentaram maior risco anual de recorrência (INSA et al., 1999).

O status do RE também está associado a sítios específicos de disseminação metastática. Por razões pouco conhecidas, é mais provável que os tumores RE positivos desenvolvam metástases clinicamente aparentes para os ossos, tecidos moles ou nos tratos reprodutivo / genital; por outro lado, tumores RE negativos metastatizam mais comumente para o cérebro e fígado, locais que estão associados a menor sobrevida (CHU et al., 2001; FERRERO-POÛS et al., 2001; KNOOP et al., 2001).

Os tumores RE positivos têm maior probabilidade de serem histologicamente bem diferenciados (WENGER et al., 1993), de ter uma fração menor de células em divisão e de serem diploides (ELLEGE et al., 1993; FALETTE et al., 1998). Também é menos provável que estejam associados a mutações, perda ou amplificação de genes relacionados ao câncer de mama, como p53 (ANDRULIS et al., 1998; FERRERO-POÛS et al., 2000; TANDON et al., 1989), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) (BOLLA et al., 1990; PAWLOWSKI et al., 2000) ou receptor do fator de crescimento epidérmico (HER1) (CLARK et al., 1983), todos os quais foram associados a um pior prognóstico.

O RP parece ter valor prognóstico e independente do RE (PURDIE et al., 2014). A ausência de expressão de RP foi associada a pior prognóstico para sobrevida global, específica e livre de doença do câncer de mama, mesmo no grupo de pacientes com RE positivo e linfonodos negativos; e não sofreu influência da terapia endócrina (THAKKAR; MEHTA, 2011).

Esses dados são corroborados pela constatação de que pacientes com doença RE positiva e RP negativa têm um subtipo mais agressivo de câncer de mama positivo para ambos os receptores hormonais, e geralmente caem no subtipo luminal B de tumores (WOLFF et al., 2007).

#### 1.3.11.2- *Superexpressão de HER2*

O teste para superexpressão e / ou amplificação do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) é uma parte rotineira da análise diagnóstica de todos os cânceres



primários de mama (HARRIS et al., 2007). A superexpressão do HER2 apresenta um prognóstico desfavorável, principalmente se as pacientes não forem tratadas com quimioterapia e agentes direcionados ao HER2. No entanto, o valor agregado dessas informações na prática clínica é questionável porque os resultados são fortemente influenciados pela administração da terapia (WOLFF et al., 2007). Em mulheres com câncer de mama, o principal benefício do teste HER2 é o seu valor preditivo para candidatos apropriados que devem receber agentes direcionados ao HER2 (GUSTERSON et al., 1992). Na ausência de terapia sistêmica, a superexpressão do HER2 é um marcador de mau prognóstico em pacientes portadoras de câncer de mama com linfonodo patologicamente positivo (CHIA et al., 2008) e linfonodo negativo (KOBOLDT et al., 2012; PRAT et al., 2010; SOTIRIOU et al., 2003). Além disso, os dados sugerem que o HER2 retém valor prognóstico mesmo na presença de tumores pequenos  $\leq 1$  cm.

#### 1.3.11.3- *Perfis genômicos*

A heterogeneidade celular e molecular do câncer de mama e o grande número de genes envolvidos no controle do crescimento, morte e diferenciação celular enfatizam a importância de se estudar várias alterações genéticas em conjunto. O perfil de expressão gênica permite a medição simultânea da atividade (expressão) de milhares de genes em uma célula de câncer de mama. No futuro, exames de alta complexidade, sem dúvida, seguirão a mesma abordagem para proteínas (proteômica), variabilidade da linha germinativa em todo o genoma (polimorfismos de nucleotídeo único) ou metabolismo celular (metabolômica) (ABD EL-REHIM et al., 2004; KOBOLDT et al., 2012; PEROU et al., 2000; PERREARD et al., 2006; PRAT et al., 2010; SØRLIE et al., 2001, 2003; SOTIRIOU et al., 2003; YU et al., 2004).

Os estudos de expressão gênica identificaram vários subtipos de câncer de mama distintos que diferem acentuadamente no prognóstico e nos alvos terapêuticos que eles expressam. A lista de genes que diferencia esses subtipos é chamada de lista intrínseca e é composta de vários grupos de genes relacionados à expressão do RE (grupo luminal), expressão e proliferação do HER2 e um grupo único de genes chamado grupo basal. Outros estão sendo identificados à medida que os pesquisadores continuam estudando os dados genômicos derivados de amostras de câncer de mama (PRAT et al., 2010).

Os subtipos intrínsecos podem ser categorizados em dois grupos que correspondem à expressão de genes relacionados aos receptores hormonais. Essa categorização é consistente com a literatura e a experiência clínica, e mostram que os cânceres RE positivos e RE negativos definem fenótipos biologicamente distintos que podem derivar de diferentes células progenitoras. No entanto, a validade analítica e a utilidade clínica da determinação dos subtipos intrínsecos dependem do ensaio específico e do uso clínico preciso no qual o ensaio será aplicado (FAN et al., 2006; HU et al., 2006).

### **Sub tipos de perfis genômicos no câncer de mama:**

#### ***Subtipos Luminais***

Os genes expressos em Luminal A e Luminal B estão associados a células epiteliais luminais de tecido mamário normal e se sobrepõem ao câncer de mama RE positivo. O nome "luminal" deriva da similaridade na expressão gênica entre esses tumores e o epitélio luminal da mama; eles geralmente expressam citoqueratinas luminais 8 e 18. Estes são os subtipos mais comuns, constituem a maioria dos cânceres de mama RE positivo e são caracterizados pela expressão de RE, RP e outros genes associados à ativação do RE. Apesar de englobarem a maioria dos

cânceres de mama RE positivos, os subtipos Luminal A e B apresentam algumas distinções moleculares e prognósticas importantes (FAN et al., 2006; SØRLIE et al., 2001).

Os tumores Luminal A, que provavelmente representam cerca de 40% de todos os cânceres de mama, geralmente apresentam alta expressão de genes relacionados ao RE, baixa expressão do grupo de genes HER2 e baixa expressão de genes relacionados à proliferação (LOI et al., 2007; VODUC et al., 2010). São o subtipo mais comum e, em geral, apresentam o melhor prognóstico de todos os subtipos de câncer de mama (O'BRIEN et al., 2010). Apesar disso, a maioria das mortes por câncer de mama ocorre em decorrência de doença RE positiva e HER2 negativa, sendo comum encontrar disparidade racial entre os óbitos desse subtipo (KOBOLDT et al., 2012).

Os tumores B luminais são menos comuns (cerca de 20%), têm expressão relativamente menor (embora ainda presente) de genes relacionados ao RE, expressão variável do grupo HER2 e expressão mais alta do grupo de proliferação. Os tumores luminais B apresentam um prognóstico pior quando comparados aos tumores luminais A (SØRLIE et al., 2003). A maioria dos cânceres luminais B tem altos escores de recorrência (WOLFF et al., 2007).

### ***Subtipo HER2 superexpresso***

O subtipo enriquecido com HER2 (anteriormente o subtipo HER2 positivo / ER negativo) representa cerca de 10% a 15% dos cânceres de mama e é caracterizado pela alta expressão dos aglomerados de genes de proliferação e HER2 e baixa expressão do lúmen e aglomerados basais. Por esse motivo, esses tumores costumam ser negativos para RE e RP e positivos para HER2 (CHEANG et al., 2015; SCHETTINI et al., 2020).

No entanto, o subtipo enriquecido com HER2 não é sinônimo de câncer de mama clinicamente positivo para HER2. Enquanto metade dos cânceres de mama clínicos com

HER2 positivo são enriquecidos com HER2, a outra metade pode incluir qualquer subtipo molecular, mas é composta principalmente por subtipos luminais de HER2 positivos. Cerca de 30% dos tumores enriquecidos com HER2 são clinicamente negativos para HER2. Enquanto o impacto do direcionamento de HER2 nesses tumores está sendo estudado, é possível que pelo menos alguns representem mutações de HER2 ou outros eventos na via de sinalização de HER2, produzindo um fenótipo de expressão semelhante sem amplificação de HER2 ou superexpressão de proteínas (CHEANG et al., 2015; SCHETTINI et al., 2020).

### ***Subtipos RE negativos***

O perfil genômico RE negativo inclui vários subtipos, como o basal, baixo nível de claudina (HU et al., 2006), e rico em interferon (DE AZAMBUJA et al., 2007; LUPORSI et al., 2012), entre outros. A maioria deles se enquadra na categoria de câncer de mama triplo-negativo, porque também é RP negativo e HER2 negativo. Destes, o melhor descrito é o subtipo baixo de claudina. O subtipo basal, que recebeu tal denominação por apresentar alguma semelhança na expressão gênica com a das células epiteliais basais do tecido mamário normal, representa cerca de 15 a 20% dos cânceres de mama. É caracterizado pela baixa expressão dos agrupamentos de genes luminal e HER2. Por esse motivo, esses tumores são tipicamente RE negativos, RP negativos e HER2 negativos em ensaios clínicos, o que levou ao desenvolvimento da expressão "câncer de mama triplo-negativo" ao descrevê-los. No entanto, a maioria dos cânceres de mama triplos negativos são do tipo basal e a maioria dos tumores do tipo basal é triplamente negativo, mas há discordância significativa, de até 30%, entre esses dois métodos de classificação que devem ser lembrados ao avaliar estudos focados no câncer de mama basal (LEHMANN et al., 2016; PRAT et al., 2010; TESCHENDORFF et al., 2007).

#### 1.3.11.4- *Marcadores de proliferação*

A taxa proliferativa de câncer de mama parece ser prognóstica. Existem vários métodos usados para avaliar isso, incluindo contagens mitóticas, frações da fase S, que podem ser determinados por citometria de fluxo e imuno-histoquímica, ou utilizando anticorpos monoclonais a antígenos encontrados nas células em proliferação. No entanto, o método mais comumente estudado é a imuno-histoquímica do antígeno nuclear Ki 67 (LUPORSI et al., 2012).

A relação entre o status Ki 67 e o prognóstico no câncer de mama inicial tem sido extensivamente estudada (DE AZAMBUJA et al., 2007; STUART-HARRIS et al., 2008). Apesar da heterogeneidade nos ensaios clínicos e dos métodos de avaliação utilizados, os resultados de duas grandes metanálises são consistentes com o valor prognóstico independente do Ki 67. Esses estudos relataram que altos níveis de Ki-67 estavam associados a um risco maior de recaída e menor sobrevida tanto na doença com linfonodo positivo quanto na doença com linfonodo negativo (POLLEY et al., 2013).

No entanto, o uso do Ki67 como marcador prognóstico nos cuidados clínicos é controverso devido à heterogeneidade e inconsistência de alguns estudos retrospectivos e questões metodológicas de reagentes de laboratório, procedimentos e, em particular, de pontuação. Isso foi demonstrado em um estudo multi-institucional que demonstrou baixa validade analítica de laboratório para laboratório, mesmo entre alguns dos laboratórios mais respeitados do mundo (POLLEY et al., 2013). Embora um relatório preliminar sugira que a validade analítica possa ser alcançada por treinamento sistemático (PRAT et al., 2010), atualmente, o painel de especialistas em marcadores de tumor da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) não recomenda o uso de marcadores de proliferação para avaliar o prognóstico (GUIU S, 2012). Da mesma forma, o grupo de trabalho internacional IMPAKT, está em acordo com as

diretrizes da ASCO não recomendando sua utilização com finalidade prognóstica (CHEANG et al., 2009). Enquanto outros sugerem a combinação dos níveis de Ki-67 com o status do RE, RP e HER2 para avaliação prognóstica (KESSON et al., 2012).

## 1.4 TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

A definição do tratamento do câncer de mama depende do estágio da doença na sua apresentação, que é definido pelo TNM. A abordagem da paciente deve passar por uma discussão multidisciplinar com participação do cirurgião oncológico, radio-oncologista e oncologista clínico. Melhores resultados são alcançados quando todas as especialidades avaliam a paciente antes de iniciar o tratamento definitivo (KESSON et al., 2012).

Estudo retrospectivo comparou desfechos de sobrevida em pacientes diagnosticadas com câncer de mama, tratadas em hospitais em que foi implementada a assistência multidisciplinar versus centros em que não foi disponibilizada esse tipo de abordagem. Observou-se uma redução da mortalidade específica nas instituições em que o cuidado multidisciplinar foi implementado, ratificando a importância de se disponibilizar e integrar as diferentes especialidades médicas envolvidas no cuidado de pacientes diagnosticadas com câncer de mama (DONKER et al., 2014; GALIMBERTI et al., 2013; GIULIANO et al., 2017; SOLÁ et al., 2013).

### 1.4.1 Tratamento

#### 1.4.1.1 – *Cirurgia:*

Existem dois tipos de abordagem cirúrgica para o tratamento do câncer de mama, a *mastectomia* e a *cirurgia conservadora* da mama, ambas com abordagem axilar.

A cirurgia conservadora (resseção segmentar da mama) com avaliação do *status* linfonodal axilar pela técnica do linfonodo sentinela deve ser considerada o tratamento-padrão para todas as pacientes em estádios precoces. A realização da dissecação axilar não é necessária para aquelas com até dois linfonodos sentinelas positivos (BLICHERT-TOFT et al., 2008; FISHER et al., 2002; LITIÈRE et al., 2012; VERONESI et al., 2002). Três estudos dão suporte a esse paradigma. O estudo ACOSOG Z0011, do American College of Surgeons Oncology Group, randomizou as pacientes com cirurgia conservadora e até dois LNs sentinelas positivos por exame histológico (HE ou congelação e sem IHQ do LN) para dissecação axilar ou observação. Após seguimento mediano de 6,3 anos, o estudo demonstrou que a omissão da dissecação axilar não aumentou de forma significativa a recidiva local ( $p=0,11$ ), a regional ( $p=0,45$ ), a SLD ( $p=0,14$ ) ou a sobrevida global (SG) ( $p=0,25$ ) (GIULIANO et al., 2010). Na sua última atualização, então com seguimento mediano de 9,3 anos, os dados de taxa de recorrência permanecem semelhantes (GIULIANO et al., 2017). Vale ressaltar que 40% das pacientes tinham micrometástase ou presença de células isoladas e 60% apresentavam macrometástase no LN sentinela. Pacientes com envolvimento extranodal extenso foram excluídas. Esse estudo sugere que pacientes com tumores T1-2, clinicamente N0, com até dois LNs sentinelas positivos e sem envolvimento extracapsular, tratadas com cirurgia conservadora seguida de tratamento adjuvante sistêmico e radioterapia (RT) adjuvante não necessitam de dissecação axilar. Dados retrospectivos do MSKCC sugerem que pacientes com extensão extracapsular microscópica ( $< 1$  mm) podem ser tratadas com segurança de acordo com os critérios do ACOSOG Z0011 (BARRIO et al., 2019). No segundo estudo randomizado que abordou esse tema, o IBCSG 23-01, pacientes com tumores  $< 5$  cm e LN sentinela com envolvimento linfonodal microscópico ( $< 2$  mm) foram randomizadas para dissecação axilar ou não (GALIMBERTI et al., 2013). Foram incluídas 934 mulheres, a maioria com  $T < 2$  cm (67%), cirurgia conservadora em 75% dos casos, RE

positivo 85%, RP positivo 75% e metástases linfonodais < 1 mm (67%). Com seguimento mediano de 49 meses, a SLD em 5 anos para aquelas que tiveram dissecação e sem dissecação foi de 87,3 e 88,4%, respectivamente. Na sua última atualização com seguimento mediano de 9,8 anos, as conclusões permanecem inalteradas (GALIMBERTI et al., 2018). Esse estudo sugere que pacientes tratadas com cirurgia conservadora (e que, portanto, receberão RT adjuvante) e LN sentinela microscopicamente positivo ( $\leq N1mi$ ) não necessitam de dissecação axilar. Pequeno estudo espanhol com somente 247 pacientes mostrou resultados semelhantes ao ACOSOG Z0011 e ao IBCSG 23-01(SOLÁ et al., 2013). Outro estudo que avaliou o manejo da axila (AMAROS) comparou RT da axila versus esvaziamento axilar em pacientes com LN sentinela positivo. Foram incluídas 4.806 mulheres em estágio clínico T1-2N0, das quais 1.425 (29,7%) apresentaram LN sentinela positivo (60% com micrometástases). Elas foram randomizadas para esvaziamento (744 pacientes) versus RT axilar (681 pacientes). Das submetidas a esvaziamento axilar, 32,9% apresentavam outros LNs comprometidos. Após seguimento mediano de 6,1 anos, a taxa de recorrência axilar foi 0,54% no grupo do esvaziamento axilar versus 1,03% no grupo da RT versus 0,8% no grupo com LN sentinela negativo. Aos 10 anos, a taxa de recorrência axilar foi de 0,93% no grupo do esvaziamento e de 1,82% no grupo da RT (diferença não significativa) (RUTGERS et al., 2019). Não houve diferença estatisticamente significativa entre cirurgia e RT na SLD ou SG, mas a taxa de linfedema foi maior no grupo tratado cirurgicamente (28 versus 14%) (DONKER et al., 2014). Os resultados do estudo sugerem que pacientes com LN sentinela positivo não necessitam de esvaziamento axilar e podem ser tratadas com RT. Entretanto, considerando o resultado dos estudos ACOSOG Z0011 e IBCSG 23-01, o impacto na prática clínica atual do estudo AMAROS é altamente questionável, uma vez que este não conta com um braço sem esvaziamento axilar nem RT. Em suma, pode-se concluir que o esvaziamento axilar não é necessário nos casos que apresentam as características das pacientes incluídas nessas séries.



Contudo, é importante considerar cuidadosamente não apenas as técnicas de RT axilar empregadas nesses estudos, mas também a indicação de tratamento sistêmico, que também tem importante impacto no controle locorregional. A decisão sobre dissecação axilar após LN sentinela positivo deve ser individualizada para as apresentações clínicas não contempladas nesses estudos. Por exemplo, uma série retrospectiva recente do MSKCC sugere que a taxa de recorrência locorregional é muito pequena em pacientes com tumores T1-2, N0i+/N1mi que tiveram mastectomia e pesquisa do linfonodo sentinela somente, sem dissecação axilar e sem RT adjuvante (MAMTANI et al., 2017).

Os objetivos do tratamento conservador da mama (cirurgia conservadora seguida de radioterapia pós operatória) são de fornecer taxas de sobrevida equivalentes à mastectomia, uma mama esteticamente aceitável e uma baixa taxa de recorrência na mama tratada. O tratamento conservador permite que pacientes com câncer de mama invasivo preservem sua mama sem sacrificar o resultado oncológico. O tratamento cirúrgico conservador bem-sucedido requer a remoção cirúrgica completa do tumor (com margens cirúrgicas negativas), seguido por radioterapia (RT) para erradicar qualquer doença residual. Entre as mulheres com câncer de mama operável, estudos randomizados demonstraram uma sobrevida global livre de doença equivalente entre a mastectomia e a terapia de conservação da mama (AGARWAL et al., 2014; HARTMANN-JOHNSEN et al., 2015; HWANG et al., 2013; VAN MAAREN et al., 2016). No entanto, desde o momento em que esses estudos foram conduzidos, houve progresso na terapia adjuvante e estudos observacionais mais recentes sugerem que a terapia de conservação da mama está associada a, pelo menos, uma sobrevida comparável à mastectomia, ou mesmo a uma melhora na sobrevida em alguns estudos (FEIGELSON et al., 2013).

Para pacientes que desejam fazer o tratamento conservador mas não são candidatos no momento da apresentação, uma abordagem alternativa é o uso de terapia neoadjuvante

(quimioterapia antes da cirurgia), com o objetivo de reduzir o tumor e permitir o tratamento conservador sem comprometer os resultados de sobrevida (SCHOTT; HAYES, 2012; VON MINCKWITZ et al., 2012).

A mastectomia é indicada para pacientes que não são candidatas ao tratamento cirurgico conservador e para aquelas que preferem a mastectomia (HARTMANN et al., 2001; REBBECK et al., 2004).

Para pacientes com síndrome hereditária da mama e do ovário e pacientes com mutações nos genes de suscetibilidade ao câncer de mama tipo 1 e 2 (BRCA1 e BRCA2), a mastectomia profilática reduz o risco de desenvolver câncer de mama em mais de 90% (WONG et al., 2017). A mastectomia poupadora de pele com ou sem preservação do complexo mamilo-areolar e a reconstrução imediata fornecem resultados cosméticos superiores para esses pacientes sem comprometimento oncológico. Uma mastectomia contralateral pode ser uma opção em pacientes diagnosticadas com câncer de mama unilateral e portadoras de uma mutação no BRCA1 ou BRCA2 (mastectomia profilática contralateral) (DARBY et al., 2011).

#### 1.4.1.2 – Radioterapia:

O objetivo da terapia de radioterapia (RT) adjuvante é erradicar qualquer depósito tumoral remanescente após a cirurgia em pacientes tratadas por cirurgia conservadora ou mastectomia. Isso reduz o risco de recorrência locorregional e melhora a sobrevida global e específica do câncer de mama (FEIGELSON et al., 2013).

A RT de mama total após cirurgia conservadora da mama reduz a taxa de recorrência locorregional e o risco de morte por câncer de mama. Esses benefícios da RT são demonstrados pela meta-análise de 2011 realizada pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), que incluiu mais de 10.000 mulheres em 17 ensaios

clínicos. Os principais resultados observados nessa metanálise foram a redução em quase 50% no risco de recorrência em 10 anos em comparação com a cirurgia isolada, ocasionadas principalmente por uma diminuição nas recorrências locorregionais, e a redução no risco de morte por câncer de mama em 15 anos (KUNKLER et al., 2015).

A RT deve ser administrada à maioria das mulheres tratadas com cirurgia conservadora de mama, incluindo mulheres tratadas com quimioterapia neoadjuvante, mesmo que tenham alcançado uma resposta completa ao tratamento. Essa abordagem apresenta poucas exceções como no caso do grupo de mulheres mais idosas (geralmente definidas como  $\geq 65$  anos) com linfonodo negativo nos estádios I e II (com tumores primários de até 3 cm), receptor hormonal positivo e que serão tratadas com terapia endócrina. O risco de recorrência na mama é bastante baixo para essa população, de modo que a RT pode não proporcionar um benefício clinicamente significativo (HARTMANN et al., 2001; HUGHES et al., 2013). Em conjunto, os estudos CALGB 9343 e PRIME 2 demonstram que se pode omitir RT adjuvante em mulheres mais idosas, com tumores pequenos ( $T < 2$  cm), de baixo grau, sem invasão linfática, com margens negativas, linfonodo sentinela negativo e, sobretudo, que tenham forte expressão de receptores hormonais (CLARKE et al., 2005; NIELSEN et al., 2006; RAGAZ et al., 2005).

Para mulheres com tumores pequenos ( $\leq 2$  cm), positivos para receptores hormonais, negativos para linfonodos, com idade  $\geq 50$  anos, a irradiação parcial acelerada da mama (APBI) pode ser uma alternativa razoável a RT (AMERICAN SOCIETY OF BREAST SURGEONS, 2020; ARTHUR et al., 2003; SMITH et al., 2009).

A maioria das mulheres que recebem RT, recebem também um reforço de dose (boost) no leito operatório do tumor para reduzir ainda mais o risco de recorrência dos tumores na mama. Possíveis exceções incluem pacientes com idade  $\geq 60$  anos com tumores pequenos, positivos

para receptores hormonais e de baixo grau, ressecados com margens negativas (BARTELINK et al., 2015; VRIELING et al., 2017).

Pacientes com linfonodos comprometidos e tumores primários de alto risco, além da RT na mama recebem também RT nos linfonodos regionais (POORTMANS et al., 2015; WHELAN et al., 2015).

Pacientes tratadas com terapia neoadjuvante recebem RT, independentemente de sua resposta patológica. A irradiação nodal regional também pode ser indicada nesses casos (SWISHER et al., 2016).

A RT pós-mastectomia (PMRT) tem dois benefícios potenciais: uma diminuição na taxa de recorrência locorregional e um aumento na sobrevida específica a longo prazo e na sobrevida global para certos grupos de pacientes. Esses benefícios vêm sendo relatados consistentemente em vários estudos (CHANDRA et al., 2015; KISSIN et al., 1986; WARREN et al., 2014).

A indicação sobre quem deve receber o PMRT depende do risco inicial de recorrência. Os campos de radioterapia após mastectomia (PMRT) são direcionados à parede torácica e linfonodos regionais, que incluem os linfonodos supra e infraclaviculares e axilares, exceto em algumas pacientes submetidas à dissecação axilar completa. Além disso, os linfonodos da cadeia mamária interna, necessitam ser irradiados em determinadas situações (CLARKE et al., 2005; NIELSEN et al., 2006; RAGAZ et al., 2005).

Em mulheres submetidas a uma dissecação axilar completa, a RT é administrada em um campo mais limitado (ou seja, omitindo o campo axilar e irradiando apenas a axila nível III e as regiões supraclavicular / infraclavicular, com ou sem linfonodos da cadeia mamária interna). Essa abordagem é adotada para limitar o risco de linfedema subsequente, que pode chegar a 40% após a RT axilar, mas pode ser reduzido pela limitação dos campos regionais de RT (WANG et al., 2019). No entanto, como no caso de mulheres tratadas com terapia

conservadora de mama, se houver características de alto risco, é indicado a RT axilar nível I e II, mesmo que uma dissecação axilar tenha sido realizada (WHELAN et al., 2015).

Exemplos de características de alto risco incluem extensa extensão extracapsular, grande número de linfonodos envolvidos (às vezes considerados como > 50% dos linfonodos dissecados), invasão perinodal de gordura ou focos de câncer invasivo que invadem a gordura axilar (POORTMANS et al., 2015; WHELAN et al., 2015).

A PMRT é normalmente administrada usando um esquema de tratamento convencional. Embora em um estudo com mulheres com câncer de mama de alto risco, um esquema de PMRT hipofracionado tenha demonstrado resultados não inferiores e toxicidade semelhante à radioterapia fracionada convencional, mais estudos são necessários antes que essa abordagem se torne uma prática padrão (TRUONG et al., 2004). Em particular, são necessários estudos adicionais para avaliar mais completamente a eficácia e a toxicidade do hipofracionamento para a PMRT no cenário da reconstrução imediata (com ou sem implante ou expansor de tecido).

As indicações de radioterapia após mastectomia incluem linfonodos axilares comprometidos (com excessão de envolvimento microscópico), tumores T4, margens cirurgicas comprometidas com outras características prognósticas ruins tais como idade  $\leq 50$  anos, lesões primárias T2 ou T3, tumor triplo negativo, histologia de alto grau ou invasão linfovascular (NIELSEN et al., 2006; OVERGAARD et al., 1997, 1999), e T2 e T3 com outras características prognósticas ruins como por exemplo, idade  $\leq 50$  anos, triplo negativo, histologia de alto grau ou invasão linfovascular (RECHT et al., 2016).

O câncer de mama com linfonodo positivo está associado a um maior risco de recorrência e por esse motivo as pacientes devem receber PMRT. A magnitude do benefício e a força da recomendação depende do número de linfonodos envolvidos. Para mulheres com mais de três

linfonodos envolvidos, a PMRT engloba a parede torácica e os linfonodos regionais. A PMRT é objeto de algum debate quando há de um a três linfonodos axilares envolvidos (doença N1). Geralmente administra-se PMRT para essas mulheres, a fim de maximizar a oportunidade de reduzir o risco de recorrência e potencialmente melhorar a sobrevida específica da doença. No entanto, considerando que a magnitude absoluta do benefício depende do risco inicial de falha locorregional, recomenda-se uma abordagem individualizada, levando em consideração a preferência do paciente e os fatores de alto risco, de acordo com as diretrizes da Sociedade de Radioterapia (CLARKE et al., 2005).

A justificativa para essa abordagem vem da meta-análise de 2005 do *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), que incluiu 8500 pacientes com mastectomia, dissecação axilar e doença linfonodo positiva, inscritas em ensaios de radioterapia (geralmente na parede torácica e linfonodos regionais) versus nenhuma radioterapia. Para as mulheres com doença positiva para em linfonodos, a PMRT resultou em melhora da sobrevida específica por câncer de mama (54,7 versus 60,1% sem RT) e redução da recorrência local aos 15 anos (7,8 versus 29% sem RT) (NIELSEN et al., 2006).

Embora a meta-análise de EBCTCG de 2005 discutida acima apóie o PMRT para doenças com linfonodos positivos, não foram fornecidos resultados detalhados para mulheres com um a três envolvidos (FERRERO-POÛS et al., 2000; MCGALE et al., 2014). Os dados de apoio à PMRT para essas pacientes vêm de uma meta-análise de 2014 do EBCTCG de ensaios entre 1964 e 1986 (MCGALE et al., 2014). Essa análise incluiu aproximadamente 1300 mulheres com um a três linfonodos envolvidos após mastectomia e dissecação axilar, e demonstrou que a radioterapia na parede torácica e em linfonodos regionais reduziu a recorrência locorregional, a recorrência geral e mortalidade por câncer de mama. No entanto, esses dados devem ser interpretados com cautela, pois foram retirados de ensaios em que nenhuma terapia sistêmica foi administrada ou pelo menos nenhum dos esquemas sistêmicos contemporâneos.

Portanto, os resultados foram piores nos grupos controle em comparação com o que atualmente é observado (WHELAN et al., 2019). Dados adicionais vêm do estudo da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 22922/10925, que incluiu quase 1000 pacientes submetidas à mastectomia, a maioria das quais com menos de quatro linfonodos envolvidos (POORTMANS et al., 2015), como bem como a série British Columbia, na qual a PMRT melhorou a sobrevida livre de câncer de mama entre mulheres na pré-menopausa com doença linfonodo positiva, independentemente de terem quatro ou um a três nós envolvidos (HUO et al., 2015).

Dados retrospectivos sugerem que, entre pacientes com um a três linfonodos envolvidos, pode haver alguns com menor probabilidade de se beneficiar da PMRT. Um estudo observacional do *National Cancer Database* (NCDB) e do programa *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), que incluiu mais de 90.000 pacientes submetidos a mastectomia para tumores menores que 5 centímetros com um a três linfonodos envolvidos, sugeriu que a PMRT melhora a mortalidade entre pacientes com três linfonodos envolvidos, bem como aquelas com dois linfonodos envolvidos e um tumor primário maior que 2 cm. Nenhum efeito benéfico foi observado em pacientes com um linfonodo envolvido ou naqueles com dois linfonodos envolvidos e um tumor primário menor que 2 cm (STRNAD et al., 2016). Na ausência de dados prospectivos para confirmar essas observações, continuamos a tratar pacientes com doença N1 com PMRT, independentemente de terem um ou mais linfonodos envolvidos.

Dados observacionais sugerem que pacientes com câncer de mama com linfonodo positivo, HER 2 negativo, positivo para receptores hormonais e escores de recorrência intermediários ou altos no ensaio Oncotype Dx ( $\geq 18$ ) apresentam taxas mais altas de recorrência local do que aqueles com escores mais baixos ( $< 18$ ), mesmo entre pacientes submetidos à mastectomia (ROMESTAING et al., 1997). Poucos eventos foram incluídos para abordar o papel preditivo

do *Recurrence Score* (RS) para a RT. No entanto, em um estudo separado, o RS não foi preditivo do benefício da RT, sugerindo que outras assinaturas genéticas podem ser necessárias para identificar as pessoas com maior probabilidade de se beneficiar da RT (JAGSI et al., 2014; OVERGAARD et al., 1997, 1999).

Os dados são limitados em relação à PMRT para doença micrometastática nos linfonodos. Normalmente, os casos de doença micrometastática nos linfonodos são tratados de maneira semelhante à doença linfonodo negativa, com decisão de RT baseada na presença de outras características de alto risco (TAGHIAN et al., 2006).

Os ensaios do *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCG) 82 b e c abordaram a questão se a PMRT (incluindo os linfonodos mamários internos ipsilaterais, axilares, supra / infraclavicular) melhora os resultados do câncer de mama em pacientes na pré e pós-menopausa, respectivamente (MCGALE et al., 2014). Esses estudos incluíram doença linfonodo positiva e também doença linfonodo negativa de alto risco (definida como tumores > 5 cm ou que invadiram a pele ou fáscia) e demonstraram melhora da sobrevida livre de doença e sobrevida global associada à RT após mastectomia (TAGHIAN et al., 2006). Deve-se notar que o número de pacientes com doença linfonodo negativa foi pequeno nesses estudos (aproximadamente 130 mulheres em cada estudo dinamarquês). Alguns estudos avaliaram quais pacientes com doença linfonodo negativa são mais propensas a se beneficiar da PMRT. Como exemplo, em uma meta-análise de 5 estudos envolvendo quase 9000 pacientes com tumores de 5 cm ou mais, tratados com mastectomia e sem PMRT, a taxa de falha locorregional de 10 anos foi de 10% (dos quais cerca de três quartos foram somente falhas locorregionais) (KISSIN et al., 1986). Essa baixa taxa de falha locorregional argumenta que nem todos os pacientes com tumores maiores precisam de PMRT, embora as características preditivas para identificar quais pacientes devem recebê-lo não sejam claramente entendidas.



Em um estudo observacional de aproximadamente 94 mulheres com câncer de mama T1-T2, N0 com margens positivas após mastectomias, as taxas de recaída mais altas entre aquelas que não receberam PMRT foram associadas a idade  $\leq 50$  anos, tamanho do tumor T2 e doença de grau III, o que não foi observado entre as pacientes que receberam radioterapia (WANG et al., 2011).

Os dados existentes para PMRT na doença tripla negativa são limitados e sugerem um benefício ao tratamento; no entanto, esses dados requerem confirmação independente antes que a PMRT seja administrada uniformemente em mulheres com câncer de mama triplo negativo que não possuem outras características de alto risco. Em um estudo randomizado de 681 mulheres com câncer de mama triplo negativo tratadas com mastectomia (82% com linfonodo negativo) e quimioterapia adjuvante com ou sem PMRT, em um seguimento médio de 86 meses, as mulheres que receberam RT na parede torácica pós-mastectomia tiveram significativamente melhor sobrevida livre de recorrência em cinco anos (88 versus 75%) e sobrevida global (90 versus 79%) em comparação com aquelas que receberam quimioterapia isoladamente (LIU et al., 2016).

Entre as pacientes que recebem quimioterapia neoadjuvante, há indicação de PMRT entre aquelas que apresentem qualquer grau de doença nodal macroscópica residual após quimioterapia. Essa conduta é fundamentada em evidências retrospectivas que sugerem uma maior taxa de recorrência nessas pacientes (ABDEL-WAHAB et al., 1998; BUCHHOLZ et al., 2002; HUANG et al., 2004; MCGUIRE et al., 2007; PANADES et al., 2005; PIERCE et al., 1992; RING et al., 2003).

Dados retrospectivos em mulheres com doença em estágio III sugerem que a RT pós-operatória melhora o controle local, mesmo em pacientes com resposta patológica completa (PCR) à quimioterapia neoadjuvante (PRAT et al., 2010). Como exemplo, em um estudo

retrospectivo que incluiu mais de 670 mulheres tratadas com quimioterapia neoadjuvante seguida de mastectomia, a PMRT foi associada a uma taxa significativamente menor de recorrência locorregional aos 10 anos (22 versus 11%) e a um menor risco de morte por câncer de mama (HR 0,5, IC 95% 0,34-0,71) (HUANG et al., 2005; MAMOUNAS et al., 2012). Entre as 46 pacientes que apresentaram doença em estágio III ou IV e alcançaram um PCR com quimioterapia neoadjuvante, o PMRT foi associada a uma taxa reduzida de recorrência locorregional em 10 anos (3 versus 33% nos pacientes que não receberam PMRT). Por outro lado, outros dados retrospectivos sugerem que certas pacientes de baixo risco que atingem uma PCR com quimioterapia neoadjuvante (NACT) apresentam baixas taxas de recorrência locorregional após mastectomia sem o uso de PMRT (PANADES et al., 2005). Por exemplo, um grande estudo retrospectivo de 3000 mulheres tratadas com mastectomia com ou sem PMRT identificou que a PMRT estava associada a uma redução modesta nas taxas de recorrência locorregional em 10 anos (10,3 versus 12,6% entre as pacientes que não receberam PMRT), sendo os preditores de recorrência o envolvimento clínico dos linfonodos antes da quimioterapia neoadjuvante, câncer residual na mama ou linfonodos após terapia neoadjuvante e tamanho do tumor > 5 cm. Pacientes sem esses fatores preditores apresentaram baixo risco de recorrência locorregional (SHARAN et al., 1997; VENKITARAMAN, 2002).

Mulheres com mutação no gene BRCA 1 ou 2 (BRCA1 ou BRCA2) de suscetibilidade ao câncer de mama submetidas a cirurgia e RT para câncer de mama demonstraram taxas semelhantes de complicações associadas à RT que pacientes sem mutações no BRCA1 / 2. Embora estudos pré-clínicos sugiram que mulheres com câncer de mama e uma mutação no gene BRCA1 ou BRCA2 possam ser sensíveis à toxicidade da RT (PIERCE et al., 2000; SHANLEY et al., 2006), isso não foi demonstrado em estudos clínicos até o momento (TAYLOR et al., 2017).

A RT está associada a toxicidades agudas que envolvem a área tratada (por exemplo, pele, músculo e órgãos internos), embora essas complicações sejam relativamente incomuns. Também pode resultar em complicações a longo prazo, incluindo cardiotoxicidade, lesão pulmonar e segundas neoplasias (MERIC et al., 2002), que podem ocorrer muitos anos após o término do tratamento. No entanto, melhorias nas técnicas de RT ao longo do tempo reduziram as toxicidades a longo prazo. Como exemplo de frequência de toxicidades precoces, entre 294 pacientes tratadas com cirurgia e RT em uma instituição, 29 pacientes (9,9%) tiveram complicações de grau 2 ou superior em um ano. Estes incluíram edema no braço (4%), fibrose da pele da mama (4%), diminuição da amplitude de movimento (1%) e pneumonite (0,6%). Uma paciente apresentou necrose gordurosa e fratura de costela (JACOBSON et al., 2013).

O gerenciamento dessas toxicidades pode exigir cuidados contínuos depois da conclusão da RT. A fisioterapia pode auxiliar no tratamento da diminuição da amplitude de movimento associada a cicatrizes e fibrose. Um estudo demonstrou que seis meses de tratamento com pentoxifilina e vitamina E reduziram a fibrose da pele em comparação com o placebo (CORTAZAR et al., 2014; HAMMOND et al., 2010; WOLFF et al., 2013).

#### 1.4.1.3 – *Tratamento sistêmico:*

O tratamento varia de acordo com o estadiamento da doença, suas características biológicas, bem como das condições da paciente (idade, status menopausal, comorbidades e preferências) (HAMMOND et al., 2010).

O tratamento sistêmico será determinado de acordo com o risco de recorrência (idade da paciente, comprometimento linfonodal, tamanho tumoral, grau de diferenciação), assim como das características tumorais que ditarão a terapia mais apropriada. Esta última baseia-se principalmente na mensuração dos receptores hormonais (receptor de estrogênio e progesterona) (WOLFF et al., 2013) quando a hormonioterapia pode ser indicada; e também

de HER-2 (fator de crescimento epidérmico 2) (CORTAZAR et al., 2014) - com possível indicação de terapia biológica anti-HER-2. Pacientes com tumores maiores, porém ainda localizados, enquadram-se no estágio III. Nessa situação, o tratamento sistêmico (na maioria das vezes, com quimioterapia) é a modalidade terapêutica inicial (WAKS; WINER, 2019a).

A terapia sistêmica se refere ao uso de medicamentos que podem ser administrados por via oral, ou diretamente na corrente sanguínea para atingir as células cancerígenas em qualquer parte do corpo. Dependendo do tipo de câncer de mama, diferentes tipos de tratamentos sistêmicos podem ser usados, incluindo quimioterapia, terapia hormonal, terapia alvo e imunoterapia (STEWART; WILD, 2014).

Para o câncer de mama não metastático, os principais objetivos da terapia são erradicar o tumor da mama e dos linfonodos regionais e prevenir a recorrência metastática. Para o câncer de mama metastático, os objetivos terapêuticos são prolongar a sobrevida e paliar os sintomas. Atualmente, o câncer de mama metastático permanece incurável em praticamente todas as pacientes afetadas e as mesmas categorias básicas de terapia sistêmica são utilizadas no tratamento (WAKS; WINER, 2019).

A terapia sistêmica pode ser pré-operatória (neoadjuvante), pós-operatório (adjuvante), ou ambas. O subtipo de câncer de mama orienta a terapia sistêmica padrão administrada (Tabela 1), que consiste em terapia endócrina para todos os tumores RH + (com algumas pacientes que requerem também quimioterapia), terapia com anticorpos direcionados a HER2 à base de trastuzumabe mais quimioterapia para todos os tumores HER2 + (com terapia endócrina administrada adicionalmente, se houver positividade para RH), e quimioterapia isolada para câncer de mama triplo-negativo (WAKS; WINER, 2019).

**Tabela 1 Prevalência, prognóstico e opções terapêuticas para os 3 subtipos de câncer de mama**

	<b>Receptor hormonal RH+/HER2-</b>	<b>HER2+ (RH+ ou RH-)</b>	<b>Triplo negativo</b>
<b>Definição patológica</b>	≥1% das células tumorais se apresentam positivas para receptor de estrogênio ou progesterona	As células tumorais coram fortemente (3+) para Proteína HER2 ou gene HER2 é amplificado em células tumorais. Aproximadamente metade dos tumores HER2 + também são RH +	Tumor sem critérios patológicos para positividade do receptor de estrogênio, receptor de progesterona, ou HER2.
<b>Patogênese molecular</b>	Receptor de estrogênio ativa as vias de crescimento oncogênico	O oncogene HER2 amplificado é o responsável pela superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico da tirosino quinase.	Desconhecido (provavelmente vários).
<b>% dos casos de câncer de mama</b>	70	15 a 20	15
<b>Prognóstico</b>			
<b>Estádio I-SV específica em 5 anos (a)</b>	≥ 99%	≥ 94%	≥ 85%
<b>Metastático-SV global mediana(b)</b>	4 a 5 anos	5 anos	10 a 13 meses
<b>Terapias sistêmicas típicas para doença não metastática (agentes, vias e duração)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia endócrina (todos os pacientes):</li> <li>-Tamoxifeno, letrozol, anastrozol, ou ezomestano</li> <li>-Terapia oral: 5-10 anos</li> <li>• Quimioterapia (alguns pacientes):</li> <li>- Adriamicina / ciclofosfamida (AC)</li> <li>- Adriamicina / ciclofosfamida /paclitaxel (AC-T)</li> <li>- Docetaxel / ciclofosfamida (TC)</li> <li>- Terapia Intravenosa:12-20 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia e terapia direcionada ao HER 2 (todos os pacientes):</li> <li>- Paclitaxel / trastuzumabe (TH)</li> <li>-Adriamicina/ciclofosfamida /paclitaxel / trastuzumab ± pertuzumabe (AC-TH ± P)</li> <li>- Docetaxel / carboplatina / trastuzumab ± pertuzumabe (TCH ± P)</li> <li>-Terapia Intravenosa:12-20 semanas de quimioterapia;1 ano de terapia direcionada a HER2</li> <li>•Terapia endócrina (se também receptor de hormônio positivo):</li> <li>-Tamoxifeno,letrozol, anastrozol ou ezomestano</li> <li>- Terapia oral: 5-10 anos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia (todos os pacientes):</li> <li>- AC</li> <li>- AC + T</li> <li>- TC</li> <li>- Terapia Intravenosa</li> <li>- 12-20 semanas</li> </ul>

Fonte: Adaptado e traduzido de Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019 Jan 22;321(3):288-300. (a) Prognóstico estimado em quase 44.000 pacientes com câncer de mama inscritos no Registro de Câncer da Califórnia (2005-2008); Estágio I do câncer de mama definido pelo *American Joint Committee on Cancer* estadiamento anatômico, 8ª edição. IC de 95% para sobrevida específica do câncer de mama em estágio I em 5 anos. As estimativas são as seguintes: 98% -100% para RH + / HER2-, 83% -100% para HER2 +, e 75% -98% para triplo negativo. (b) Prognóstico listado é do momento do diagnóstico de câncer de mama metastático

Terapia sistêmica para câncer de mama não metastático:

### **Subtipo RH+ / HER2-**

A terapia endócrina, que neutraliza o crescimento do tumor promovido pelo estrogênio, é a terapia sistêmica primária. A terapia endócrina padrão consiste em antiestrogênio oral medicação tomada diariamente por 5 anos, e as opções variam de acordo com estado da menopausa. O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio que inibe competitivamente a ligação do estrogênio ao RE e é eficaz em mulheres na pré e pós-menopausa. Os inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano e letrozol) diminuem a circulação dos níveis de estrogênio inibindo a conversão de androgênios em estrogênio e são eficazes apenas em mulheres na pós-menopausa (incluindo aquelas que estão na pós-menopausa por causa da supressão ovariana química ou ooforectomia) (WAKS; WINER, 2019).

Cinco anos de tamoxifeno para pacientes com câncer de mama RH + reduz a taxa de recorrência do câncer de mama em aproximadamente 50% nos primeiros 5 anos após o diagnóstico em comparação com nenhuma terapia endócrina. (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 2011). O benefício absoluto do tamoxifeno é proporcional ao risco associado a um determinado tumor. Por exemplo, uma mulher com estágio anatômico III RH + pode ter um risco de 50% em 5 anos de recorrência sem terapia sistêmica, reduzida para 25% em 5 anos com o uso de tamoxifeno. Mulheres com estágio anatômico I RH+ e um risco de recorrência de 10% em 5 anos sem terapia sistêmica, tem seu risco de recorrência reduzido para 5% com um curso de 5 anos de tamoxifeno. Em comparação com 5 anos de tamoxifeno, 5 anos de inibidor da aromatase em uma mulher na pós-menopausa é um pouco mais eficaz. Em uma meta-análise de 31.920 mulheres, o tamoxifeno foi associado a um risco de recorrência de câncer de mama em 10 anos de 22,7%

vs 19,1% para inibidores de aromatase. Uma estratégia de "troca" (iniciar 2-3 anos de tamoxifeno, seguido por inibidor de aromatase para a conclusão de um período de 5 anos de terapia endócrina) é equivalente a 5 anos de inibidor de aromatase para mortalidade por câncer de mama, e é uma estratégia viável para mulheres que desejam mitigar as toxicidades de ambas as classes de terapia endócrina (EBCTCG et al., 2015).

Como o benefício absoluto está relacionado ao risco, em pacientes de baixo risco, o benefício adicional dos inibidores da aromatase sobre o tamoxifeno é pequeno e as decisões de tratamento devem ser orientadas pelos efeitos adversos. Mesmo em mulheres de alto risco, a intolerância a um inibidor da aromatase deve levar à substituição pelo tamoxifeno (WAKS; WINER, 2019)

Ao tratar uma mulher na pré-menopausa com endócrinoterapia, a primeira decisão é a de tratar com supressão ovariana usando agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina, como acetato de leuprolida e goserelina, ou ooforectomia para induzir a menopausa; a segunda decisão, se induzindo a menopausa, é tratar com tamoxifeno ou inibidor de aromatase. Essas abordagens foram comparadas em 2 grandes ensaios clínicos (combinados  $n = 5738$ ) (FRANCIS et al., 2018; PAGANI et al., 2014).

Uma pequena, mas significativa melhora na sobrevida global de 8 anos foi observada com supressão ovariana associada a tamoxifeno em comparação com o tamoxifeno sozinho (93,3% vs 91,5%, respectivamente;  $p = 0,01$ ). A supressão ovariana associada ao inibidor da aromatase não está associada a uma melhor sobrevida em comparação com a supressão ovariana associada ao tamoxifeno; no entanto, a primeira combinação mostra uma modesta melhora em 8 anos livre de recorrência à distância em comparação com supressão ovariana mais tamoxifeno (91,8% vs 89,7%, respectivamente;  $p = 0,02$ ).<sup>20</sup> No geral, adicionar supressão ovariana ao tamoxifeno ou inibidor de aromatase é indicado nas mulheres pré-

menopausa com doença de alto risco, com inibidores de aromatase favorecidos para aquelas com maior risco (WAKS; WINER, 2019).

Pacientes com câncer de mama RH + estão em risco de doença recorrente mesmo várias décadas após o diagnóstico primário (PAN et al., 2017). Portanto, estudos avaliaram a extensão dos inibidores de aromatase e tamoxifeno além da duração típica de 5 anos. Dois estudos randomizados compararam 5 vs 10 anos de tamoxifeno e mostraram uma pequena, mas significativa melhora (2,8% de melhora absoluta) na mortalidade por câncer de mama com um curso de terapia de 10 anos. Como esperado, taxas mais altas de câncer endometrial e doença tromboembólica foram observados com terapia mais longa (DAVIES et al., 2013; GRAY et al., 2013).

Um estudo avaliou 5 vs 10 anos de uso do inibidor de aromatase, e encontrou uma pequena redução nas recorrências a distância com terapia mais longa. Não houve melhora significativa na sobrevida global com a terapia de duração prolongada, enquanto índices de osteoporose e fratura (efeitos adversos conhecidos dos inibidores da aromatase) foram ambos significativamente mais comuns (GOSS et al., 2016). Portanto, estender a terapia endócrina oferece pequenos benefícios, mas adiciona toxicidade e, portanto, exige consideração em pacientes de alto risco.

Os oncologistas devem decidir quando adicionar quimioterapia à terapia endócrina para pacientes com câncer de mama RH + / HER2-. As características clínico-patológicas, como estágio anatômico e grau do tumor, são componentes importantes, mas imperfeitos de avaliação de risco e quimiossensibilidade (GLUZ et al., 2016; PAN et al., 2017; SPARANO et al., 2015). Múltiplos escores de risco genômico baseados em RNA têm sido desenvolvidos para estimar o prognóstico e prever o benefício da quimioterapia. Duas assinaturas, a pontuação de recorrência (RS) baseada na análise de 21 genes por RT-PCR (*oncotype DX*) e



o ensaio que analisa a expressão de 70 genes (*MammaPrint*), são recomendados pela *American Society of Clinical Oncology* para orientar as decisões sobre a administração de quimioterapia adjuvante para pacientes com RH+ / HER2-, com base em alta qualidade de evidências (HARRIS et al., 2016; KROP et al., 2017). Evidências mais limitadas sugerem que esses ensaios estão associados de forma semelhante à determinação do benefício e prognóstico da quimioterapia em pacientes com câncer de mama RH + / HER2- (ALBAIN et al., 2010; CARDOSO et al., 2016; GLUZ et al., 2016). No entanto, como os dados são preliminares e podem evoluir, o uso de escores de risco genômico como indicador do benefício da quimioterapia na doença linfonodal positiva não é universalmente aceito (DUFFY et al., 2017; HARRIS et al., 2016; KROP et al., 2017).

### **Seleção de regime de quimioterapia para subtipos HER2-**

Apesar dos riscos associados a curto e longo prazo, a quimioterapia continua sendo um tratamento essencial para prevenir a recorrência em muitas pacientes com câncer de mama em estágio I-III. É a única terapia sistêmica com eficácia demonstrada em câncer de mama triplo-negativo e um importante tratamento adjuvante à terapia endócrina ou terapia dirigida por HER2 em pacientes com câncer de mama RH+ / HER2- ou HER2 +, respectivamente. Uma meta-análise de aproximadamente 100.000 mulheres inscritas em ensaios randomizados de quimioterapia para câncer de mama inicial demonstraram que um regime de quimioterapia contendo antraciclina em altas doses (em comparação com nenhuma quimioterapia) reduziu significativamente a mortalidade por câncer de mama em 10 anos em aproximadamente um terço (razão de risco= 0,64; erro padrão= 0,09), com maior benefício de sobrevida ocorrendo nos primeiros 5 anos após o diagnóstico. Tal como acontece com a terapia endócrina adjuvante para tumores RH +, tumores de alto risco estão associados a maior benefício absoluto da quimioterapia (EBCTCG et al., 2012).

Muitos regimes diferentes de quimioterapia neoadjuvante e adjuvante podem ser considerados no câncer de mama inicial. No geral, os regimes docetaxel / ciclofosfamida, adriamicina / ciclofosfamida e ciclofosfamida /metotrexato / 5-fluorouracil são opções razoáveis em pacientes de baixo risco, onde os benefícios da quimioterapia são menores e as toxicidades são considerações especialmente importantes. Regimes de quimioterapia contendo antraciclina (por exemplo, adriamicina) e taxano (como adriamicina / ciclofosfamida seguida de taxano) atingem maior redução de risco e continuam a ser a escolha apropriada em pacientes de alto risco. Especificamente, o uso de antraciclina parece mais importante em pacientes com mais envolvimento de linfonodos e com doença triplo-negativa (BLUM et al., 2017). Em pacientes que recebem um curso completo de quimioterapia neoadjuvante com antraciclina e taxano, ainda não está claro quando oferecer tratamento adicional se houver doença residual encontrada na cirurgia. Um estudo recente sugeriu que a capecitabina poderia reduzir as taxas de recorrência e melhorar a sobrevida de pacientes com doença residual após quimioterapia neoadjuvante, (MASUDA et al., 2017) mas muitas perguntas permanecem sem resposta sobre essa abordagem.

### **Subtipo Triplo-Negativo**

Dado o prognóstico relativamente desfavorável, a quimioterapia é geralmente administrada a todas as pacientes com tumores de mama triplo negativos maiores que 5 mm, mesmo com linfonodos axilares negativos. Os agentes quimioterápicos são os únicos agentes aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de doença triplo-negativa não metastática. Como o reparo de danos ao DNA deficiente é uma marca biológica de alguns tumores triplo-negativos, (DENKERT et al., 2017) a investigação das quimioterapias a base de platina com reticulação de DNA tem sido de interesse na doença triplo-negativa. Dois estudos randomizaram pacientes com câncer de mama triplo-negativo para receber quimioterapia neoadjuvante com ou sem carboplatina, e ambos demonstraram uma melhora

significativa na resposta patológica completa (pRC) na cirurgia com a adição de carboplatina (de 41% a 54% em um e de 37% para 53% no outro). No entanto, apenas um dos ensaios demonstrou uma melhora significativa na sobrevida livre de doença no grupo contendo carboplatina e, neste caso, os outros componentes do regime de quimioterapia não eram consistentes com terapia padrão e não incluiu um agente alquilante (SIKOV et al., 2016; VON MINCKWITZ et al., 2016). Portanto, o papel da platina no tratamento de pacientes com estágios I-III do câncer de mama triplo-negativo permanece incerto.

Para tumores triplo-negativos tratados com quimioterapia neoadjuvante, a pRC (resposta patológica completa do tumor primário na mama e linfonodos), a cirurgia é um biomarcador de prognóstico altamente favorável. Em uma meta-análise de pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante, o prognóstico foi melhorado em pacientes com câncer de mama triplo-negativo (n = 1157) que alcançaram pRC em comparação com aqueles que não o fizeram (taxa de risco, 0,24 para sobrevida livre de eventos com pRC) (CORTAZAR et al., 2014). Novas abordagens terapêuticas para pacientes com doença triplo-negativa que não alcançaram pRC são necessárias, e a quimioterapia baseada em platina é uma estratégia que está sendo avaliada em vários ensaios clínicos. Até o momento, a única estratégia de escalonamento adjuvante baseada em evidências disponível nesta situação é a capecitabina como agente único, conforme mencionado (MASUDA et al., 2017).

### **Subtipo HER2+**

O desenvolvimento da terapia direcionada ao HER2 foi um dos maiores avanços no tratamento do câncer de mama. O Trastuzumabe, anticorpo monoclonal direcionado ao receptor extracelular de HER2, entrou em ensaios clínicos pela primeira vez na década de 1990. Quatro ensaios clínicos randomizados demonstraram que a adição de 1 ano de trastuzumabe à quimioterapia adjuvante padrão, melhorou significativamente a sobrevida

livre de doença e a sobrevida global em pacientes com câncer de mama HER2 +, com taxas de risco de sobrevida livre de doença de 0,48 a 0,75 favorecendo regimes contendo trastuzumabe (PICCART-GEBHART et al., 2005; ROMOND et al., 2005; SLAMON et al., 2011). Vários regimes quimioterápicos diferentes, combinados com trastuzumabe foram estudados nesses ensaios, e os 2 regimes de quimioterapia neoadjuvante / adjuvante preferencias nos estágios II e III do câncer de mama HER2+ nos Estados Unidos são adriamicina / ciclofosfamida /paclitaxel e docetaxel / carboplatina (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2018). A duração de 1 ano do trastuzumabe neoadjuvante / adjuvante vem de comparações prospectivas, mostrando que 2 anos não é melhor que 1, enquanto a terapia por menos de 1 ano é inferior a 1 ano na maioria, mas não em todos os estudos (CAMERON et al., 2017; EARL et al., 2018; PIVOT et al., 2013). Mesmo 9 semanas de trastuzumabe adjuvante é superior a nenhum para essas pacientes (JOENSUU et al., 2006).

Seguindo a eficácia significativa do trastuzumabe para prevenir recorrências e morte por câncer de mama HER2 +, as investigações subsequentes se concentraram em: (1) diminuir o número de agentes quimioterápicos associados em pacientes de baixo risco e (2) adicionar novos agentes em pacientes de alto risco. Em um ensaio de braço único, 406 pacientes com tumores que eram menores que 2 cm e com linfonodos negativos, foram tratados com paclitaxel adjuvante por 12 semanas e o padrão de 1 ano de trastuzumabe adjuvante. O intervalo livre de recorrência em 7 anos foi de 97,5%, com 5 recorrências local-regionais e 4 recorrências à distância no acompanhamento de 7 anos (TOLANEY et al., 2017). Dados os excelentes resultados a longo prazo e a redução da toxicidade com agente único que acompanha a quimioterapia, paclitaxel / trastuzumabe agora é o tratamento padrão para pacientes com pequenos tumores HER2 + e linfonodos negativos.

Em pacientes com câncer de mama HER2 + de alto risco, os agentes pertuzumabe e neratinibe diminuem ainda mais o risco de recorrência, abaixo do que é observado com o regime padrão contendo trastuzumabe. Em um ensaio randomizado de fase 3 de 4804 pacientes com câncer de mama HER2 + estágio I-III, o pertuzumabe levou a uma melhora pequena, mas estatisticamente significativa na sobrevida livre de doença em 3 anos (94,1% com pertuzumabe vs 93,2% com placebo; razão de risco, 0,81 (IC de 95%, 0,66-1,00;  $p= 0,045$ ). Em análises de subgrupos, a redução do risco com pertuzumabe foi observada em pacientes com linfonodo positivo e RH<sup>-</sup>, mas não foi observado nos subgrupos linfonodo negativo e RH<sup>+</sup>, embora o ensaio não tenha poder estatístico para avaliar esses subgrupos individualmente e o acompanhamento era relativamente curto (VON MINCKWITZ et al., 2017).

Neste momento, os regimes de tratamento que incorporam pertuzumabe são razoáveis para uso em pacientes de alto risco definidos pelo tamanho do tumor e estado nodal, enquanto a toxicidade e custo adicionais em pacientes de baixo risco torna difícil de justificar sua utilização (WAKS; WINER, 2019).

O Neratinibe é um inibidor oral de pequenas moléculas de tirosina quinase de vários membros da família HER, incluindo HER2. Um estudo randomizado de fase 3 com 2840 pacientes comparando 1 ano de neratinibe diário adjuvante vs placebo após a conclusão da quimioterapia neoadjuvante / adjuvante e trastuzumabe, para câncer de mama HER2 + demonstrou que a sobrevida livre de doença invasiva em 5 anos favoreceu o neratinibe (90,2% com neratinibe vs 87,7% com placebo; razão de risco, 0,73 (IC 95%, 0,57-0,92;  $p = 0,008$ ). Em contraste com o estudo do pertuzumabe adjuvante, essa vantagem de sobrevida livre de doença invasiva foi observada apenas no subgrupo de pacientes com RH<sup>+</sup> e não em pacientes de RH<sup>-</sup>, embora as razões para isso sejam pouco claras (MARTIN et al., 2017). No momento, não há evidência direta para apoiar o uso de neratinibe adjuvante em pacientes

tratadas com pertuzumabe, ou vice-versa, já que as principais experiências de cada agente não incluíram o uso do outro. Finalmente, até o momento, nenhum dos agentes mostrou benefício de sobrevida global quando administrado como terapia adjuvante (WAKS; WINER, 2019).

## 1.5 SERVIÇO DE SAÚDE

A Constituição Federal de 1988 instituiu a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), tornando a saúde um direito do cidadão e um dever do Estado, e estabeleceu que os serviços privados de saúde se organizariam de forma complementar ao SUS. Na prática o sistema de saúde brasileiro é formado por uma complexa rede de serviços formada pelo setor público, financiado pela União, Estados e Municípios, pelo setor privado e pela saúde suplementar, representada pelos planos e apólices de saúde (MALTA et al., 2017; PAIM et al., 2011). De acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde, realizada em 2013, 27,9% da população afirmava ter algum tipo de cobertura de plano de saúde, percentual pouco superior ao encontrado em estudos anteriores que encontraram valores de 24,4% e 25,9% entre 1998 e 2008 (PAIM et al., 2011). Esses dados evidenciam que a maioria da população brasileira, mais que 70% da população, depende dos serviços e ações prestados pelo SUS para ter acesso à saúde (PARADA et al., 2008).

## 1.6 CONTROLE DO CÂNCER DE MAMA:

As ações direcionadas especificamente para o controle do câncer de mama integram os cuidados da saúde integral da mulher desde o final da década de 80, do século XX. Com a criação do SUS, diversos decretos, leis e instrumentos normativos foram desenvolvidos para organizar e normatizar a assistência oncológica, mas somente em 2005 que foi instituída a criação das Redes de Atenção Oncológicas nas esferas estaduais, através da Política Nacional

de Atenção Oncológica (BRASIL, 2005). A finalidade da Rede de Atenção Oncológica era reduzir a fragmentação das ações de controle, executadas nos estados, e criar uma integração na rede assistencial do SUS já existente, de forma a fornecer ao paciente oncológico um cuidado integral, que englobasse as ações de promoção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos (BRASIL, 2005; PARADA et al., 2008). Em 2017, as ações de controle do câncer de mama foram consolidadas na Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS, que encontra-se em vigor.

Entre as ações voltadas para o controle da doença estão as práticas de prevenção, detecção precoce, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos. Dentre elas, a detecção precoce tem apresentando papel de destaque, com bons resultados no controle do câncer de mama (ANDERSON et al., 2008).

Cabe ressaltar que a detecção precoce engloba os procedimentos de rastreamento e de diagnóstico precoce. O rastreamento é um procedimento realizado através do exame de imagem mamografia, que busca identificar anormalidades que sejam sugestivas de neoplasias malignas em mulheres assintomáticas realizado de forma periódica. O diagnóstico precoce engloba as práticas que otimizam o diagnóstico em estádios iniciais e reduzem tempo para início do tratamento em mulheres sintomáticas (WHO, 2007).

O rastreamento mamográfico vem sendo adotado, como medida para o controle do câncer de mama, em diversos países do mundo. Entretanto, o formato de funcionamento dessa prática pode ocorrer de forma organizada ou oportunística. (BRASIL, 2015; NETTO RODRIGUES et al., 2013; WHO, 2002). O formato organizado, muito comum em países desenvolvidos, apresenta uma população-alvo, previamente delimitada, que é convidada a participar das ações de rastreamento segundo uma periodicidade pré-determinada, e que possui regularidade no monitoramento e avaliação das ações desenvolvidas. No formato oportunístico, modelo

vigente no Brasil, embora exista uma população-alvo, definida nas diretrizes implementadas, não existe o convite formal para a participação no rastreamento, a participação nas ações de rastreamento ocorre de forma espontânea nos serviços de saúde. Da mesma forma, neste modelo oportunístico, não ocorre o monitoramento e a avaliação sistemática das ações adotadas (BRASIL, 2015; NETTO RODRIGUES et al., 2013).

Desde 2015 as recomendações do Ministério da Saúde para o rastreamento do câncer de mama no Brasil seguem as *Diretrizes Para a Detecção Precoce do Câncer de Mama*. Este documento foi elaborado por um comitê de especialistas com base em evidências científicas, orientando a realização do rastreamento mamográfico em mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos, com periodicidade bianual, e reforçando as orientações preconizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o tema (BRASIL, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Os resultados das ações de detecção precoce em países desenvolvidos têm contribuído para reduzir a mortalidade pela doença, visto que aumentam os percentuais de diagnósticos realizados ainda nos estadiamento iniciais da história natural da doença, momento em que o tratamento é mais efetivo e, geralmente, menos complexo e caro (WHO, 2016; ACS, 2017). Por isso, tem sido indicado como alternativa de controle da doença nos países com recursos limitados, especialmente as práticas de diagnóstico em estadiamentos precoces (YIP et al., 2008).

Para que os programas de controle do câncer de mama sejam bem-sucedidos, além da detecção precoce, são necessários investimentos que garantam a oferta e o acesso a investigação diagnóstica; ao diagnóstico histopatológico; e ao tratamento efetivo; sem que haja interrupções. Além da garantia de uma linha de cuidados ininterrupta, outro ponto essencial é a promoção e o fortalecimento das ações voltadas para a conscientização dos gestores públicos, das mulheres e dos profissionais de saúde para que sejam adotadas as



melhores práticas para que o diagnóstico e tratamento ocorram no menor intervalo de tempo possível (WHO, 2002, 2016).

De forma geral, os estudos internacionais que avaliam as principais causas associadas a longos intervalos de espera para realizar o diagnóstico ou tratamento podem ser agrupadas em dois grupos, que divergem em relação ao agente causador do atraso. No primeiro grupo estão as características relacionadas com a paciente que podem contribuir para aumentar o tempo para diagnóstico e tratamento, entre elas estão as consultas a múltiplas opiniões de diferentes especialistas; os horários limitados disponíveis para realizar consultas, exames e tratamentos; aspectos comportamentais tais como negação da doença, medo da morte, ansiedade e quadros depressivos desenvolvidos em decorrência da suspeita, diagnóstico ou tratamento da doença; e ainda aspectos sociodemográficos, familiares, culturais, sociais e religiosos (BLEICHER et al., 2019; ESPINA; MCKENZIE; DOS-SANTOS-SILVA, 2017; UNGER-SALDAÑA; INFANTE-CASTAÑEDA, 2011). No segundo grupo estão os atrasos relacionados os sistemas/serviço de saúde, que começam a ser caracterizados a partir da primeira consulta da paciente com um profissional da saúde, ou seja, a partir do momento que a mulher realiza seu primeiro registro em um serviço de saúde motivada pela presença de sintoma da doença ou para a realização do rastreamento. As características desse grupo estão concentradas em dificuldades, iniquidades ou barreiras para que a mulher realize algumas das etapas que compõem a linha de cuidado (investigação, confirmação diagnóstica ou tratamento). São exemplos de características presentes nesse grupo, as dificuldades para ter acesso aos serviços de saúde por residir em locais distantes do atendimento, dificuldades de transporte até o atendimento, demora para conseguir agendar ou ter acesso consultas ou exames, falta de disponibilidade dos profissionais capacitados ou dos equipamentos necessários, entre outros (BLEICHER et al., 2019; ESPINA; MCKENZIE; DOS-SANTOS-SILVA, 2017; UNGER-SALDAÑA; INFANTE-CASTAÑEDA, 2011).

A radioterapia tem papel fundamental no tratamento do câncer. Atualmente, o sistema público de saúde brasileiro não consegue atender à demanda nacional de radioterapia e muitos pacientes que necessitam desse tratamento nunca são expostos a ele (MENDEZ et al., 2018).

Mais de 596 mil casos de câncer eram esperados no Brasil em 2016. O sistema público de saúde cobre mais de 75% da população brasileira e cerca de 111 432 pacientes que necessitaram de radioterapia em 2016 não receberam esse tratamento. Os cânceres de mama, colo-retal e colo do útero são os tumores malignos mais frequentes nas mulheres e os de próstata, pulmão e colo-retal nos homens. O número de óbitos por escassez de radioterapia no ano de 2016 para esses tipos de câncer foi: (i) mama: 1.011 óbitos em 10 anos; (ii) colo do útero: 2006 mortes em 2 anos; (iii) pulmão: 1.206 mortes em 2 anos; (iv) próstata, risco intermediário: 562 mortes em 13 anos; alto risco: 298 mortes em 10 anos; (v) colorretal: 0 mortes, pois a radioterapia não tem benefício comprovado na sobrevida global (MENDEZ et al., 2018).

Milhares de pacientes com câncer que necessitam de radioterapia não têm acesso a esse tratamento no sistema público de saúde brasileiro. A escassez de radioterapia tem um efeito prejudicial significativo na sobrevivência ao câncer; mais de 5.000 mortes provavelmente seriam evitadas nos tipos de câncer mais comuns se o acesso à radioterapia fosse universal (MENDEZ et al., 2018).

No Brasil, foram criadas as leis que regulamentam os intervalos para diagnóstico e tratamento visando normatizar em território nacional o prazo para realização desses procedimentos assim como para contribuir para redução no tempo de espera das pacientes acometidas pela doença. As leis 13.896 de 2019 e a 12.732 de 2012, instituem os prazos para a realização do diagnóstico e início do tratamento, sendo estabelecido o prazo de 30 dias para a realização do diagnóstico de neoplasia maligna e de 60 dias para início do primeiro tratamento a partir da data da confirmação do diagnóstico (DE OLIVEIRA et al., 2011). Um dos grandes desafios

encontrados pelo SUS no enfrentamento do câncer no país reside exatamente na dificuldade de garantir o acesso ao diagnóstico e tratamento da doença de forma equânime em todo território nacional (OLIVEIRA et al., 2016).

O estado de Minas Gérias, normatizou em 2012, o prazo de trinta 30 dias para que mulheres com resultado de mamografia BI-RADS® 4 ,5 ou 6 com achados malignos, realizassem a confirmação diagnóstica e início do tratamento nos hospitais credenciados pelo estado e ainda instituiu o pagamento de um valor pecuniário aos hospitais credenciados, por mulher diagnosticada e tratada dentro do prazo estabelecido (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE, 2012).

Entre 2016 e 2018, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) desenvolveu o Projeto OncoRede, que seguindo os moldes das ações desenvolvidas pelo SUS, visa organizar a assistência oncológica no âmbito das operadoras de planos privados de assistência à saúde sob a ótica da prestação de uma cuidado integral ao paciente, articulação da rede de assistência, organização das ações de rastreamento e diagnóstico precoce, assim como monitoramento das ações através de indicadores específicos para a atenção oncológica (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2020). Os resultados desse projeto estão sendo utilizados pela ANS para desenvolver uma certificação de boas práticas em atenção oncológica, que será direcionada aos planos privados de saúde.

Poucos estudos nacionais voltados para a avaliação da sobrevida por câncer de mama incluem pacientes que utilizaram o serviço privado e público de saúde. No estudo desenvolvido no estado do Rio de Janeiro que avaliou a associação da sobrevida por câncer de mama e os estabelecimentos de assistência oncológica, observou que a presença de cobertura de plano de saúde indicou maiores valores de sobrevida (BRITO, PORTELA, VASCONCELLOS;2009).

Em Belo Horizonte, o estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, entre 2001 e 2008, observou estadiamentos mais avançados entre as mulheres

assistidas no serviço público quando comparadas às do serviço privado, e na análise univariada a sobrevida no serviço privado foi maior que encontrada no serviço público (BALABRAM; TURRA; GOBBI, 2013).

Ainda em Minas Gerais, Guerra e colaboradores (2015) observaram em coorte hospitalar, diagnosticada entre 1998 e 2000, que as mulheres atendidas no serviço privado apresentavam melhores prognósticos, maior percentual de acesso a avaliação da presença de receptores hormonais, de estadiamentos iniciais (I e II) e menor percentual de mulheres submetidas à cirurgia radical (GUERRA et al., 2015).

## 2 JUSTIFICATIVA

A adoção do rastreamento populacional para o câncer de mama associado com a ampla aplicação da terapia sistêmica adjuvante reduziu a mortalidade por câncer de mama no mundo ocidental (ALBAIN et al., 2012; DARBY et al., 2011; EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), 2011; FOROUZANFAR et al., 2011). Entretanto muitos pacientes ainda recebem o diagnóstico de forma tardia ou não conseguem ter acesso ao tratamento de forma adequada. Os estudos de análise de sobrevida e fatores prognósticos do câncer de mama tem contribuído para a identificação de problemas relacionados a oferta e acesso aos serviços de saúde e para a definição de condutas terapêuticas mais apropriadas e individualizadas.

Por isso, seria de grande valia conhecer os fatores prognósticos e preditivos que influenciam a sobrevida das mulheres que foram assistidas no município de Juiz de Fora, de forma a identificar fatores de risco e proteção entre as pacientes que foram assistidas no serviço privado e entre aquelas que foram atendidas no público, para que a redução da mortalidade e o aumento do número de sobreviventes ao câncer de mama observada em países desenvolvidos também possa ser, ao longo do tempo, atingida em nosso contexto.

### **3 OBJETIVO**

#### **GERAL**

Avaliar a sobrevida de cinco e dez anos e os fatores prognósticos, segundo a natureza do serviço, em mulheres que receberam o diagnóstico de câncer de mama entre 2003-2005 e que foram assistidas em Juiz de Fora/MG

#### **ESPECÍFICOS**

Descrever as principais características da população de estudo.

Analisar a influência de fatores sócio-demográficos, tumorais e relativos aos serviços de saúde na sobrevida por câncer de mama segundo assistência recebida no serviço público ou privado de saúde.

## **4 METODOLOGIA**

### **Descrição da área de estudo**

Juiz de Fora é um município da região sudeste do Brasil, localizada na região da Zona da Mata do estado de Minas Gerais. O município, que em 2015 apresentou estimativa populacional de 555.288 habitantes, sendo 52% da população do sexo feminino. Entre essas mulheres 43,8% faziam parte das faixas etárias acima de 40 anos de idade (BRASIL, 2014)

É polo da macrorregião de saúde sudeste do estado de Minas Gerais, que compreende 94 municípios, sendo referência no diagnóstico e tratamento para diversas especialidades (PAIM et al., 2011).

O centro de referência oncológico, onde foi realizado o estudo, fornece atendimento ao Sistema Único de Saúde (SUS) e ao sistema privado de saúde, e apresenta credenciamento de Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) com serviço de radioterapia, quimioterapia e cirurgia oncológica (CANADIAN ASSOCIATION OF RADIATION ONCOLOGISTS, 1998). Em relação aos serviços credenciados pelo SUS, além deste centro de referência o município conta com mais dois serviços com habilitação de UNACON.

### **População de estudo**

Foi constituída por coorte retrospectiva de base hospitalar formada por mulheres com câncer invasivo de mama diagnosticado durante o período 2003 a 2005 e foram submetidas a tratamento cirúrgico e/ou complementar (quimioterapia, radioterapia ou hormonioterapia) no município de Juiz de Fora.

Critério de inclusão: mulheres portadoras de câncer de mama invasivo estádios I a IV.

Critério de exclusão: mulheres portadoras de carcinoma ductal ou lobular in situ.

### **Coleta de dados e instrumentos**

Para a identificação dos casos, foram utilizados os dados do Registro Hospitalar de Câncer da instituição. A coleta de dados foi realizada, em ficha padronizada, por meio de revisão dos prontuários, por equipe previamente treinada e assessorada por especialistas em patologia e oncologia. O resgate da informação sobre o seguimento das mulheres foi obtido a partir de consulta aos prontuários hospitalares, Sistema Nacional de Informação sobre Mortalidade e Cadastros Nacionais de Falecidos (BRASIL, 2017a) e de Pessoas Físicas (BRASIL, 2017b), além de ligação telefônica realizada pelo RHC da instituição e contato com os mastologistas de referência das pacientes.

Após o trabalho de coleta foram identificadas 563 mulheres. Em função dos critérios de elegibilidade adotados para este estudo, foram excluídos os casos de carcinoma in situ (45 casos). Ao final, foram analisadas 518 mulheres com câncer invasivo, que corresponderam à população do estudo.

### **Definição das variáveis**

Para esta pesquisa, foram analisadas variáveis que incorporassem três dimensões: sócio-demográficas, biológicas tumorais e relacionadas aos serviços de saúde. São elas:

#### **1. Características sócio-demográficas:**

- idade ao diagnóstico (<50; 50-60; ≥60 anos),



- cor da pele (branca: não branca),
- escolaridade (alta/média; baixa).

## 2. Características da biologia tumoral:

- tamanho do tumor ( $\leq 2$ cm;  $> 2$ cm),
- comprometimento de linfonodos (presente; ausente),
- estadiamento (inicial -I; intermediário -II; avançado -III e IV),
- receptor hormonal (positivo; negativo),
- expressão de biomarcadores:
  - sim: receptor hormonal positivo ou negativo e Her2 positivo ou receptor hormonal positivo e Her2 negativo (não triplo negativo),
  - não: receptor hormonal - & Her2- (triplo negativo).

## 3. Características relacionadas aos serviços e saúde:

- perfil imuno-histoquímico (presente; ausente),
- tempo médio entre diagnóstico e primeiro tratamento (em dias),
- tipo de cirurgia (conservadora; radical),
- quimioterapia (não; sim),
- radioterapia (não; sim),
- hormonioterapia (não; sim).

## **Análise dos dados**

A sobrevida global de cinco e de dez anos foi calculada através do intervalo de tempo entre a data do laudo histopatológico e a data do óbito ou do final do seguimento.

Foram censuradas as mulheres que permaneceram vivas no final do seguimento e as perdas de seguimento na data do último contato, em 60 meses (para análise de cinco anos) ou 120 meses (para análise de dez anos). Os óbitos identificados foram tratados como falhas.

Para avaliar as diferenças na distribuição das variáveis, foi utilizado o teste  $\chi^2$  e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para as estimativas de tempo de sobrevida e sua comparação em relação às variáveis estudadas, foram utilizados o método de Kaplan-Meier e o teste de log-rank, respectivamente. O modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox foi utilizado na avaliação dos fatores prognósticos, computando-se a razão de risco (HR) e os correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC95%). A seleção das variáveis foi feita a partir da relevância na literatura e da significância obtida no modelo de Cox univariado, considerando-se aquelas com valor de  $p < 0.2$ . As variáveis incluídas na análise múltipla foram removidas segundo o processo backward elimination. Foi considerado o nível de significância estatística de 5%. Os resíduos padronizados de Schoenfeld foram utilizados para avaliar o pressuposto de proporcionalidade do risco no tempo. A qualidade do ajuste foi avaliada a partir da razão de verossimilhança e da medida global de qualidade do ajuste.

As análises foram realizadas no software Stata (StataCorp, Texas, EUA, versão 16.0)

### **Considerações éticas**

A pesquisa foi autorizada pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob o parecer nº 2.038.397. O parecer encontra-se no APÊNDICE 1 (página 109).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão serão apresentados sob a forma de artigo.

### **SOBREVIDA POR CÂNCER DE MAMA SEGUNDO SERVIÇO DE SAÚDE: UM ESTUDO DE COORTE BRASILEIRO**

### **BREAST CANCER SURVIVAL ACCORDING TO TYPE OF HEALTH CARE SERVICE: A BRAZILIAN COHORT STUDY**

Adriana de Souza Sérgio Ferreira<sup>1</sup>

Vívian Assis Fayer<sup>2</sup>

Jane Rocha Duarte Cintra<sup>3</sup>

Mário Círio Nogueira<sup>4</sup>

Cassimiro Baesso Júnior<sup>5</sup>

Maria Teresa Bustamante-Teixeira<sup>6</sup>

Alfredo Chaoubah<sup>7</sup>

Maximiliano Ribeiro Guerra<sup>8</sup>

Submetido em 22/06/2020

---

<sup>1</sup> Radio-oncologista, Instituto Nacional do Câncer. Mestre em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Juiz de Fora. E-mail: [adrianaradioterapia@gmail.com](mailto:adrianaradioterapia@gmail.com)

<sup>2</sup> Fisioterapeuta, Universidade Federal de Juiz de Fora. Doutora em Saúde Coletiva. Universidade Federal de Juiz de Fora.

<sup>3</sup> Oncologista Clínica, Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Cancerologia. Doutora em Saúde, Universidade Federal de Juiz de Fora

<sup>4</sup> Professor do Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Juiz de Fora. Doutor em Saúde, Universidade Federal de Juiz de Fora.

<sup>5</sup> Anestesiologista, Universidade de São Paulo. Mestrado em Letras, Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora.

<sup>6</sup> Professora Titular do Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Juiz de Fora. Doutora em Saúde Coletiva, Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

<sup>7</sup> Professor do Departamento de Estatística, Universidade Federal de Juiz de Fora. Doutor em Engenharia Elétrica, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

<sup>8</sup> Professor do Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Juiz de Fora. Doutor em Saúde Coletiva, Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

## RESUMO

O número de casos novos de câncer de mama é crescente no mundo, contudo, a sobrevida apresenta variações, sendo menor nos países em desenvolvimento. Nós analisamos a sobrevida por câncer de mama em cinco e dez anos, segundo o tipo de assistência em saúde (pública vs. privada), em centro de referência da Zona da Mata Mineira, Brasil. Foi realizado estudo de coorte com 518 mulheres diagnosticadas com câncer de mama invasivo entre 2003 e 2005. Utilizou-se o método de Kaplan Meier para estimar a probabilidade de sobrevida e o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox para avaliar os fatores prognósticos. A sobrevida no período de cinco e dez anos foi, respectivamente: 80,6% (IC95% 75,0-85,0) e 71,5% (IC95% 65,4-77,1) no serviço de saúde privado; e 68,5% (IC95% 62,5-73,8) e 58,5% (IC95% 52,1-64,4) no serviço de saúde público. Os principais fatores associados ao pior prognóstico foram presença de comprometimento de linfonodo em ambos os serviços de saúde e tamanho de tumor >2cm apenas no serviço de saúde público. Associaram-se à melhor sobrevida o uso de hormonioterapia (privado) e de radioterapia (público). Grande parte das diferenças encontradas entre os serviços de saúde podem ser explicadas pela diferença no estágio da doença no momento do diagnóstico, indicando desigualdades no acesso à detecção precoce do câncer de mama.

**Palavras-chave:** Neoplasias da mama; Análise de sobrevida; Prognóstico; Estadiamento de Neoplasias, Estudos de Coortes, Brasil

## ABSTRACT

**Background:** The number of new breast cancer cases is increasing worldwide; however, survival outcomes vary, being lower in developing countries. **Methods:** We analyzed breast cancer survival at five and ten years, according to the type of health care service (public vs. private), in a reference center in the Zona da Mata Mineira, Brazil. A cohort study was carried out with 518 women diagnosed with invasive breast cancer between 2003 and 2005. The Kaplan-Meier method was used to estimate the probability of survival and Cox's proportional hazards regression model to assess prognostic factors. **Results:** Five and ten-year breast cancer survival were, respectively: 80.6% (IC95% 75.0-85.0) and 71.5% (IC95% 65.4-77.1) in private health care service; and 68.5% (IC95% 62.5-73.8) and 58.5% (IC95% 52.1-64.4) in public health care service. The main factors associated with the worst prognosis were the presence of lymph node involvement in both health care services and tumor size >2 cm only in public health service. The use of hormone therapy (private) and radiotherapy (public) were associated with the best survival. **Conclusions:** Much of the differences found between health services can be explained by the difference in the stage of the disease at the time of diagnosis, indicating inequalities in access to early detection of breast cancer.

**Keywords:** Breast Neoplasm; Survival analysis, Prognosis; Neoplasm staging, Cohort study, Brazil

## INTRODUÇÃO

Entre as neoplasias malignas que acometem as mulheres, o câncer de mama destaca-se por sua elevada morbimortalidade nos diversos países do mundo (BRAY et al., 2018), incluindo o Brasil (BRASIL, 2019b). Embora a incidência do câncer de mama permaneça alta nos países de renda alta, estes já observam tendência de redução na mortalidade, enquanto os países de renda média e baixa apresentam aumento da incidência com mortalidade pela doença ainda elevada (BRAY et al., 2018). A combinação do rastreamento populacional com avanços no tratamento do câncer de mama tem sido apontada como importante fator para a redução da mortalidade e consequente ampliação do número de sobreviventes nos países de renda alta (GOSS et al., 2013), o que reforça o entendimento de que as diferenças existentes na disponibilidade e no acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento da doença contribuem para justificar a disparidade observada entre as regiões (GOSS et al., 2013; UNGER-SALDAÑA et al., 2015).

A sobrevida relativa em cinco anos para o câncer de mama, no Brasil, apresentou aumento de 68,7% entre 2000-2004 para 75,2% entre 2010-2014, de acordo com os dados de vigilância produzidos pelo estudo CONCORD-3. Tais percentuais estão abaixo dos valores encontrados na América do Norte e Oceania, que concentram valores próximos aos 90% (ALLEMANI et al., 2018). Já a sobrevida em cinco anos no Brasil, estimada através de estudos de base hospitalar nas últimas décadas, apresentou oscilações de 75% a 87% (AYALA, 2012; BALABRAM; TURRA; GOBBI, 2013; DE MORAES et al., 2006; FUJIMOTO; KOIFMAN; DA SILVA, 2019; GUERRA et al., 2009; MENDONÇA; SILVA; CAULA, 2004; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009), enquanto a sobrevida de dez anos oscilou entre 41% e 78,7% (AYALA, 2012; AYALA et al., 2019; BALABRAM; TURRA; GOBBI, 2013; DE MORAES et al., 2006; FAYER et al., 2016).

As análises de sobrevida são amplamente utilizadas no contexto oncológico, especialmente nas avaliações voltadas ao câncer de mama, visto que fornecem informações sobre a efetividade do diagnóstico e tratamento. Além disso, quando é realizada a partir de dados populacionais pode contribuir para identificar características no comportamento da doença e de seus fatores prognósticos (AYALA et al., 2019; TERESA BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; DO ROSÁRIO LATORRE, 2002).

Os fatores prognósticos são fundamentais para subsidiar a adoção de critérios adequados para a abordagem terapêutica. Estadiamento (MENDONÇA; SILVA; CAULA, 2004; SANT et al., 2003; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019), tamanho de tumor, status de linfonodos, (FAYER et al., 2016; FUJIMOTO; KOIFMAN; DA SILVA, 2019; GUERRA et al., 2009; MENDONÇA; SILVA; CAULA, 2004) e de receptores hormonais (FUJIMOTO; KOIFMAN; DA SILVA, 2019; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009) são fatores prognósticos clássicos, para os quais existem registros na literatura que fundamentam a associação entre estes e a sobrevida. Características individuais como idade ao diagnóstico (SOERJOMATARAM et al., 2008), raça (FAYER et al., 2016; NOGUEIRA et al., 2018; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019), perfil socioeconômico (BOSCOE et al., 2016; ZAHND et al., 2019), e aquelas relacionadas aos serviços de saúde tais como abordagens terapêuticas utilizadas (FUJIMOTO; KOIFMAN; DA SILVA, 2019), acesso e natureza (pública ou privada) do serviço prestado (ARNOLD et al., 2019; BRITO; PORTELA; DE VASCONCELLOS, 2009; EDWARDS et al., 2014; GUERRA et al., 2015) também têm sido apontados como fatores prognósticos que podem influenciar a sobrevida por câncer de mama.

Desde 1988, o Brasil conta com um sistema público de saúde, o Sistema Único de Saúde (SUS), que reconhece a saúde como um direito e funciona por meio de um sistema universal delineado por territórios e redes hierarquizadas em níveis de atenção integrados (GIOVANELLA et al., 2018). De forma suplementar, existem os serviços privados de saúde

(planos individuais ou coletivos) que atendem a 24,5% da população composta majoritariamente por trabalhadores formais que integram os planos coletivos (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2019; GIOVANELLA et al., 2018). No contexto do câncer de mama, algumas avaliações indicam que existem diferenças entre o serviço público e privado em relação ao diagnóstico e tratamento, sugerindo que as usuárias do serviço público apresentam estadiamentos mais avançados da doença ao diagnóstico e, conseqüentemente, piores prognósticos (BALABRAM; TURRA; GOBBI, 2013; GUERRA et al., 2015; LIEDKE et al., 2014).

Tendo em vista o relevante papel que a utilização do serviço de saúde desempenha na assistência oncológica, este estudo teve como objetivo avaliar a sobrevida de cinco e dez anos por câncer de mama, segundo natureza da assistência à saúde (pública vs. privada) em centro de referência da Zona da Mata de Minas Gerais, Brasil.

## **MÉTODO**

Trata-se de um estudo de coorte de base hospitalar constituída por mulheres que receberam diagnóstico de câncer de mama entre janeiro de 2003 a dezembro de 2005 e foram submetidas a tratamento cirúrgico e/ou complementar (quimioterapia, radioterapia ou hormonioterapia).

Todas as mulheres foram assistidas em um centro de referência oncológico regional, localizado no município de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. O município, que em 2019 apresentou estimativa populacional de 568.873 habitantes (BRASIL, 2020), é polo da macrorregião de saúde sudeste do estado de Minas Gerais, que compreende 94 municípios, sendo referência no diagnóstico e tratamento para diversas especialidades (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010). O centro de referência oncológico, onde foi realizado o estudo, fornece atendimento ao Sistema Único de Saúde (SUS) e ao sistema privado de saúde, e apresenta credenciamento de Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia



(UNACON) com serviço de radioterapia, quimioterapia e cirurgia oncológica (BRASIL, 2014).

Para a identificação dos casos, foram utilizados os dados do Registro Hospitalar de Câncer da instituição. A coleta de dados foi realizada, em ficha padronizada, por meio de revisão dos prontuários, por equipe previamente treinada e assessorada por especialistas em patologia e oncologia. O resgate da informação sobre o seguimento das mulheres foi obtido a partir de consulta aos prontuários hospitalares, Sistema Nacional de Informação sobre Mortalidade e Cadastros Nacionais de Falecidos (BRASIL, 2017a) e de Pessoas Físicas (BRASIL, 2017b), além de ligação telefônica realizada pelo RHC da instituição e contato com os mastologistas de referência das pacientes.

Entre as 563 mulheres identificadas, foram excluídos 45 casos de carcinoma in situ. Ao final, foram analisadas 518 mulheres com câncer invasivo, que corresponderam à população do estudo.

As variáveis avaliadas no estudo contemplaram três dimensões, a saber: 1. sócio-demográficas, como idade ao diagnóstico (<50; 50-60; ≥60 anos), cor da pele (branca: não branca) e escolaridade (alta/média; baixa); 2. aspectos tumorais: tamanho do tumor (≤2cm; >2cm), comprometimento de linfonodos (presente; ausente), estadiamento (inicial -I; intermediário -II; avançado -III e IV), receptor hormonal (positivo; negativo) e expressão de biomarcadores: receptores hormonais – RH (estrógeno e/ou progesterona) e Human Epidermal growth factor Receptor-type 2 – HER2 (sim: RH± & Her2+ ou RH+ & Her2-; não: RH- & Her2- [subtipo tumoral triplo negativo]); 3. características relacionadas aos serviços e saúde, como perfil imuno-histoquímico (presente; ausente), tempo médio entre diagnóstico e primeiro tratamento (em dias), tipo de cirurgia (conservadora; radical) e quimioterapia/radioterapia/hormonioterapia (não; sim).

A sobrevida global de cinco e de dez anos foi calculada através do intervalo de tempo entre a data do laudo histopatológico e a data do óbito ou do final do seguimento. Foram censuradas as mulheres que permaneceram vivas no final do seguimento e as perdas de seguimento na data do último contato, em 60 meses (para análise de cinco anos) ou 120 meses (para análise de dez anos). Os óbitos identificados foram tratados como falhas.

Para avaliar as diferenças na distribuição das variáveis, foi utilizado o teste  $\chi^2$  e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para as estimativas de tempo de sobrevida e sua comparação em relação às variáveis estudadas, foram utilizados o método de Kaplan-Meier e o teste de log-rank, respectivamente. O modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox foi utilizado na avaliação dos fatores prognósticos, computando-se a razão de risco (HR) e os correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC95%). A seleção das variáveis foi feita a partir da relevância na literatura e da significância obtida no modelo de Cox univariado, considerando-se aquelas com valor de  $p < 0.2$ . As variáveis incluídas na análise múltipla foram removidas segundo o processo *backward elimination*. Foi considerado o nível de significância estatística de 5%. Os resíduos padronizados de *Schoenfeld* foram utilizados para avaliar o pressuposto de proporcionalidade do risco no tempo. A qualidade do ajuste foi avaliada a partir da razão de verossimilhança e da medida global de qualidade do ajuste.

As análises foram realizadas no software Stata (StataCorp, Texas, EUA, versão 16.0) e a pesquisa foi autorizada pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob o parecer n°2.038.397.

## **RESULTADOS**

Das 518 mulheres avaliadas, 249 (48,1%) foram atendidas no serviço privado e 269 (51,9%) no serviço público. A Tabela 1 apresenta a distribuição das mulheres segundo as variáveis do estudo, estratificada por natureza do serviço de assistência (privado e público).

As características mais frequentes encontradas em ambos os serviços foram: faixa etária superior a 60 anos, cor branca, residir no município polo de referência em assistência oncológica (Juiz de Fora), ter realizado perfil imuno-histoquímico, primeiro tratamento em até 15 dias, estadiamento intermediário (II), tamanho de tumor >2cm, receptores hormonais positivos, ter expressão de biomarcadores e ter realizado quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia (Tabela1).

Entre as mulheres atendidas no serviço público, foram observados maiores percentuais de óbito em dez anos de seguimento (39%,  $p<0,001$ ), escolaridade baixa (63%,  $p<0,001$ ), cor da pele não branca (31,5%,  $p<0,001$ ), tamanho de tumor >2cm (69,1%,  $p<0,001$ ), ter linfonodos comprometidos (49,2%,  $p<0,05$ ) e estadiamento avançado (III e IV) (37,3%, 43,9%,  $p<0,001$ ), em relação às atendidas pelo serviço privado.

Quanto às características relacionadas ao serviço de saúde, foram mais frequentes no serviço público a ausência de realização de perfil imuno-histoquímico (23,1%,  $p<0,001$ ) e do uso de hormonioterapia (40,1%,  $p=0,04$ ), quando comparados ao serviço privado. Não foram identificadas diferenças significativas em relação ao tipo de cirurgia e à realização de quimioterapia ou radioterapia. O tempo médio entre diagnóstico e primeiro tratamento no serviço privado foi de 11,78 dias (IC95%: 1,76-21,80) e no público de 18,6 dias (IC95%: 10,34-26,87).

Em relação aos aspectos biológicos do tumor, foram observadas diferenças significativas entre os serviços de saúde públicos e privados em relação aos receptores hormonais positivos (73,1% vs. 65,8%,  $p<0,001$ ), enquanto não houve diferença estatística em relação à ausência de expressão de biomarcadores (subtipo tumoral triplo negativo) (21,5% vs. 16,3%,  $p=0,16$ ).

**Tabela 1 - Distribuição das variáveis do estudo por natureza dos serviços de saúde para as 518 mulheres da coorte hospitalar de câncer de mama, 2003 - 2005. Juiz de Fora, Minas Gerais.**

Variáveis	Privado		Público		p <sup>b</sup>
	n <sup>a</sup>	%	n*	%	
	<b>249</b>	<b>48.1</b>	<b>269</b>	<b>51.9</b>	
<b>Status em 10 anos</b>					
Viva	182	73.1	164	61.0	<0.001
Óbito	67	26.9	105	39.0	
<b>Idade</b>					
<50	69	27.7	100	37.2	0.07
50-60	61	24.5	57	21.2	
>60	119	47.8	112	41.6	
<b>Localidade</b>					
Juiz de Fora	135	54.2	144	53.5	0.88
Outras cidades	114	45.8	125	46.5	
<b>Cor</b>					
Branca	221	92.1	183	68.5	<0.001
Não branca	19	7.9	84	31.5	
<b>Escolaridade</b>					
Alta/Média	164	77.0	92	39.7	<0.001
Baixa	49	23.0	140	60.3	
<b>Perfil imuno-hisquímico</b>					
Presente	218	87.6	207	77.0	<0.001
Ausente	31	12.5	62	23.1	
<b>Tamanho do tumor</b>					
<=2cm	113	47.3	80	30.9	<0.001
>2cm	126	52.7	179	69.1	
<b>Comprometimento de linfonodo</b>					
Negativo	146	60.3	132	50.8	0.04
Positivo	96	39.7	128	49.2	
<b>Estadiamento</b>					
Inicial (I)	83	33.6	46	17.1	<0.001
Intermediário (II)	97	39.3	105	39.0	
Avançado (III e IV)	67	27.1	118	43.9	
<b>Receptor hormonal</b>					
Positivo	182	73.1	177	65.8	<0.001
Negativo	62	24.9	70	26.0	
Não avaliado	5	2.0	22	8.2	
<b>Expressão de biomarcadores<sup>c</sup></b>					
Sim	201	83.8	186	78.5	0.16
Não	39	16.3	51	21.5	
<b>Tipo de cirurgia</b>					
Conservadora	128	53.3	123	47.5	0.19
Radical	112	46.7	136	52.5	
<b>Quimioterapia</b>					
Não	97	39.0	91	33.8	0.23
Sim	152	61.0	178	66.2	
<b>Radioterapia</b>					
Não	51	21.7	43	17.8	0.30
Sim	184	78.3	198	82.2	
<b>Hormonioterapia</b>					
Não	77	30.9	108	40.1	0.03
Sim	172	69.1	161	59.9	

<sup>a</sup> O total (n) das variáveis pode diferir em função da presença de dados ignorados.

<sup>b</sup> Teste qui-quadrado (ou exato de Fisher, quando indicado); significativo se  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> Biomarcadores: sim: RH\*± & Her2+ ou RH\*+ & Her2- (não triplo negativo); não: RH\*- & Her2- (triplo negativo).

\*RH: receptor hormonal estrógeno e/ou progesterona.

A função de sobrevida global, no período de cinco anos após o diagnóstico, foi de 80,6% (IC95% 75,0-85,0) no serviço privado e 68,5% no público (IC95%: 62,5-73,8). Para o seguimento de dez anos, os percentuais foram de, respectivamente, 71,5% (IC95%: 65,4-77,1) e 58,5% (IC95%: 52,1-64,4).

A Tabela 2 apresenta as funções de sobrevida de cinco e dez anos segundo a natureza do serviço para as variáveis do estudo. As estimativas de função de sobrevida não ajustadas que indicaram melhor sobrevida ( $p < 0,05$ ), em 5 e 10 anos, foram observadas entre as mulheres de cor branca, com tumores  $< 2\text{cm}$ , estadiamentos inicial (I) e intermediário (II), receptores hormonais positivos e que realizaram os tratamentos cirúrgico conservador e hormonioterapia. Os percentuais de sobrevida dessas características no serviço privado foram maiores que os encontrados no serviço público.

Nos cinco primeiros anos de seguimento, a ausência do perfil imuno-histoquímico esteve associada a menor sobrevida entre as mulheres de ambos os serviços de saúde (Tabela 2). Nesta condição, a sobrevida global de cinco anos foi 65,9% (IC95%: 45,9-80,0,  $p < 0,05$ ) no serviço privado e 56,6% (IC95%: 42,8-68,3,  $p < 0,05$ ) no serviço público, no qual 23,1% não haviam realizado o perfil imuno-histoquímico, percentual este significativamente maior que o encontrado no serviço privado (12,5%, Tabela1).

No serviço público de saúde, foi verificada sobrevida de cinco e de dez anos maior entre as mulheres que receberam tratamento radioterápico, 76% e 64%, respectivamente. Tal diferença não foi verificada nas mulheres atendidas no serviço privado.

No serviço privado de saúde, os fatores prognósticos associados ao risco de óbito de forma independente, em cinco e dez anos, foram comprometimento de linfonodo e receptor hormonal. Enquanto a presença do comprometimento de linfonodos esteve associada ao aumento do risco de óbito (5 anos: HR = 3,22; IC95%: 1,70-6,10; 10 anos: HR=2,58; IC95%:

1,52-4,37), o uso de hormonioterapia apresentou efeito protetor (5 anos: HR = 0,18; IC95%: 0,07-0,47; 10 anos: HR=0,22; IC95%: 0,09-0,53). Ter cor da pele não branca, ter sido submetida à cirurgia radical e ter ausência de receptores hormonais e de HER2 foram associados ao maior risco de óbito apenas na análise univariada.

Em relação ao serviço público de saúde, foi observado aumento do risco de óbito, em cinco e dez anos, entre as mulheres com tumor >2cm (5 anos: HR = 3,63; IC95%: 1,53-8,59; 10 anos: HR=2,93; IC95%: 1,51-5,65) e presença de comprometimento linfonodal (5 anos: HR = 1,92; IC95%: 1,09-3,41; 10 anos: HR=2,10; IC95%: 1,28-3,43). Também foi verificado maior risco de óbito entre as mulheres não brancas, quando comparadas às brancas, de forma significativa apenas na sobrevida de 10 anos (5 anos: HR = 1,72; IC95%: 0,99-2,99; 10 anos: HR=1,74; IC95%: 1,09-2,79). A radioterapia manteve o efeito protetor ao longo de todo o período avaliado, indicando que as mulheres tratadas com radioterapia sobreviveram mais quando comparadas àquelas que não foram submetidas a tal modalidade terapêutica (5 anos: HR = 0,41; IC95%: 0,22-0,79; 10 anos: HR=0,48; IC95%: 0,27-0,85).

A Tabela 3 apresenta as medidas de associação ajustadas dos modelos de Cox para a sobrevida de cinco e dez anos, segundo a natureza do serviço. As curvas da sobrevida global de cinco e dez anos para os fatores prognósticos independentes segundo a natureza do serviço de saúde estão ilustradas na Figura 1.

As variáveis analisadas não violaram o princípio de proporcionalidade de riscos. Os valores dos testes de resíduos de Schoenfeld não foram estatisticamente significativos em nenhum dos modelos de riscos proporcionais de Cox.

**Tabela 2 - Distribuição das funções de sobrevida de cinco e dez anos por natureza do serviço, segundo variáveis do estudo, para as 518 mulheres da coorte hospitalar de câncer de mama, 2003 - 2005. Juiz de Fora, Minas Gerais.**

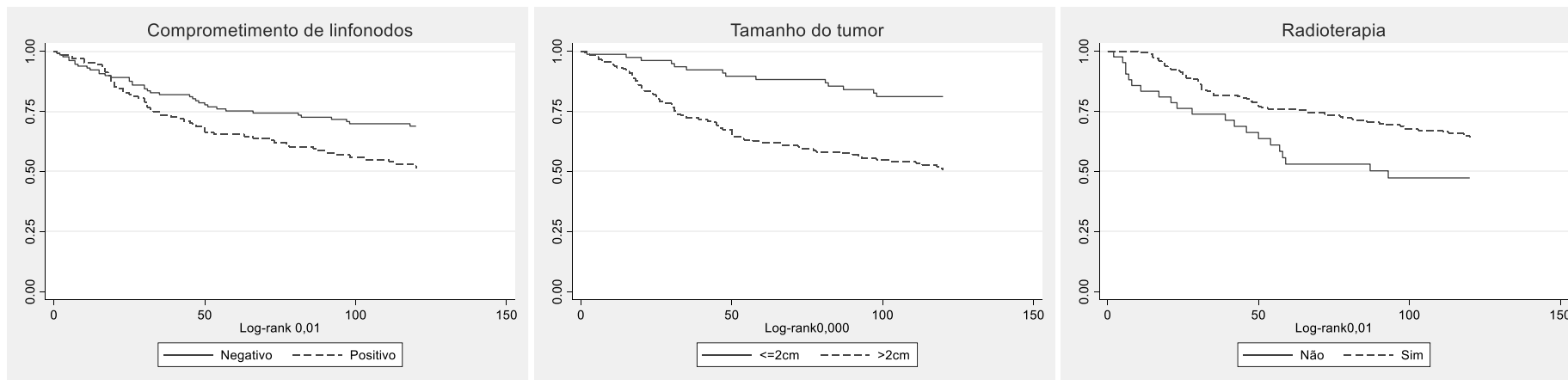
Variáveis	Privado			Público			Privado			Público		
	%	IC 95%	<i>p</i> <sup>a</sup>	%	IC 95%	<i>p</i> <sup>a</sup>	%	IC 95%	<i>p</i> <sup>a</sup>	%	IC 95%	<i>p</i> <sup>a</sup>
	5 anos			10 anos			5 anos			10 anos		
	<b>80.6</b>	<b>75.0-85.0</b>		<b>71.7</b>	<b>65.4-77.1</b>		<b>68.5</b>	<b>62.5-73.8</b>		<b>58.5</b>	<b>52.1-64.4</b>	
<b>Idade</b>												
<50	82.3	70.9-89.5	0.44	77.6	65.5-85.8	0.14	62.9	52.6-71.5	0.09	52.9	42.5-62.3	0.22
50-60	84.9	73.1-91.9		76.8	63.3-85.9		80.3	67.2-88.6		66.2	51.7-77.2	
>=60	77.3	68.5-83.9		65.5	55.7-73.6		67.7	57.7-75.7		59.8	49.5-68.7	
<b>Cor</b>												
Branca	82.3	76.6-86.8	0.02	73.4	66.8-78.9	0.02	74.4	67.3-80.2	<0.001	65.2	57.4-71.9	<0.001
Não branca	61.1	35.3-79.2		50	25.9-70.0		55.2	43.8-65.2		43.5	32.5-54.0	
<b>Escolaridade</b>												
Alta/Média	83.3	76.5-88.2	0.66	73.7	66.0-79.9	0.87	72.1	61.5-80.2	0.64	61	49.9-70.4	0.61
Baixa	80.4	65.8-89.3		72.6	56.6-83.5		68.8	60.1-75.9		57.8	48.8-65.8	
<b>Perfil imuno-hisquímico</b>												
Presente	82.6	76.8-87.1	0.02	73	66.3-78.6	0.12	71.9	65.2-77.6	0.01	59.8	52.5-66.3	0.10
Ausente	65.9	45.9-80.0		62.5	42.5-77.2		56.6	42.8-68.3		54.4	40.4-66.4	
<b>Tamanho do tumor</b>												
<=2cm	91.0	83.9-95.1	<0.001	83.1	74.5-89.0	<0.001	88.3	78.6-93.7	<0.001	81.1	70.2-88.4	<0.001
>2cm	73.7	64.9-80.6		63.4	53.9-71.5		61.9	54.3-68.8		50.7	42.7-58.0	
<b>Comprometimento de linfonodo</b>												
Negativo	87.3	80.7-91.8	<0.001	79.2	71.2-85.2	<0.001	75.2	66.6-81.8	0.10	68.9	59.7-76.3	0.01
Positivo	70.9	60.5-79.1		61.4	50.5-70.6		65.5	56.5-73.0		51.3	42.0-59.8	
<b>Estadiamento</b>												
Inicial	95.1	87.4-98.1	<0.001	89.5	80.0-94.6	<0.001	90.6	76.9-96.4	<0.001	83.2	67.9-91.6	<0.001
Intermediário	90.6	82.7-94.9		81.1	71.4-87.8		81.2	72.1-87.6		72.9	62.7-80.8	
Avançado	47.7	34.9-59.3		35.8	24.1-47.7		49.2	39.8-57.9		36.7	27.8-45.6	

<b>Receptor hormonal</b>												
Positivo	86.5	80.6-90.8	<0.001	78.9	72.0-84.4	<0.001	77.9	71.0-83.5	<0.001	64.1	56.2-70.9	0.03
Negativo	65.7	52.3-76.5		53.8	39.7-65.9		57.8	45.3-68.5		56.1	43.5-66.7	
<b>Expressão de biomarcadores<sup>b</sup></b>												
Sim	84.7	78.9-89.1	0.02	76.1	69.3-81.6	0.02	75.7	68.8-81.4	0.01	62.5	54.8-69.2	0.13
Não	69.9	52.3-82.1		59.9	41.5-74.2		59.9	44.9-71.9		57.6	42.6-69.9	
<b>Tipo de cirurgia</b>												
Conservadora	88.7	81.7-93.2	0.01	80.7	72.3-86.7	0.01	77.4	68.8-83.9	0.02	66	56.5-73.9	0.05
Radical	77.1	68.1-83.9		66.7	56.7-74.9		64.3	55.5-71.8		55.7	46.6-63.9	
<b>Quimioterapia</b>												
Não	81.7	72.2-88.2	0.80	75.4	65.0-83.1	0.42	63.4	52.1-72.7	0.13	53.5	41.9-63.8	0.13
Sim	79.9	72.5-85.5		69.5	61.2-76.4		71.1	63.8-77.2		61	53.2-67.9	
<b>Radioterapia</b>												
Não	86.1	73.0-93.1	0.53	77.2	62.5-86.7	0.59	53.0	36.6-67.1	<0.001	47.3	31.1-61.9	0.01
Sim	82.1	75.7-87.0		73.4	66.0-79.4		76.0	69.4-81.4		64.1	56.8-70.5	
<b>Hormonioterapia</b>												
Não	59.8	47.5-70.1	<0.001	48.3	36.0-59.6	<0.001	45.7	35.8-55.0	<0.001	40.9	31.1-50.4	<0.001
Sim	89.4	83.7-93.2		81.5	74.5-86.7		83.3	76.5-88.3		70.1	62.1-76.8	

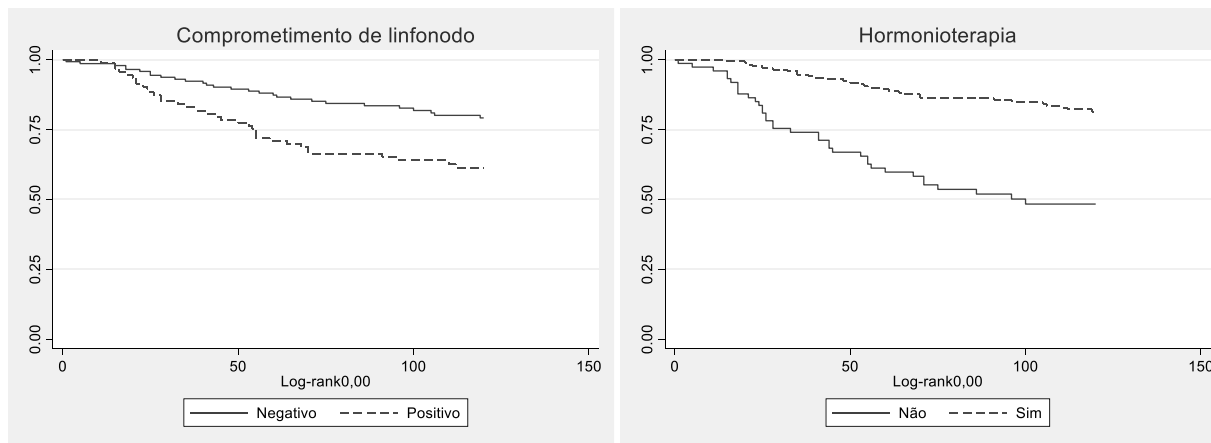
<sup>a</sup> Teste de log-rank para cada variável.

<sup>b</sup> Biomarcadores: sim: RH\*± & Her2+ ou RH\*+ & Her2- (não triplo negativo); não: RH\*- & Her2- (triplo negativo). \*RH: receptor hormonal estrógeno e/ou progesterona





a) Serviço público



b) Serviço privado

**Figura 1 – Curvas de sobrevida em 5 e 10 anos segundo natureza do serviço, para as 518 mulheres da coorte hospitalar de câncer de mama, diagnosticadas entre 2003 e 2005, em Juiz de Fora, Minas Gerais.**

**Tabela 3 - Medidas de associação ajustadas dos modelos de Cox para sobrevida de 5 e 10 anos, segundo a natureza do serviço de saúde, para as 518 mulheres da coorte hospitalar de câncer de mama, 2003 - 2005. Juiz de Fora, Minas Gerais.**

Variáveis	Privado <sup>a</sup>					
	5 anos			10 anos		
	HR <sup>b</sup>	IC 95%	<i>p</i>	HR <sup>b</sup>	IC 95%	<i>p</i>
<b>Comprometimento de linfonodo</b>						
Negativo	1		<0.001	1		<0.001
Positivo	3.20	1.67-6.05		2.69	1.59-4.56	
<b>Hormonioterapia</b>						
Não	1		<0.001	1		<0.001
Sim	0.18	0.07-0.47		0.22	0.09-0.53	
Variáveis	Público <sup>c</sup>					
	5 anos			10 anos		
	HR <sup>d</sup>	IC 95%	<i>p</i>	HR <sup>d</sup>	IC 95%	<i>p</i>
<b>Cor</b>						
Branca	1		0.05	1		0.02
Não branca	1.72	0.99-2.99		1.74	1.09-2.79	
<b>Tamanho do tumor</b>						
≤2cm	1		<0.001	1		<0.001
>2cm	3.63	1.53-8.59		2.93	1.51-5.65	
<b>Comprometimento de linfonodo</b>						
Negativo	1		0.02	1		<0.001
Positivo	1.92	1.09-3.41		2.10	1.28-3.43	
<b>Radioterapia</b>						
Não	1		0.01	1		0.01
Sim	0.41	0.22-0.79		0.48	0.27-0.85	

HR: razão de risco, IC: intervalo de confiança;

<sup>a</sup> Modelos atenderam ao pressuposto de proporcionalidade dos riscos no tempo: *p*=0.11(5 anos); *p*=0.17 (10 anos).

<sup>b</sup> Ajustado por idade (<50; 50-60; ≥60 anos) e receptores hormonais (positivo; negativo).

<sup>c</sup> Modelos atenderam ao pressuposto de proporcionalidade dos riscos no tempo: *p*=0.98 (5 anos); *p*=0.88 (10 anos).

<sup>d</sup> Ajustado por idade (<50; 50-60; ≥60 anos) e presença de metástase (não; sim).

## DISCUSSÃO

A sobrevida global de cinco e dez anos foi maior no serviço privado de saúde. O principal fator associado de forma independente ao pior prognóstico foi a presença de comprometimento de linfonodos em ambos os serviços de saúde e o tamanho de tumor >2cm apenas no serviço público de saúde. Já as abordagens terapêuticas de radioterapia (no serviço

de saúde público) e hormonioterapia (no serviço de saúde privado) associaram-se ao melhor prognóstico. Estudos nacionais de base hospitalar, que em sua maioria avaliaram apenas mulheres atendidas no serviço público, obtiveram valor igual ou superior a 75% (AYALA, 2012; BALABRAM; TURRA; GOBBI, 2013; DE MORAES et al., 2006; FUJIMOTO; KOIFMAN; DA SILVA, 2019; GUERRA et al., 2009; MENDONÇA; SILVA; CAULA, 2004; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009) na sobrevida de cinco anos, enquanto nas avaliações da sobrevida de dez anos, apontaram maior amplitude de valores, que oscilaram entre 41% e 78,7% (AYALA, 2012; AYALA et al., 2019; BALABRAM; TURRA; GOBBI, 2013; DE MORAES et al., 2006; FAYER et al., 2016). O valor encontrado na sobrevida de cinco anos nesses estudos foi superior ao obtido no presente estudo para as mulheres assistidas no serviço público de saúde (68,5%), o que não foi observado para o serviço privado de saúde.

O estudo de coorte de base hospitalar realizado no estado do Rio Grande do Sul com mulheres atendidas exclusivamente no SUS obteve as melhores estimativas nacionais de sobrevida em cinco (87,7%) e dez anos (78,7%) (DE MORAES et al., 2006). Na interpretação de tal achado, deve-se levar em conta que características indicativas de melhor prognóstico (SOERJOMATARAM et al., 2008) estavam presentes entre a maioria das mulheres que participaram deste estudo, tais como ausência de comprometimento de linfonodos, estadiamento I e II, receptores de estrogênio e progesterona (DE MORAES et al., 2006).

A sobrevida de cinco anos obtida em estudo realizado no oeste da região amazônica, em UNACON de Rio Branco (Acre), que avaliou mulheres diagnosticadas entre 2007 e 2012, também foi mais favorável (87,3%). Da mesma forma, a população, atendida exclusivamente pelo serviço público, também reunia mulheres com maiores percentuais de estadiamentos iniciais e tumores <2,5 cm, sugerindo diagnósticos mais precoces da doença (FUJIMOTO; KOIFMAN; DA SILVA, 2019).

Na avaliação conduzida por Guerra et al (GUERRA et al., 2015) sobre as iniquidades em saúde na sobrevida por câncer de mama no Brasil, foram observadas características semelhantes às do presente estudo. Entre as mulheres residentes na regional de Juiz de Fora e diagnosticadas entre 1998 e 2000, aquelas que foram atendidas no serviço de saúde público apresentaram piores prognósticos quando comparadas às assistidas no privado, diferença esta que esteve associada a estadiamentos mais avançados ao diagnóstico da doença.

A sobrevida global em dez anos encontrada para o serviço de saúde público (58,5%) foi superior à observada em estudo realizado no centro de referência para tratamento do câncer de mama do SUS, em Joinville (estado de Santa Catarina) – na região Sul do país, com mulheres diagnosticadas entre 2000 e 2014 (41%) (AYALA et al., 2019). Contudo, foi inferior à sobrevida de 10 anos encontrada em Belo Horizonte (64,5%), na avaliação de 857 mulheres que receberam tratamento cirúrgico para o câncer de mama, entre 2001-2008, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (BALABRAM; TURRA; GOBBI, 2013). Novamente, tais achados podem ser devidos à diferença na distribuição do estágio da doença entre as regiões, visto que o estadiamento III foi mais frequente no município do estado de Santa Catarina do que no município do estado de Minas Gerais, que concentrava maiores percentuais de estadiamento inicial e de tumores bem diferenciados, características estas associadas à melhor sobrevida (AYALA et al., 2019; BALABRAM; TURRA; GOBBI, 2013; BRITO; PORTELA; DE VASCONCELLOS, 2009).

A presença do comprometimento de linfonodos e tamanho tumoral >2cm são fatores prognósticos clássicos associados ao pior prognóstico e, conseqüentemente, à menor sobrevida (AYALA et al., 2019; DE MORAES et al., 2006; FAYER et al., 2016; GUERRA et al., 2009; MENDONÇA; SILVA; CAULA, 2004; SOERJOMATARAM et al., 2008). O acometimento linfonodal esteve associado ao maior risco de óbito em ambos os serviços de saúde, enquanto o maior tamanho de tumor manteve sua associação apenas no serviço de

saúde público. As mulheres que receberam tratamento no serviço de saúde privado apresentaram doença em estádios mais precoces quando comparadas às assistidas no serviço de saúde público, achado que corrobora os resultados de outros estudos nacionais (BALABRAM; TURRA; GOBBI, 2013; BRITO; PORTELA; DE VASCONCELLOS, 2009). Tais achados sugerem maior dificuldade no serviço de saúde público brasileiro no acesso aos métodos de confirmação diagnóstica e ao rastreamento mamográfico (AZEVEDO E SILVA et al., 2014; DE OLIVEIRA et al., 2011b; REZENDE et al., 2009), assim como menores percentuais de adesão ao rastreamento mamográfico (DE OLIVEIRA et al., 2011b; MARCHI; GURGEL, 2010).

O risco de óbito entre as mulheres não brancas que utilizaram o serviço de saúde público foi significativamente maior em 10 anos, o que pode ser explicado pelo maior percentual de estádios mais avançados entre tais mulheres no serviço de saúde público. Estudos nacionais e internacionais que investigaram o câncer de mama têm utilizado a cor como uma forma indireta (proxy) de mensurar as condições socioeconômicas das mulheres (QIN YU, 2009; TRAVASSOS; WILLIAMS, 2004). Mesmo com a grande miscigenação encontrada na população brasileira, que pode gerar dificuldade na categorização adequada da cor da pele, o conceito social da cor como proxy socioeconômica é bastante relevante, uma vez que permite mensurar as iniquidades de saúde relacionadas às populações que apresentam maiores vulnerabilidades sociais (CABRAL et al., 2019; TRAVASSOS; WILLIAMS, 2004). Esse resultado corrobora aquele obtido por estudo realizado na região sul do delta do Mississippi, nos Estados Unidos, que mostrou altas taxas de estadiamento avançado entre as mulheres negras da região, independente do subtipo tumoral (ZAHND et al., 2019). No Brasil, Schneider et. al encontraram associação entre cor branca e maior sobrevida, em coorte diagnosticada entre 2000 e 2002 em Florianópolis, efeito que não se manteve após o ajuste pelo estadiamento (SCHNEIDER; D'ORSI, 2009). Na avaliação de Cabral et. al.(2019),

mulheres brasileiras com perfil sociais de maior vulnerabilidade, tais como cor preta e baixa escolaridade, apresentaram longos intervalos entre diagnóstico e tratamento, independente do estadiamento da doença (CABRAL et al., 2019).

Embora a indicação de hormonioterapia tenha sido alta em ambos os grupos (receptor hormonal positivo acima de 70% para ambos os serviços de saúde), o percentual de uso no serviço de saúde privado foi significativamente maior do que no serviço de saúde público (69,1% privado vs. 59,9% público;  $p=0.04$ ). Tal fato pode explicar, pelo menos em parte, a melhor sobrevida para as mulheres que receberam tal modalidade terapêutica observada apenas no serviço de saúde privado. Além disso, foi verificado maior percentual de receptor hormonal ignorado no serviço de saúde público em relação ao serviço de saúde privado (8,2% público vs. 2,0% privado;  $p=0.005$  – dados não apresentados). Essa modalidade terapêutica também esteve associada a melhor prognóstico nos estudos realizados em mulheres brasileiras por Mendonça et. al. (MENDONÇA; SILVA; CAULA, 2004), De Moraes et al. (DE MORAES et al., 2006) e Guerra et al. (GUERRA et al., 2015).

Não houve diferença significativa na distribuição da expressão de biomarcadores entre as mulheres atendidas pela assistência privada e pública, condição esta associada à pior sobrevida na análise univariada em cinco e dez anos para ambos os serviços de saúde. Resultados semelhantes foram constatados por Gonçalves et.al. (2018) (GONÇALVES et al., 2018), comparando tumores triplo negativos e não triplo negativos. Este estudo identificou pior sobrevida para os tumores com ausência de expressão de biomarcadores, corroborando o prognóstico mais sombrio deste subtipo tumoral específico e reforçando a necessidade de uma compreensão mais aprofundada das características moleculares, visando oportunizar tratamentos mais eficazes. No presente estudo, a distribuição deste subtipo tumoral foi similar entre os serviços, o que fortalece a impressão de que, do ponto de vista biológico, as populações sob comparação são semelhantes. Na análise multivariada, observamos que outros

fatores tumorais influenciaram de forma independente a sobrevida tais como tamanho tumoral no serviço de saúde público, e comprometimento linfonodal em ambos os serviços de saúde – fatores estes relacionados ao estágio mais avançado da doença, achados semelhantes aos observados por Fayaz et.al. (2019) (SALAH et al., 2019) em seu estudo de sobrevida em 10 anos de pacientes com tumores triplo negativos, onde o estadiamento e a invasão linfovascular foram os fatores prognósticos mais relevantes para a menor sobrevida.

Em relação à abordagem terapêutica, a radioterapia esteve associada a melhor sobrevida em cinco e dez anos entre as mulheres que tiveram acesso a esse tratamento apenas no serviço de saúde público. Esse resultado está em consonância com o encontrado em estudo realizado no oeste da região amazônica, no qual a associação de cirurgia e radioterapia esteve associada a menor risco de óbito (FUJIMOTO; KOIFMAN; DA SILVA, 2019). A distribuição da oferta de radioterapia na rede de assistência oncológica e os deslocamentos necessários para a chegada ao local do tratamento podem explicar parte das dificuldades relacionadas ao acesso a esse tratamento no Brasil (DE OLIVEIRA et al., 2011a). A radioterapia necessita de uma complexa infraestrutura de equipamentos, instalações físicas e recursos humanos altamente capacitados para que seja ofertada de forma adequada à população, condições que, em conjunto, limitam sua distribuição e oferta na rede do SUS. Além disso, como o tratamento é realizado em diversas sessões, a distância entre o serviço e o usuário, a disponibilidade de meios de transporte para ter acesso ao serviço, e o tempo e os custos envolvidos nos deslocamentos até o centro de tratamento podem dificultar a realização da radioterapia (DE OLIVEIRA et al., 2011a).

Deve-se considerar ainda que os efeitos benéficos do uso da radioterapia podem ser mais evidentes nos casos mais avançados da doença, o que também contribui para explicar a redução no risco de óbito observada no serviço de saúde público, no qual o percentual de doença avançada foi maior. A utilização de radioterapia após cirurgia conservadora reduz a

taxa de recorrência locorregional e o risco de morte por câncer de mama, segundo meta-análise de 2011 realizada pelo Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), que incluiu mais de 10.000 mulheres, com linfonodos patologicamente negativos ou positivos (EBCTCG, 2011). De acordo com esse estudo, em 10 anos de seguimento a radioterapia oferece uma redução de 15,7% no risco da primeira recorrência, seja ela locorregional ou a distância, e entre as mulheres com invasão linfovascular contribuí com uma redução de 8.5% no risco de óbito pela doença ao final de 15 anos de seguimento (EBCTCG, 2011). Outros estudos reforçam o efeito benéfico da radioterapia, após mastectomia e quimioterapia adjuvante, mesmo entre os casos de alto risco com envolvimento linfonodal, tumores grandes, margem cirúrgica comprometida ou, ainda, na presença da combinação de fatores de risco como idade  $\leq 50$  anos, tumor triplo-negativo, alto grau tumoral e invasão linfovascular (OVERGAARD et al., 1997; RECHT et al., 2016).

Apesar de o estudo exibir limitações inerentes à utilização de dados secundários e decorrentes das perdas de seguimento que usualmente ocorrem em estudos de coorte, as diversas estratégias adotadas para resgatar as informações no seguimento contribuíram para minimizar o impacto decorrente destas perdas, assim como possibilitaram recuperar algumas informações socioeconômicas selecionadas através do contato telefônico efetuado para todos os casos. Além disso, mesmo diante das dificuldades para avaliar as indicações terapêuticas em função da escassez de informações disponíveis, durante as análises foram considerados os principais fatores preditivos que poderiam influenciar a utilização destas terapêuticas. Em contrapartida, os resultados apresentados destacam a importância das informações produzidas pelos serviços de saúde, que tornam possíveis a identificação dos desafios a serem enfrentados, em particular no serviço de saúde público – responsável pela assistência oncológica para a maioria da população brasileira (DE OLIVEIRA et al., 2011a), assim como



produz conteúdo relevante para fundamentar as práticas de controle doença e de aprimoramento na qualidade do serviço prestado.

Assim como Brito e colaboradores (2009) e Balabram e colaboradores (2013), grande parte das diferenças encontradas na sobrevida segundo a natureza do serviço de saúde utilizado são explicadas pela diferença no estágio da doença no momento em que as mulheres chegaram ao serviço de saúde. Com a instituição da Política Nacional de Controle do Câncer no Brasil (BRASIL, 2005), em 2005, e com a sua posterior inserção no plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (BRASIL, 2011), foi observada uma expansão do acesso à mamografia para a faixa etária de 50 a 69 anos. Outro importante avanço observado foi a aprovação da Lei 13.896 no Brasil, que estabeleceu o prazo de 30 dias para a realização da confirmação diagnóstica e de 60 para início do tratamento (BRASIL, 2019a). No presente estudo, foram observados altos percentuais de mulheres que iniciaram o tratamento em até 30 dias (acima de 80%) para ambos os serviços de saúde, indicando que o acesso ao tratamento, a partir da confirmação diagnóstica, ocorre de forma oportuna em ambas as situações. Entretanto, os impasses encontrados na estruturação da rede assistencial oncológica do SUS e a limitação nos investimentos no setor permanecem comprometendo o acesso a confirmação diagnóstica e ao tratamento precoce da doença. Estes provavelmente são os maiores desafios para viabilização de uma política de controle do câncer no Brasil que garanta equidade de acesso à informação, ao rastreamento, ao diagnóstico e à abordagem terapêutica.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, A. **Caderno de informação da saúde suplementar: beneficiários, operadoras e planos.** Rio de Janeiro: ANS, 2019.

ALLEMANI, C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **Lancet**, v. 391, p. 1023–75, 2018.

ARNOLD, M. et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995-2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. **Lancet Oncol**, v. 20, p. 1493–505, 2019.

AYALA, A. L. AURENT. M. Sobrevida de mulheres com câncer de mama, de uma cidade no sul do Brasil. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 65, n. 4, p. 566–570, 2012.

AYALA, A. L. M. et al. Sobrevida em 10 anos em mulheres com câncer de mama: coorte história de 2000-2014. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 1537–1550, 2019.

AZEVEDO E SILVA, G. et al. Acesso à detecção precoce do câncer de mama no Sistema Único de Saúde: uma análise a partir dos dados do Sistema de Informações em Saúde. **Cad. Saúde Pública**, v. 30, n. 7, p. 1537–1550, 2014.

BALABRAM, D.; TURRA, C. M.; GOBBI, H. Survival of patients with operable breast cancer (Stages I-III) at a Brazilian public hospital-a closer look into cause-specific mortality. **BMC Cancer**, v. 13, n. 434, 2013.

BOSCOE, F. P. et al. The relationship between cancer incidence, stage and poverty in the United States. **International Journal of Cancer**, v. 139, n. 3, p. 607–612, 2016.

BRASIL, Cadastro Nacional de Falecidos. **Cadastro Nacional de Falecidos – CNF**. Disponível em: <https://www.falecidosnobrasil.org.br/>. Acesso em: 1 mar. 2017a.

BRASIL, Câmara dos Deputados. **Lei nº13.896, de 30 de outubro de 2019**. Dispõe sobre o acréscimo do §3º na Lei 12.732, instituindo que os exames relacionados ao diagnóstico de neoplasia maligna sejam realizados no prazo máximo de trinta dias. Disponível em:

<[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2019/lei/113896.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/lei/113896.htm)>. 2019b

BRASIL, Instituto Nacional do Câncer. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria no 2.439/GM de 8 de dezembro de 2005**. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: promoção, prevenção, diagnóstico, reabilitação e cuidados paliativos, a ser implantada em todas as Unidades Federadas, respeitadas as competências das três. Brasil: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2005.

BRASIL, M. S. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil -2011 a 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL, M. S. **Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014**. Redefine os critérios e parâmetros os estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2014.

BRASIL, M. S. **População residente - Estimativas para o TCU - Minas Gerais**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poptmg.def>>. Acesso em: 31 mar. 2020.

BRASIL, Receita Federal. **Situação cadastral do Cadastro de Pessoas Físicas**. Disponível em:

<<https://servicos.receita.fazenda.gov.br/Servicos/CPF/ConsultaSituacao/ConsultaPublica.asp>> . Acesso em: 1 mar. 2017b.

BRAY, F. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, p. 394–424, 12 set. 2018.

BRITO, C.; PORTELA, M. C.; DE VASCONCELLOS, M. T. L. Sobrevida de mulheres

tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. **Revista de Saude Publica**, v. 43, n. 3, p. 481–489, maio 2009.

CABRAL, A. L. L. V. et al. Vulnerabilidade social e câncer de mama: diferenciais no intervalo entre o diagnóstico e o tratamento em mulheres de diferentes perfis sociodemográficos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 2, p. 613–622, 2019.

DE MORAES, A. B. et al. 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 Saude Publica**, v. 22, n. 10, p. 2219–2228, 2006.

DE OLIVEIRA, E. X. G. et al. Acesso à assistência oncológica: Mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e dos atendimentos ambulatoriais. o caso do cancer de mama. **Cadernos de Saude Publica**, v. 27, n. 2, p. 317–326, 2011a.

DE OLIVEIRA, E. X. G. et al. Condicionantes socioeconômicos e geográficos do acesso à mamografia no Brasil, 2003-2008. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 16, n. 9, p. 3649–3664, 2011b.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP , EBCTCG. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. **Lancet**, v. 378, 2011.

EDWARDS, B. K. et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. **Cancer**, v. 120, n. 9, p. 1290–1314, 2014.

FAYER, V. A. et al. Sobrevida de dez anos e fatores prognósticos para o câncer de mama na região Sudeste do Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 4, p. 766–778, 2016.

FUJIMOTO, R. H. P.; KOIFMAN, R. J.; DA SILVA, I. F. Sobrevida do câncer de mama e fatores preditivos: um estudo de base hospitalar do oeste amazônico, Brasil. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 24, n. 1, p. 261–273, 2019.

GIOVANELLA, L. et al. Sistema universal de saúde e cobertura universal: desvendando pressupostos e estratégias. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 23, n. 6, p. 1763–1776, 2018.

GONÇALVES, H. et al. Survival Study of Triple-Negative and Non–Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort. **Clinical Medicine Insights: Oncology**, v. 12, 2018.

GOSS, P. E. et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. **Lancet Oncology**. v.14, p.391-436.

GUERRA, M. R. et al. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 25, n. 11, p. 2455–2466, 2009.

GUERRA, M. R. et al. Sobrevida por câncer de mama e iniquidade em saúde. **Cadernos de Saude Publica**, v. 31, n. 8, p. 1673–1684, 2015.

LIEDKE, P. E. et al. Outcomes of Breast Cancer in Brazil Related to Health Care Coverage: A Retrospective Cohort Study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 23, n. 1, p. 126–33, 2014.

MALACHIAS, I.; LELES, F. A. G.; PINTO, M. A. S. **Plano Diretor de Regionalização da Saúde de Minas Gerais**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2010.

MARCHI, A. A.; GURGEL, M. S. C. Adesão ao rastreamento mamográfico oportunístico em serviços de saúde públicos e privados. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 32, n. 4, p. 191–197, 2010.

MENDONÇA, G. A. E S.; SILVA, A. M. DA; 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. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1232–1239, 2004.

NOGUEIRA, M. C. et al. Racial disparity in 10-year breast cancer survival: A mediation analysis using potential responses approach. **Cadernos de Saude Publica**, v. 34, n. 9, 2018.

OVERGAARD, M. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 14, p. 949–955, 1997.

QIN YU, X. Socioeconomic disparities in breast cancer survival: relation to stage at diagnosis, treatment and race. **BMC Cancer**, v. 9, n. 364, 2009.

RECHT, A. et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. **Ann Surg Oncol.**, v. 6, p. e219–e234, 2016.

REZENDE, M. C. R. et al. Causas do retardo na confirmação diagnóstica de lesões mamárias em mulheres atendidas em um centro de referência do Sistema Único de Saúde no Rio de Janeiro. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 31, n. 2, p. 75–81, 2009.

SALAH, F. et al. Triple Negative Breast Cancer: 10-Year Survival Update of The Applied Treatment Strategy in Kuwait. **Gulf J Oncolog**, v. 1, n. 29, p. 53–59, 2019.

SANT, M. et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. **International Journal of Cancer**, v. 106, n. 3, p. 416–422, 2003.

SCHNEIDER, I. J. C.; D’ORSI, E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 25, n. 6, p. 1285–1296, 2009.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 1, p. 7–34, 2019.

SOERJOMATARAM, I. et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, v. 107, p. 309–330, 2008.

TERESA BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.; FAERSTEIN, E.; DO ROSÁRIO LATORRE, M. Técnicas de análise de sobrevivência. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 579–594, 2002.

TRAVASSOS, C.; WILLIAMS, D. R. O conceito e mensuração de raça em relação à saúde pública no Brasil e nos Estados Unidos. **Cad. Saúde Pública**, v. 20, n. 3, p. 660–678, 2004.

UNGER-SALDAÑA, K. et al. Health system delay and its effect on clinical stage of breast cancer: Multicenter study. **Cancer**, v. 121, n. 13, p. 2198–2206, 2015.

ZAHND, W. E. et al. Breast cancer staging by subtype in the Lower Mississippi Delta region States. **Cancer Epidemiology**, v. 63, n. 2019, p. 101624, 2019.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entre as neoplasias malignas que acometem as mulheres, o câncer de mama destaca-se por sua elevada morbimortalidade nos diversos países do mundo (BRAY et al., 2018), incluindo o Brasil (BRASIL, 2019b). Embora a incidência do câncer de mama permaneça alta nos países de renda alta, estes já observam tendência de redução na mortalidade, enquanto os países de renda média e baixa apresentam aumento da incidência com mortalidade pela doença ainda elevada (BRAY et al., 2018). A combinação do rastreamento populacional com avanços no tratamento do câncer de mama tem sido apontada como importante fator para a redução da mortalidade e consequente ampliação do número de sobreviventes nos países de renda alta (GOSS et al., 2013), o que reforça o entendimento de que as diferenças existentes na disponibilidade e no acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento da doença contribuem para justificar a disparidade observada entre as regiões (GOSS et al., 2013; UNGER-SALDAÑA et al., 2015).

O presente estudo avaliou a sobrevida por câncer de mama em cinco e dez anos, segundo o tipo de assistência em saúde (pública vs. privada), em centro de referência da Zona da Mata Mineira, Brasil.

A sobrevida global de cinco e dez anos foi maior no serviço privado de saúde. O principal fator associado de forma independente ao pior prognóstico foi a presença de comprometimento de linfonodos em ambos os serviços de saúde e o tamanho de tumor >2cm apenas no serviço público de saúde. Já as abordagens terapêuticas de radioterapia (no serviço de saúde público) e hormonioterapia (no serviço de saúde privado) associaram-se ao melhor prognóstico.



Grande parte das diferenças encontradas entre os serviços de saúde podem ser explicadas pela diferença no estágio da doença no momento do diagnóstico, indicando desigualdades no acesso à detecção precoce do câncer de mama.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AALDERS, K. C. et al. Contemporary locoregional recurrence rates in young patients with early-stage breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 18, p. 2107–2114, 20 jun. 2016.
- ABD EL-REHIM, D. M. et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. **Journal of Pathology**, v. 203, n. 2, p. 661–671, jun. 2004.
- ABDEL-WAHAB, M. et al. The importance of postoperative radiation therapy in multimodality management of locally advanced breast cancer: A phase II trial of neoadjuvant MVAC, surgery, and radiation. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 40, n. 4, p. 875–880, 1 mar. 1998.
- AGARWAL, S. et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. **JAMA Surgery**, v. 149, n. 3, p. 267–274, mar. 2014.
- AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, A. **Projeto OncoRede**. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/gestao-em-saude/projeto-oncorede>>. Acesso em: 3 jan. 2020.
- AJCC, A. J. C. ONCANCER. **What is Cancer Staging?** Disponível em: <<https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>>. Acesso em: 20 maio. 2020.
- ALBAIN, K. S. et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. **The Lancet Oncology**, v. 11, n. 1, p. 55–65, 1 jan. 2010.
- ALLEMANI, C. et al. Breast cancer survival in the US and Europe: A CONCORD high-resolution study. **International Journal of Cancer**, v. 132, n. 5, p. 1170–1181, 1 mar. 2013.

AMERICAN CANCER SOCIETY, ACS. **Global burden of cancer in women**. Darmstadt, Germany: ACS, 2017.

AMERICAN SOCIETY OF BREAST SURGEONS, A. **Consensus statement for accelerated partial breast irradiation**. Disponível em: <[www.breastsurgeons.org](http://www.breastsurgeons.org)>. Acesso em: 16 mar. 2020.

ANDERS, C. K. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 20, p. 3324–3330, 2008.

ANDERSON, B. O. et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. **Cancer**, v. 113, n. 8 Suppl, p. 2221–43, 2008. DOI: 10.1002/cncr.23844.

ANDERSSON, Y. et al. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 17, p. 2868–2873, 10 jun. 2010.

ANDRULIS, I. L. et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 16, n. 4, p. 1340–1349, 21 set. 1998.

ARTHUR, D. W. et al. Accelerated partial breast irradiation: An updated report from the American Brachytherapy Society. **Brachytherapy**, v. 2, n. 2, p. 124–130, 2003.

BALABRAM, D.; TURRA, C. M.; GOBBI, H. Survival of patients with operable breast cancer (Stages I-III) at a Brazilian public hospital-a closer look into cause-specific mortality. **BMC Cancer**, v. 13, n. 434, 2013.

BALABRAM, D.; TURRA, C. M.; GOBBI, H. Associação entre idade e sobrevida em uma

coorte de pacientes brasileiras com câncer de mama operável. **Cadernos de Saude Publica**, v. 31, n. 8, p. 1732–1742, 2015.

BARRIO, A. et al. Microscopic extracapsular extension in sentinel lymph nodes does not mandate axillary dissection in Z0011-eligible patients. **Cancer Research**, v. 79, n. 4 Supplement, p. PD8-01-PD8-01, 2019.

BARTELINK, H. et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 1, p. 47–56, 2015.

BARTLETT, J. M. S. et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: A prospectively powered pathology study in the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 12, p. 1531–1538, 20 abr. 2011.

BARTON, M. B.; HARRIS, R.; FLETCHER, S. W. The Rational Clinical Examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: Should it be done? How? **Journal of the American Medical Association**, v. 282, n. 13, p. 1270–1280, 1999.

BASTIAANNET, E. et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: Stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 124, n. 3, p. 801–807, 2010.

BLEICHER, R. J. et al. Treatment delays from transfers of care and their impact on breast cancer quality measures. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 173, n. 3, p. 603–617, 2019. DOI: 10.1007/s10549-018-5046-x

BLICHERT-TOFT, M. et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-Year follow-up of the Danish randomized DBCG-

82TM protocol. **Acta Oncologica**, v. 47, n. 4, p. 672–681, 2008.

BLUM, J. L. et al. Anthracyclines in early breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 23, p. 2647–2655, 2017.

BOLLA, M. et al. Estimation of epidermal growth factor receptor in 177 breast cancers: Correlation with prognostic factors. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 16, n. 2, p. 97–102, set. 1990.

BRASIL, INCA. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva, 2015. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro\\_deteccao\\_precoce\\_final.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf).

BRASIL, INCA. **Atlas On-line de Mortalidade**. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em: 17 set. 2019.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014**. Redefine os critérios e parâmetros os estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia. [s.l: s.n.].

BRASIL, MS. **Portaria no 2.439/GM, de 8 de dezembro de 2005**. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: promoção, prevenção, diagnóstico, reabilitação e cuidados paliativos, a ser implantada em todas as Unidades Federadas, respeitadas as competências das três. 2005. Brasília (DF), Brasil: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2005.

BRAY, F. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, p. 394–424, 12 set. 2018.

BRITO, C.; PORTELA, M. C.; DE VASCONCELLOS, M. T. L. Sobrevida de mulheres

tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. **Revista de Saude Publica**, v. 43, n. 3, p. 481–489, 2009.

BUCHHOLZ, T. A. et al. Predictors of Local-Regional Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy and Mastectomy Without Radiation. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 1, p. 17–23, 2002.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M. DO R. Técnicas de análise de sobrevivência. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 579–594, 2002.

CAMERON, D. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1195–1205, 25 mar. 2017.

CANADIAN ASSOCIATION OF RADIATION ONCOLOGISTS, C. The Palpable Breast Lump: Information and Recommendations to Assist Decision-Making When a Breast Lump Is Detected. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncol. **CMAJ**, v. 158, n. Suppl3, p. 3–8, 1998.

CARDOSO, F. et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 8, p. 717–729, 25 ago. 2016.

CAREY, L. A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. **Journal of the American Medical Association**, v. 295, n. 21, p. 2492–2502, 7 jun. 2006.

CARTER, C.; ALLEN, C.; HENSON, D. Relation of Tumor Size, Lymph Node Status, and Survival in 24,740 Breast Cancer Cases. **Cancer**, v. 63, n. 1, 1989.

CHANDRA, R. A. et al. Radiation therapy risk factors for development of lymphedema in

patients treated with regional lymph node irradiation for breast cancer. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 91, n. 4, p. 760–764, 15 mar. 2015.

CHEANG, M. et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. **J Natl Cancer Inst.**, v. 101, n. 10, p. 736–50, 2009.

CHEANG, M. C. U. et al. Defining Breast Cancer Intrinsic Subtypes by Quantitative Receptor Expression. **The Oncologist**, v. 20, n. 5, p. 474–482, maio 2015.

CHIA, S. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 35, p. 5697–5704, 10 dez. 2008.

CHU, K. et al. Frequency Distributions of Breast Cancer Characteristics Classified by Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Status for Eight racial/ethnic Groups. **Cancer**, v. 92, n. 1, 2001.

CLARK, G. M. et al. Progesterone Receptors as a Prognostic Factor in Stage II Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 309, n. 22, p. 1343–1347, 1 dez. 1983.

CLARKE, M. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. **Lancet**, v. 366, n. 9503, p. 2087–2106, 17 dez. 2005.

COLLEONI, M. et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: Results from the international breast cancer study group trials I to V. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 9, p. 927–935, 20 mar. 2016.

COLZANI, E. et al. Prognosis of patients with breast cancer: Causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 30, p. 4014–4021, 20 out. 2011.

CORTAZAR, P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. **The Lancet**, v. 384, n. 9938, p. 164–172, 12 jul. 2014.

DARBY, S. et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. **The Lancet**, v. 378, n. 9804, p. 1707–1716, 1 nov. 2011.

DAVIES, C. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. **The Lancet**, v. 381, n. 9869, p. 805–816, 9 mar. 2013.

DAWOOD, S et al.. International Expert Panel on Inflammatory Breast Cancer: Consensus Statement for Standardized Diagnosis and Treatment. **Ann Oncol.** , v. 22, n. 3, p. 515–523, 2011.

DE ANGELIS, R. et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EURO CARE-5 - A population-based study. **Lancet Oncol**, v. 15, n. 1, p. 23–34, 1 jan. 2014.

DE AZAMBUJA, E. et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: A meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. **British Journal of Cancer**, v. 96, n. 10, p. 1504–1513, 21 maio 2007.

DE BOER, M. et al. Breast Cancer Prognosis and Occult Lymph Node Metastases, Isolated Tumor Cells, and Micrometastases. **J Natl Cancer Inst.**, v. 102, n. 6, p. 410–425, 2010.

DE FREITAS R JR, C. M. S. S. N. M. M. E. Accuracy of Ultrasound and Clinical Examination in the Diagnosis of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer. **Eur J Surg Oncol.**, v. 17, n. 3, p. 240–4, 1991.

DE OLIVEIRA, E. X. G. et al. Acesso à assistência oncológica: Mapeamento dos fluxos



origem-destino das internações e dos atendimentos ambulatoriais. o caso do cancer de mama.

**Cadernos de Saude Publica**, v. 27, n. 2, p. 317–326, 2011.

DENKERT, C. et al. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. **The Lancet**, v. 389, n. 10087, p. 2430–2442, 2017.

DIECI, M. V. et al. Rare Breast Cancer Subtypes: Histological, Molecular, and Clinical Peculiarities. **The Oncologist**, v. 19, n. 8, p. 805–813, 2014.

DIZON DS, TEJADA-BERGES T, STEINHOFF MM, ET AL. Breast Cancer. In: BARAKAT, M MARKMAN, M. R. . **Principles and Practice of Gynecologic Oncology**. 5th. ed. Baltimore: Lippincott, Williams, & Wilkins, 2009. p. 910.

DONKER, M. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 12, p. 1303–1310, 2014.

DUFFY, M. J et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer*, v.75, p. 284-298, 2017.

EAKER, S. et al. Differences in management of older women influence breast cancer survival: Results from a population-based database in Sweden. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 3, p. 321–328, mar. 2006.

EARL, H. M. et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 15\_suppl, p. 506–506, 2018.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP . Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen:

Patient-level meta-analysis of randomised trials. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 771–784, 2011.

EBCTCG et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. **The Lancet**, v. 379, n. 9814, p. 432–444, 2012.

EBCTCG et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. **The Lancet**, v. 386, n. 10001, p. 1341–1352, 2015.

EJLERTSEN, B. et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 101, n. 10, p. 729–35, 2009.

ELLEGE, R. M. et al. Prognostic significance of p53 gene alterations in node-negative breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 26, n. 3, p. 225–235, 1993.

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, n. 5, p. 403–410, 1991.

ESPINA, C.; MCKENZIE, F.; DOS-SANTOS-SILVA, I. Delayed presentation and diagnosis of breast cancer in African women: a systematic review. **Annals of Epidemiology**, v. 27, n. 10, p. 659–671.e7, 2017.

FALETTE, N. et al. Prognostic value of P53 gene mutations in a large series of node-negative breast cancer patients. . **Cancer Res.**, v. 58, n. 7, p. 1451–5, 1998.

FAN, C. et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 6, p. 560–569, 10 ago. 2006.

FEIGELSON, H. S. et al. Factors associated with the frequency of initial total mastectomy:

Results of a multi-institutional study. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 216, n. 5, p. 966–975, maio 2013.

FERRERO-POÛS, M. et al. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. **Clin Cancer Res.**, v. 6, n. 12, p. 4745–54, 15 dez. 2000.

FERRERO-POÛS, M. et al. Comparison of Enzyme Immunoassay and Immunohistochemical Measurements of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer Patients. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology**, v. 9, n. 3, p. 267–275, set. 2001.

FISHER, B. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 16, p. 1233–1241, 17 out. 2002.

FISHER, B.; SLACK, N.; BROSS, I. Cancer of the Breast: Size of Neoplasm and Prognosis. **Cancer**, v. 24, n. 5, 1969.

FOULKES, W. D. et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 117, n. 1, p. 199–204, set. 2009.

FRANCIS, P. A. et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 2, p. 122–137, 12 jul. 2018.

FREDHOLM, H. et al. Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment. **PLoS ONE**, v. 4, n. 11, p. e7695, 11 nov. 2009.

GALIMBERTI, V. et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 4, p. 297–305, 2013.

GALIMBERTI, V. et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with

breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 10, p. 1385–1393, 1 2018.

GASPARINI, G.; POZZA, F.; HARRIS, A. Evaluating the Potential Usefulness of New Prognostic and Predictive Indicators in Node-Negative Breast Cancer Patients. **J Natl Cancer Inst**, v. 85, n. 19, p. 1605, 1993.

GIERACH, G. et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. **J Natl Cancer Inst.** , v. 104, n. 16, p. 1218–27, 2012.

GIULIANO, A. E. et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American college of surgeons oncology group z0011 randomized trial. **Annals of Surgery**, v. 252, n. 3, p. 426–432, 2010.

GIULIANO, A. E. et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 318, n. 10, p. 918–926, 12 set. 2017.

GLUZ, O. et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 20, p. 2341–2349, 2016.

GOSS, P. E. et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 3, p. 209–219, 21 jul. 2016.

GRAY, R. G. et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 18\_suppl, p. 5–5, 2013.

GUERRA, M. R. et al. Sobrevida por câncer de mama e iniquidade em saúde. **Cadernos de Saude Publica**, v. 31, n. 8, p. 1673–1684, 1 ago. 2015.

GUIU S, M. S. A. F. ET AL. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. **Ann Oncol.** 2012;23(12):2997-3006. , v. 23, n. 12, p. 2997–3006, 2012.

GUSTERSON, B. A. et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 10, n. 7, p. 1049–1056, 1992.

HAMMOND, M. et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. **J Oncol Pract.**, v. 6, n. 4, p. 195–7, 2010.

HARRIS, L. et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer *Journal of Clinical Oncology*. **J Clin Oncol** , 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17954709/>>. Acesso em: 1 jul. 2020

HARRIS, L. N. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of clinical Oncology clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 10, p. 1134–1150, 2016.

HARTMANN-JOHNSEN, O. J. et al. Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. **Annals of Surgical Oncology**, v. 22, n. 12, p. 3836–3845, 2015.

HARTMANN, L. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. **J Natl Cancer Inst.**, v. 93, n. 21, p. 1633–7, 2001.

HARVEY, J. A. et al. Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: Evaluation of 375 lesions in 320 women. **American Journal of Roentgenology**, v. 193, n. 6, p. 1723–1730, dez. 2009.

HARVEY, J. M. et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 5, p. 1474–1481, 1999.

HAYES, D. F.; TROCK, B.; HARRIS, A. L. **Assessing the clinical impact of prognostic factors: When is “statistically significant” clinically useful?** **Breast Cancer Research and Treatment** Breast Cancer Res Treat, , 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10066089/>>. Acesso em: 29 jun. 2020

HU, Z. et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. **BMC Genomics**, v. 7, 27 abr. 2006.

HUANG, E. H. et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 23, p. 4639–4647, 2004.

HUANG, E. H. et al. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 62, n. 2, p. 351–357, 1 jun. 2005.

HUGHES, K. S. et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age

70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 19, p. 2382–2387, 1 jul. 2013.

HUO, D. et al. Use of Postmastectomy Radiotherapy and Survival Rates for Breast Cancer Patients with T1–T2 and One to Three Positive Lymph Nodes. **Annals of Surgical Oncology**, v. 22, n. 13, p. 4295–4304, 1 dez. 2015.

HWANG, E. S. et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: The effect of age and hormone receptor status. **Cancer**, v. 119, n. 7, p. 1402–1411, 1 abr. 2013.

INCA, I. N. DE C. J. DE A. G. DA S. **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INSA, A. et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: Analysis of 439 patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 56, n. 1, p. 67–78, 1999.

JACOBSON, G. et al. Randomized trial of pentoxifylline and vitamin e vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 85, n. 3, p. 604–608, 1 mar. 2013.

JAGSI, R. et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 32, p. 3600–3606, 10 nov. 2014.

JOENSUU, H. et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. **Journal of the American Medical Association**, v. 292, n. 9, p. 1064–1073, 1 set. 2004.

JOENSUU, H. et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for

Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 8, p. 809–820, 23 fev. 2006.

KEENAN, T. et al. Comparison of the genomic landscape between primary breast cancer in African American versus white women and the association of racial differences with tumor recurrence. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 31, p. 3621–3627, 1 nov. 2015.

KESSON, E. M. et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: Retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. **BMJ (Online)**, v. 344, n. 7856, 12 maio 2012.

KILLELEA, B. K. et al. Racial differences in the use and outcome of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Results From the National Cancer Data Base. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 36, p. 4267–4275, 20 dez. 2015.

KISSIN, M. W. et al. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. **British Journal of Surgery**, v. 73, n. 7, p. 580–584, 1986.

KNOOP, A. S. et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 14, p. 3376–3384, 15 jul. 2001.

KOBOLDT, D. C. et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, v. 490, n. 7418, p. 61–70, 4 out. 2012.

KOSCIELNY, S. et al. Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. **British Journal of Cancer**, v. 49, n. 6, p. 709–715, 1984.

KROP, I. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 24, p. 2838–2847,



2017.

KUNKLER, I. H. et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomised controlled trial. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 3, p. 266–273, 1 mar. 2015.

LAGIOU, P.; ADAMI, J.; TRICHOPOULOS, D. Measures and Estimates of Cancer Burden. In: **Textbook of Cancer Epidemiology**. New York: Oxford University Press, 2008. p. 34–59.

LANNG, C. et al. Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 33, n. 3, p. 281–284, abr. 2007.

LEHMANN, B. D. et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: Implications for neoadjuvant chemotherapy selection. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, 1 jun. 2016.

LI, C. I.; URIBE, D. J.; DALING, J. R. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 93, n. 9, p. 1046–1052, 31 out. 2005.

LITIÈRE, S. et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 4, p. 412–419, abr. 2012.

LIU, J. et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically nodepositive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: An analysis from the NCDB. **Oncotarget**, v. 7, n. 17, p. 24848–24859, 26 abr. 2016.

LOI, S. et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 10, p. 1239–1246, 1 abr. 2007.

LUPORSI, E. et al. Ki-67: Level of evidence and methodological considerations for its role in

the clinical management of breast cancer: Analytical and critical review *Breast Cancer Research and Treatment*. **Breast Cancer Res Treat**, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22048814/>>. Acesso em: 1 jul. 2020

LYNCH, S. P. et al. Multifocality and Multicentricity in Breast Cancer and Survival Outcomes. **Ann Oncol** . , v. 23, n. 12, p. 3063–9, 2012.

MACHADO, K. K. et al. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 5, p. 514–516, 2010.

MACURA, K. et al. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. **Radiographics**, v. 26, n. 6, p. 1719, 2006.

MALTA, D. C. et al. Cobertura de planos de saúde na população brasileira, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 22, n. 1, p. 179–190, 1 jan. 2017.

MAMOUNAS, E. P. et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project B-18 and B-27. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 32, p. 3960–3966, 10 nov. 2012.

MAMTANI, A. et al. Axillary micrometastases and isolated tumor cells are not an indication for post-mastectomy radiotherapy in stage 1 and 2 breast cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 24, n. 8, p. 2182–2188, 1 ago. 2017.

MARTIN, M. et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 12, p. 1688–1700, 2017.

- MASUDA, N. et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 22, p. 2147–2159, 2017.
- MATRO, J. M. et al. Inflammatory breast cancer management in the National Comprehensive Cancer Network: The disease, recurrence pattern, and outcome. **Clinical Breast Cancer**, v. 15, n. 1, p. 1–7, 2015.
- MCGALE, P. et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. **The Lancet**, v. 383, n. 9935, p. 2127–2135, 2014.
- MCGUIRE, S. E. et al. Postmastectomy Radiation Improves the Outcome of Patients With Locally Advanced Breast Cancer Who Achieve a Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 68, n. 4, p. 1004–1009, 2007.
- MENDEZ, L. C. et al. Cancer Deaths due to Lack of Universal Access to Radiotherapy in the Brazilian Public Health System. **Clinical Oncology**, v. 30, n. 1, p. e29–e36, 2018.
- MERIC, F. et al. Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. **Annals of Surgical Oncology**, v. 9, n. 6, p. 543–549, 2002.
- MORROW, M. The Evaluation of Common Breast Problems. **Am Fam Physician**, v. 61, n. 8, p. 2371–8, 2000.
- MORROW, M. Physical examination of the breast. In: HARRIS JR, LIPPMAN ME, MORROW M, O. C. (Ed.). . **Diseases of the Breast**. 5th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. p. 25.
- MYERS, R. E. et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: A practice guideline. **CMAJ**, v. 164, n. 10, p. 1439–1444, 2001.

NATIONAL CANCER INSTITUTE, NCI. **Measures of Cancer Survival**. Disponível em:  
<<https://surveillance.cancer.gov/survival/measures.html>>.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, NCCN. **National Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3. 2018**. Disponível em:  
<[https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)>. Acesso em: 30 set. 2020.

NEWMAN, L. A. Epidemiology of Locally Advanced Breast Cancer. **Seminars in Radiation Oncology**, v. 19, n. 4, p. 195–203, 2009.

NIELSEN, H. M. et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 15, p. 2268–2275, 2006.

O'BRIEN, K. M. et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the carolina breast cancer study. **Clinical Cancer Research**, v. 16, n. 24, p. 6100–6110, 2010.

OLIVEIRA, M. et al. **Projeto Oncorede : a (re)organização da rede de atenção oncológica na saúde suplementar**. Rio de Janeiro: ANS, 2016.

OVERGAARD, M. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 14, p. 949–955, 1997.

OVERGAARD, M. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. **Lancet**, v. 353, n. 9165, p. 1641–1648, 1999.

PAGANI, O. et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast

Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 2, p. 107–118, 2014.

PAIM, J. et al. O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios. **Lancet**, v. 6736, n. 11, p. 11–31, 2011.

PAN, H. et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 19, p. 1836–1846, 2017.

PANADES, M. et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: A population-based survival analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 9, p. 1941–1950, 2005.

PARADA, R. et al. A política nacional de atenção oncológica e o papel da atenção básica na prevenção e controle do câncer. **Rev. APS**, p. 199–206, 2008.

PARTRIDGE, A. H. et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: Results from a Herceptin Adjuvant trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 21, p. 2692–2698, 2013.

PARTRIDGE, A. H. et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 34, n. 27, p. 3308–14, 2016.

PASSARELLI, M. N. et al. Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: Mortality from breast cancer and smoking-related diseases. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 12, p. 1315–1322, 2016.

PAWLOWSKI, V. et al. Prognostic value of the type I growth factor receptors in a large series of human primary breast cancers quantified with a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay. **Clin Cancer Res.**, v. 6, n. 11, p. 4217–25, 2000.

PEROU, C. M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, v. 406, n. 6797, p.

747–752, 2000.

PERREARD, L. et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. **Breast Cancer Research**, v. 8, n. 2, 2006.

PERTSCHUK, L. et al. Immunocytochemical Estrogen and Progesterone Receptor Assays in Breast Cancer With Monoclonal Antibodies. Histopathologic, Demographic, and Biochemical Correlations and Relationship to Endocrine Response and Survival. **Cancer**, v. 66, n. 8, 1990.

PESTALOZZI, B. C. et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: Combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 18, p. 3006–3014, 2008.

PICCART-GEBHART, M. J. et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 16, p. 1659–1672, 2005.

PIERCE, L. J. et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 23, n. 5, p. 949–960, 1992.

PIERCE, L. J. et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 19, p. 3360–3369, 2000.

PINDER, S. E. et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. **Histopathology**, v. 24, n. 1, p. 41–47, 1994.

PIVOT, X. et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): A randomised phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v.

14, n. 8, p. 741–748, 2013.

POLLEY, M. et al. An international Ki67 reproducibility study. **J Natl Cancer Inst.**, v. 105, n. 24, p. 1897–906, 2013.

POORTMANS, P. M. et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 4, p. 317–327, 2015.

PRAT, A. et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 12, n. 5, 2010.

PURDIE, C. A. et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: A population-based study. **British Journal of Cancer**, v. 110, n. 3, p. 565–572, 2014.

RAGAZ, J. et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. **J Natl Cancer Inst.**, v. 97, n. 2, p. 116–26, 2005.

RAKHA, E. A. et al. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 19, p. 3153–3158, 2008.

RAVAIOLI, A. et al. Staging of breast cancer: New recommended standard procedure. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 72, n. 1, p. 53–60, 2002.

REBBECK, T. R. et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE study group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 6, p. 1055–1062, 2004.

RECHT, A. et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. **Practical Radiation Oncology**, v. 6, n. 6, p. e219–e234, 2016.

RING, A. et al. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 24, p. 4540–4545, 2003.

RODRIGUES, D C N et al. Avaliação do desempenho dos centros de diagnóstico na classificação dos laudos mamográficos em rastreamento. **Radiologia Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 149–155, 2013.

ROMESTAING, P. et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. **Journal of Clinical Oncology**, v. 15, n. 3, p. 963–968, 1997.

ROMOND, E. H. et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 16, p. 1673–1684, 2005.

RUTGERS, E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023). **Cancer Research**, v. 79, n. 4 Supplement, p. GS4-01-GS4-01, 2019.

SCHETTINI, F. et al. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. **Cancer Treatment Reviews**, 1 mar. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32000054/>>. Acesso em: 9 jul. 2020

SCHOTT, A. F.; HAYES, D. F. **Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer**. **Journal of Clinical Oncology** J Clin Oncol, , 20 maio 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508810/>>. Acesso em: 9 jul. 2020

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE MINAS GERAOS, SES.



**Resolução da Secretaria Estadual de Saúde nº 3.259, de 18 de abril de 2012.**Belo

Horizonte:SES, 2012.

SHANLEY, S. et al. Late toxicity is not increased in BRCA1/BRCA2 mutation carriers undergoing breast radiotherapy in the United Kingdom. **Clinical Cancer Research**, v. 12, n. 23, p. 7025–7032, 1 dez. 2006.

SHARAN, S. K. et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking Brca2. **Nature**, v. 386, n. 6627, p. 804–810, 24 abr. 1997.

SHEN, Y. et al. Role of Detection Method in Predicting Breast Cancer Survival: Analysis of Randomized Screening Trials. **J Natl Cancer Inst** , v. 97, n. 16, p. 1195–203, 2005.

SICKLES, E. et al. ACR BI-RADS® Mammography. In: **ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System**. Reston, VA: American College of Radiology, 2013.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2017. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 1, p. 7–30, jan. 2017.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 1, p. 7–34, 8 jan. 2019.

SIKOV, W. et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: Outcomes from CALGB 40603 (Alliance). **Cancer Research**, v. 76, n. 4 Supplement, p. S2-5-S2-5, 15 fev. 2016.

SILBER, J. H. et al. Characteristics associated with differences in survival among black and white women with breast cancer. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 310, n. 4, p. 389–397, 2013.

SILVERSTEIN, M. J. et al. Image-Detected Breast Cancer: State-of-the-Art Diagnosis and

Treatment. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 209, n. 4, p. 504–520, 2009.

SLAMON, D. et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 14, p. 1273–1283, 6 out. 2011.

SMITH, B. D. et al. Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement From the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 74, n. 4, p. 987–1001, 15 jul. 2009.

SOERJOMATARAM, I. et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, v. 107, p. 309–330, 2008.

SOLÁ, M. et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: Final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. **Annals of Surgical Oncology**, v. 20, n. 1, p. 120–127, jan. 2013.

SØRLIE, T. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 19, p. 10869–10874, 11 set. 2001.

SØRLIE, T. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 14, p. 8418–8423, 8 jul. 2003.

SOTIRIOU, C. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 18, p. 10393–10398, 2 set. 2003.

SPARANO, J. A. et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 21, p. 2005–2014, 19 nov. 2015.

STAVROS, A. T. et al. Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between

benign and malignant lesions. **Radiology**, v. 196, n. 1, p. 123–134, 1995.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. **World Cancer Report 2014**. [s.l.] International Agency for Research on Cancer, 2014.

STOMPER, P. Breast imaging. In: DF, H. (Ed.). . **Atlas of Breast Cancer**. Philadelphia: Mosby, 2000. p. 54.

STRNAD, V. et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: A randomised, phase 3, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 387, n. 10015, p. 229–238, 16 jan. 2016.

STUART-HARRIS, R. et al. Proliferation markers and survival in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. **Breast**, v. 17, n. 4, p. 323–334, 2008.

SWISHER, S. K. et al. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. **Annals of Surgical Oncology**, v. 23, n. 3, p. 749–756, 1 mar. 2016.

TAGHIAN, A. G. et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: Results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 24, p. 3927–3932, 20 ago. 2006.

TANDON, A. K. et al. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 7, n. 8, p. 1120–1128, 1989.

TAYLOR, C. et al. Estimating the Risks of Breast cancer radiotherapy: Evidence from

modern radiation doses to the lungs and Heart and From previous randomized trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 15, p. 1641–1649, 2017.

TERANDO, A. M.; AGNESE, D. M.; HOLMES, D. R. Treatment and Prognosis of Rare Breast Cancers. **Annals of Surgical Oncology**, v. 22, n. 10, p. 3225–3229, 2015.

TESCHENDORFF, A. E. et al. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. **Genome Biology**, v. 8, n. 8, 2007.

THAKKAR, J. P.; MEHTA, D. G. A Review of an Unfavorable Subset of Breast Cancer: Estrogen Receptor Positive Progesterone Receptor Negative. **The Oncologist**, v. 16, n. 3, p. 276–285, 2011.

TOLANEY, S. M. et al. Seven-year (yr) follow-up of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 15\_suppl, p. 511–511, 2017.

TRUONG, P. T. et al. A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 58, n. 3, p. 797–804, 2004.

UNGER-SALDAÑA, K; INFANTE-CASTAÑEDA, C B. Breast cancer delay: A grounded model of help-seeking behaviour. **Social Science & Medicine**, v. 72, p. 1096–1104, 2011.

VAN DE WATER, W. et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 307, n. 6, p. 590–597, 2012.

VAN MAAREN, M. C. et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a

population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 8, p. 1158–1170, 2016.

VENKITARAMAN, A. R. **Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2** Cell Press, , 25 jan. 2002. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832208/>>. Acesso em: 1 jul. 2020

VERONESI, U. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 16, p. 1227–1232, 2002.

VIALE, G. et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. **Ann Oncol.** 2010 Feb;**21(2):245-54.** , v. 21, n. 2, p. 245–54, 2010.

VODUC, K. D. et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 10, p. 1684–1691, 1 abr. 2010.

VON MINCKWITZ, G. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 15, p. 1796–1804, 20 maio 2012.

VON MINCKWITZ, G. et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). **Cancer Research**, v. 76, n. 4 Supplement, p. S2-4-S2-4, 15 fev. 2016.

VON MINCKWITZ, G. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 2, p. 122–131, 13 jul. 2017.

VRIELING, C. et al. Prognostic factors for local control in breast cancer after long-term follow-up in the EORTC boost vs no boost trial: A randomized clinical trial. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 1, p. 42–48, 2017.

WAKS, A. G.; WINER, E. P. Breast Cancer Treatment. **JAMA**, v. 321, n. 3, p. 288–300, 2019.

WANG, J. et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: A prospective randomized controlled multi-center trial. **Radiotherapy and Oncology**, v. 100, n. 2, p. 200–204, 2011.

WANG, S. L. et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 3, p. 352–360, 2019.

WARREN, L. E. G. et al. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: A prospective cohort study. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 88, n. 3, p. 565–571, 2014.

WEAVER, D. L. et al. Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 5, p. 412–421, 2011.

WEISSENBACHER, T. M. et al. **Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: Is the tumor-node-metastasis classification justified?** **Breast Cancer Research and Treatment** Breast Cancer Res Treat, , jul. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20454925/>>. Acesso em: 30 jun. 2020

WENGER, C. R. et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 28, n. 1, p. 9–20, 1993.

WHELAN, T. J. et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. **New England**

**Journal of Medicine**, v. 373, n. 4, p. 307–316, 2015.

WHELAN, T. J. et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 394, n. 10215, p. 2165–2172, 14 dez. 2019.

WISHART, G. C. et al. Screen-detected vs symptomatic breast cancer: Is improved survival due to stage migration alone? **British Journal of Cancer**, v. 98, n. 11, p. 1741–1744, 3 jun. 2008.

WOLFF, A. C. et al. **American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer** **Journal of Clinical Oncology** Arch Pathol Lab Med, , 1 jan. 2007.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19548375/>>. Acesso em: 1 jul. 2020

WOLFF, A. C. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 31, p. 3997–4013, 1 nov. 2013.

WONG, S. M. et al. Growing use of contralateral prophylactic mastectomy despite no improvement in long-term survival for invasive breast cancer. **Annals of Surgery**, v. 265, n. 3, p. 581–589, 1 mar. 2017.

World Health Organization, WHO. **National Cancer Control Programmes - Policies and managerial guidelines**. 2. ed. Geneva: World Health Organization, 2002. Disponível em: <http://www.hdnnet.org>. Acesso em: 12 set. 2018.

WHO. **Early Detection**. Geneva: World Health Organization, 2007. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43743/9241547338\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43743/9241547338_eng.pdf?sequence=1). Acesso em: 22 set. 2019.

WHO. **Cancer control: a global snapshot in 2015**. Geneva: World Health Organization, 2016. Disponível em:

[http://www.who.int/cancer/Cancer\\_Control\\_Snapshot\\_in\\_2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/cancer/Cancer_Control_Snapshot_in_2015.pdf?ua=1). Acesso em: 12 set. 2018.

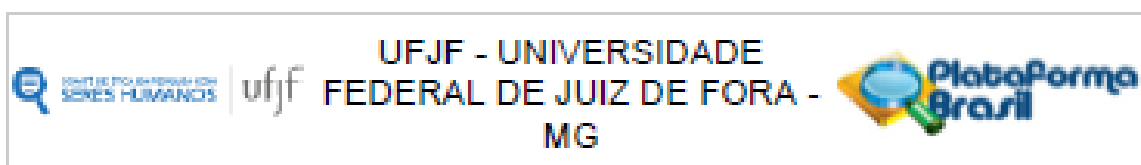
WHO. **WHO position paper on mammography screening**. Geneva: World Health Organization, 2014.

YIP, CH et al. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries. **Cancer**, v. 113, n. S8, p. 2244–2256, 2008.

YU, K. et al. Conservation of breast cancer molecular subtypes and transcriptional patterns of tumor progression across distinct ethnic populations. **Clinical Cancer Research**, v. 10, n. 16, p. 5508–5517, 2004.



## APÊNDICE 1 – PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UFJF



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Abordagem terapêutica e sobrevida em coorte de mulheres com câncer de mama, assistidas em centros de referência da Zona da Mata Mineira

**Pesquisador:** Maximiliano Ribeiro Guerra

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 04575712.4.0000.5147

**Instituição Proponente:** NATES - NÚCLEO DE ACESSORIA, TREINAMENTO E ESTUDOS EM SAÚDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.038.397

#### **Apresentação do Projeto:**

A população deste estudo será composta por uma coorte de base hospitalar formada por cerca de 2000 mulheres, com diagnóstico de câncer de mama invasivo efetuado entre os períodos de 1998 a 2005 e 2010 a 2017, que foram submetidas à terapêutica local e/ou sistêmica (neoadjuvante, adjuvante ou paliativa). Descrição da área de estudo: Juiz de Fora é uma cidade de médio porte com população estimada para 2012 de 525.225 habitantes, sendo 52,7% do sexo feminino (Ministério da Saúde, 2012). Tal município apresenta ampla infra-estrutura de assistência em oncologia, dispondo de serviços especializados, tanto no setor público, quanto no setor privado, e destacando-se como referência regional. Esta rede de assistência oncológica está representada por duas clínicas privadas e quatro hospitais, sendo um hospital filantrópico e três hospitais privados. O recrutamento das pacientes incluídas neste estudo será efetuado a partir de busca ativa nos arquivos

médicos dos serviços de oncologia que prestam atendimento em oncologia na cidade de Juiz de Fora/MG e região da Zona da Mata mineira. Apresentação do projeto esta clara, detalhada de forma objetiva, descreve as bases científicas que justificam o estudo, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, Item III.

**Endereço:** JOSE LOURENCO KELMER S/N  
**Bairro:** SAO PEDRO **CEP:** 38.038-000  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)2102-3788 **Fax:** (32)1102-3788 **E-mail:** cep.propesq@ufjf.edu.br

**APENDICE 2 – CONFIRMAÇÃO DE SUBMISSÃO DE ARTIGO AO PERIÓDICO  
BMC CANCER**

**BMC Cancer**

**BREAST CANCER SURVIVAL ACCORDING TO TYPE OF HEALTH CARE SERVICE:  
A BRAZILIAN COHORT STUDY  
--Manuscript Draft--**

<b>Manuscript Number:</b>	BCAN-D-20-02302R1
<b>Full Title:</b>	BREAST CANCER SURVIVAL ACCORDING TO TYPE OF HEALTH CARE SERVICE: A BRAZILIAN COHORT STUDY
<b>Article Type:</b>	Research article
<b>Section/Category:</b>	I don't know, Editor will assign section
<b>Funding Information:</b>	
<b>Abstract:</b>	<p><b>Background:</b> The number of new breast cancer cases is increasing worldwide; however, survival outcomes vary, being lower in developing countries. <b>Methods:</b> We analyzed breast cancer survival at five and ten years, according to the type of health care service (public vs. private), in a reference center in the Zona da Mata Mineira, Brazil. A cohort study was carried out with 518 women diagnosed with invasive breast cancer between 2003 and 2005. The Kaplan-Meier method was used to estimate the probability of survival and Cox's proportional hazards regression model to assess prognostic factors. <b>Results:</b> Five and ten-year breast cancer survival were, respectively: 80.6% (IC95% 75.0-85.0) and 71.5% (IC95% 65.4-77.1) in private health care service; and 68.5% (IC95% 62.5-73.8) and 58.5% (IC95% 52.1-64.4) in public health care service. The main factors associated with the worst prognosis were the presence of lymph node involvement in both health care services and tumor size &gt;2 cm only in public health service. The use of hormone therapy (private) and radiotherapy (public) were associated with the best survival. <b>Conclusions:</b> Much of the differences found between health services can be explained by the difference in the stage of the disease at the time of diagnosis, indicating inequalities in access to early detection of breast cancer.</p>
<b>Corresponding Author:</b>	Vivian Assis Fayer, Ph.D. Universidade Federal de Juiz de Fora Juiz de Fora, Minas Gerais BRAZIL
<b>Corresponding Author E-Mail:</b>	vivfayer@gmail.com
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	Universidade Federal de Juiz de Fora
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Adriana de Souza Sérgio Ferreira, MSc
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	<p>Adriana de Souza Sérgio Ferreira, MSc</p> <p>Vivian Assis Fayer, Ph.D.</p> <p>Jane Rocha Duarte Cintra, Ph.D.</p> <p>Mário Cléo Nogueira, Ph.D.</p> <p>Cassimiro Baesso Júnior, MSc</p> <p>Maria Teresa Bustamante-Teixeira, Ph.D.</p> <p>Alfredo Chaoubah, Ph.D.</p> <p>Maximiliano Ribeiro Guerra, Ph.D.</p>
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Response to Reviewers:</b>	Dear editor,