

Universidade Federal de Juiz de Fora
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

Patrícia Oliveira Carmo

**SOBREVIDA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBTIPO LUMINAL
ASSISTIDAS EM JUIZ DE FORA, MINAS GERAIS, BRASIL**

Juiz de Fora
2015

Patrícia Oliveira Carmo

**SOBREVIDA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBTIPO LUMINAL
ASSISTIDAS EM JUIZ DE FORA, MINAS GERAIS, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof.Dr. Maximiliano Ribeiro Guerra

Coorientadora: Profa. Dra. Isabel Cristina Gonçalves Leite

Juiz de Fora

2015

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Oliveira Carmo, Patrícia.

Sobrevida de Mulheres com Câncer de Mama Subtipo Luminal Assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil / Patrícia Oliveira Carmo. -- 2015.

91 p.

Orientador: Maximiliano Ribeiro Guerra

Coorientadora: Isabel Cristina Gonçalves Leite

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2015.

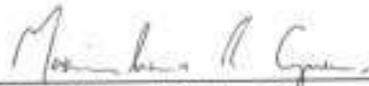
1. Câncer de Mama. 2. Análise de Sobrevida. 3. Epidemiologia. 4. Imunohistoquímica. 5. Receptor de Estrógeno. I. Ribeiro Guerra, Maximiliano, orient. II. Gonçalves Leite, Isabel Cristina, coorient. III. Título.

PATRICIA OLIVEIRA CARMO

“Sobrevida de Mulheres com Câncer de Mama Subtipo Luminal Assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil”.

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

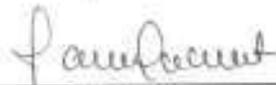
Aprovado em 19/06/2015



Maximiliano Ribeiro Guerra – UFJF



Didier Silveira Castellano Filho – SUPREMA



Jane Rocha Duarte Cintra – UNIPAC

Dedico este trabalho às pessoas
que mais amo neste mundo:
meus pais, Maria Lúcia e Mirony,
minha querida irmã, Raquel
minha pequena notável: Rafaela!
e ao meu amor, Bruno.

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor Maximiliano Ribeiro Guerra por sua dedicação, ensinamentos e orientação para a conclusão desta pesquisa.

A Doutora Isabel Cristina Gonçalves Leite por nunca me deixar desistir.

Ao Doutor Didier Silveira Castellano Filho pela amizade, pelo carinho e por sua leitura atenta a cada palavra.

A Doutora Jane Rocha Duarte Cintra pela disponibilidade de participar da banca de defesa, pelas sugestões, pelo incentivo sempre e pela amizade.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva – UFJF e aos funcionários do Núcleo de Assessoria, Treinamento e Estudos em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora (NATES/UFJF) pela colaboração e orientação para minha formação.

Aos meus pais Maria Lúcia e Mirony, responsáveis pelo que sou, por todo amor e dedicação.

A minha irmã Raquel pelo amor, apoio e amizade.

A minha querida Rafaela, por ser a luz de minha vida!

Ao Bruno, pelo carinho e pela compreensão.

A todos que de maneira direta e indireta ajudaram na conclusão deste trabalho.

RESUMO

Em geral, o câncer de mama subtipo luminal exibe melhor prognóstico em relação aos outros subtipos tumorais. No entanto, a doença nesta condição pode assumir uma evolução desfavorável em algumas circunstâncias, o que sinaliza para a necessidade de melhor entendimento sobre o comportamento deste subtipo tumoral. O presente estudo teve por objetivo estimar a sobrevida livre de doença de mulheres em cinco anos com câncer de mama subtipo luminal e avaliar as variáveis prognósticas, clínicas, sociodemográficas, histopatológicas, relacionadas à utilização dos serviços de saúde e ao tratamento visando conhecer o impacto destas e sua implicação na recorrência e sobrevida da população estudada. Os dados foram obtidos a partir de uma coorte de base hospitalar, composta por 331 mulheres diagnosticadas com a doença no período entre 2003 e 2005, com perfil imunohistoquímico compatível com tumor luminal, não metastático (estádios I, II e III), atendidas em hospital referência em Oncologia no Município de Juiz de Fora – MG. A sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 79,5% (IC95%: 74,6-83,6). Na análise univariada, observou-se associação da recorrência do tumor com o tipo de serviço de saúde, estadiamento, tamanho tumoral, comprometimento linfonodal e número de linfonodos comprometidos, quimioterapia e hormonioterapia ($p < 0,05$), sendo verificada menor recorrência para as mulheres que frequentaram o serviço privado, que apresentaram doença inicial, menor tamanho tumoral e ausência de comprometimento linfonodal axilar e que foram submetidas a hormonioterapia. No modelo multivariado, permaneceram gravidade da doença e hormonioterapia como os fatores prognósticos mais importantes. As técnicas de biologia molecular representam o futuro do tratamento do câncer e também para os tumores luminais. Deve-se garantir o acesso ao tratamento hormonal quando indicado e os estágios avançados devem ser objeto de abordagem terapêutica mais ampliada.

Palavras chave: câncer de mama; análise de sobrevida; epidemiologia; imunohistoquímica, receptor de estrogênio; receptor de progesterona.

ABSTRACT

Luminal breast cancer usually has a better prognosis in relation to other tumoral subtypes. Nonetheless, the illness in this point can evolve unfavorably in some circumstances what signals the need for a better understanding about this tumoral subtype behavior. The present study aimed at estimating the disease-free survival of women with luminal breast cancer in five years. In this study, many variables have been evaluated, including prognostic, clinic, sociodemographic, histopathological and related to the use of public health services and treatment, aiming to get to know their impact and implications on recurrence and survival among the population of the study. The database was a hospital based cohort study, composed of 331 women diagnosed with the disease between 2003 and 2005, with immunohistochemical profile compatible with luminal breast cancer, non-metastatic (stages I, II or III), treated in a hospital seen as a reference for cancer care in Juiz de Fora, MG. The study showed a disease-free survival of 79.5% (IC95%: 74.6-83.6) in five years. The univariate analysis has shown an association of tumor recurrence with the type of health care, staging, tumor size, lymph node involvement and their number, chemotherapy and hormonal therapy ($p < 0.05$) and it has indicated better survival rates among women who used private health care, who are in an initial stage, with smaller tumors, no axillary involvement and who used hormonal therapy. In the multivariate model, there remained gravity of the illness and the use of hormonal therapy as the most important prognostic factors. Molecular biology techniques represent the future for cancer treatment and also for luminal tumors. Access to hormonal therapy should be granted whenever prescribed and advanced stages must receive an amplified range of therapeutic approach.

Keywords: Breast cancer; survival analysis; epidemiology; immunohistochemistry; estrogen receptors; progesterone receptors.

LISTA DAS TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição das características sociodemográficas, tumorais e de tratamento na população de estudo segundo recorrência, Juiz de Fora, (MG), 2003-2005	51
Tabela 2 -	Função de Sobrevida livre da doença não ajustada para as variáveis tumorais, Juiz de Fora, (MG) 2003-2005	54
Tabela 3 -	Hazard Ratio (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, segundo o bloco de variáveis, Juiz de Fora (MG), 2003-2005	57

LISTA DAS ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Curva da sobrevida livre de doença em cinco anos para a população de estudo e segundo variáveis do modelo final, Juiz de Fora (MG), 2003-2005	58
------------	---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Fatores de Risco de Câncer de mama	19
Quadro 2 -	Fatores prognósticos do Câncer de mama	23
Quadro 3 -	Níveis de evidência para avaliação prognóstica	31
Quadro 4 -	Classificação molecular do câncer de mama segundo perfil imunohistoquímico	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRCA	gene relacionado ao câncer de mama
CPF	Cadastro de pessoas físicas
HR	<i>Hazard ratio</i> (razão de risco)
HER2	Proto-oncogene
IA	Inibidor de aromatase
IC	Intervalo de confiança
KI-67	Marcador de proliferação celular
OMS	Organização Mundial de Saúde
IARC	Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer
RE	Receptores de estrogênio
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RP	Receptores de progesterona
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
TNM	Tamanho, comprometimento linfonodal e metástase
SG	Sobrevida global
NCHC	Nottingham Combined Grade
SLD	Sobrevida livre de doença

LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
cm	centímetro
=	igual a
\leq	menor ou igual
>	maior que
<	menor que
\geq	maior ou igual
χ^2	qui-quadrado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 FATORES DE RISCO	19
2.1.1 Fatores de baixo risco	19
2.1.2 Fatores de risco intermediário	20
2.1.3 Alto risco.....	21
2.2 COMPOSIÇÃO DE FATORES	21
2.3 FATORES PROGNÓSTICOS	22
2.4 CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CANCER DE MAMA	27
2.5 HISTÓRICO DA CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR.....	29
2.6 CÂNCER DE MAMA SUBTIPOS LUMINAL (A E B)	32
2.7 OUTROS SUBTIPOS	33
3 SOBREVIDA	35
4 OBJETIVOS	37
4.1 OBJETIVO GERAL	37
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
5 METODOLOGIA.....	38
5.1 DESCRIÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO	38
5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO	38
5.3 COLETA DE DADOS E INSTRUMENTOS	39
5.4 TRATAMENTO DOS DADOS	40
5.4.1 Definição das variáveis do estudo.....	40
5.4.1.1 Características sociodemográficas	40
5.4.1.2 Características anatomopatológicas	41
5.4.1.3 Características relacionadas ao tratamento:	41
5.5 Considerações éticas	41
6 ANÁLISE DOS DADOS.....	42
7 RESULTADOS	44
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
9 REFERÊNCIAS.....	66
Anexo A: ficha de coleta de dados	75
Anexo B: aprovação no comite de ética.....	79
Apendice A	81

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um importante problema de saúde pública nacional e mundial. Diagnosticar e classificar da melhor maneira possível cada subtipo histológico tem importante papel no sucesso do tratamento, diminuindo o risco de recorrência e aumentando a sobrevida (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

A neoplasia mamária é a mais incidente, mais prevalente e a principal causa de morte em mulheres por câncer (BRAY et al., 2013; FERLAY et al., 2010) e a segunda causa de morte por câncer nos países desenvolvidos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

Nos últimos 40 anos, a sobrevida aumentou nos países desenvolvidos e, atualmente, é de 85% em cinco anos, enquanto, nos países em desenvolvimento, permanece com valores entre 50% e 60%. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014). A heterogeneidade desta neoplasia confere-lhe uma dificuldade de tratamento adequado. Os subtipos histológicos mais comuns são o ductal (mais de 80% dos casos) e lobular (BUIRAGO, 2011, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014), mas existem diversos outros tipos histológicos. Dentro de um mesmo subtipo observa-se que o comportamento da neoplasia é bastante diverso, sendo então necessários novos métodos de classificação tumoral. (CIRQUEIRA 2011).

Vieira, desde 2007, já salientava a necessidade de associar a classificação histológica à biologia molecular dos tumores, de forma a entender porque o mesmo subtipo histológico se comporta de forma diversa e responde de maneira diferente aos diversos tipos de tratamento.

A história natural do câncer de mama indica que o curso clínico da doença e a sobrevida variam de paciente para paciente. Esta variação é determinada por uma série complexa de fatores, tais como a diferença na velocidade de duplicação tumoral, o risco da ocorrência de metástase pelo tumor, além outros mecanismos, ainda não completamente compreendidos,

relacionados com a condição imunológica, hormonal e nutricional do paciente (ABREU, 2011).

Fatores prognósticos são parâmetros possíveis de serem mensurados no momento do diagnóstico e que servem como preditores da sobrevida do paciente. Infelizmente no Brasil o diagnóstico tardio da doença tem contribuído negativamente para o aumento da mortalidade e a impossibilidade de realizar com maior frequência os tratamentos cirúrgicos conservadores (ABREU 2011).

Apesar de certos aspectos anatômicos, como o tamanho do tumor primário e as condições dos linfonodos, continuarem sendo fatores importantes na avaliação prognóstica, uma série de características histológicas e biológicas, como grau nuclear, grau histológico, dosagem de receptores hormonais e outros fatores avaliados pela imunohistoquímica são determinantes para o prognóstico da evolução da doença (CIRQUEIRA, 2011).

As mudanças morfológicas das células tumorais refletem os efeitos agregados das mudanças que ocorrem em centenas de genes e podem refletir no comportamento biológico e clínico do câncer de mama. De acordo com o Consenso de St. Gallen 2011, a terapia sistêmica do câncer de mama é principalmente orientada pela expressão de receptores hormonais e pelo status dos receptores HER2, assim como a avaliação do Ki-67. Esta análise foi útil para informar a escolha da quimioterapia associada as terapias endócrinas, a fim de se obter melhor resposta terapêutica (GOLDHIRSCH, 2011) .

A maior finalidade em se obter um melhor conhecimento acerca da gênese do câncer de mama é disponibilizar aos médicos propostas de tratamentos a partir de um contexto sólido e sensato sobre quais seriam as decisões mais acertadas, que poderiam ser tomadas com segurança, sem aumento de morbimortalidade para seu paciente.

O advento da imunohistoquímica trouxe uma nova classificação para os tumores de mama, que agora podem ser divididos em luminais, her2, basal-like e triplo negativos (VIALE 2011).

Os tumores luminais respondem pela maior parte dos casos de câncer de mama, além de apresentar boa resposta a terapia alvo empregada e melhor prognóstico (RAZZAGUI, 2013).

Tendo em conta a escassez de estudos de sobrevida em tumores da mama do subtipo luminal, bem como a importância crescente desta patologia

no quadro epidemiológico de nossa população, foi proposta deste estudo a análise da sobrevida das mulheres com diagnóstico de câncer de mama subtipo Luminal.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O câncer configura-se como um grande problema de saúde pública, independentemente do desenvolvimento do país. Nesse contexto, a detecção precoce constitui a arma mais eficaz para redução da mortalidade e dos agravos. Apesar do considerável avanço no diagnóstico e tratamento, o câncer de mama representa permanente desafio, pois ainda é a principal causa de óbito feminino por câncer (JEMAL; BRAY; FERLAY, 2011).

Existe um aumento do número de óbitos por neoplasias em relação às outras causas. Há vários fatores que explicam este fato: o câncer é uma doença diretamente relacionada ao envelhecimento; a expectativa de vida da população aumentou significativamente nos últimos anos; houve melhora nas condições de saneamento e saúde (FERNANDES et al., 2009).

O câncer de mama é imprevisível e não possui método seguro de prevenção e tem no rastreamento e no diagnóstico precoce seus maiores desafios. Constitui-se em grave problema de saúde pública, principalmente em mulheres acima dos 50 anos (INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER, 2014; SIEGEL et al 2012).

Sua ocorrência envolve alterações dinâmicas no genoma (BORGES et al., 2011), sendo a neoplasia mais comum entre as mulheres e com mortalidade elevada em todo o mundo (SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2012). Atualmente, os grandes questionamentos na terapia oncológica estão relacionados a quais tumores permanecerão inativos, quais pacientes precisarão ou não de terapias sistêmicas e quais novas drogas deverão ser usadas nesta batalha (VON MINCKWITZ et al., 2012).

O câncer de mama apresenta histologia heterogênea e comportamento biológico incerto. Inúmeros fatores prognósticos têm sido pesquisados no sentido de promover uma abordagem eficaz no que se refere ao tratamento da doença, visando melhorar a sobrevida e reduzir a mortalidade (BRAY et al., 2012; FERLAY et al., 2010).

Segundo a Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2013, 1,7 milhão de mulheres foram diagnosticadas com câncer de mama, sendo a principal causa de óbito por câncer neste grupo. Observa-se também um aumento na incidência e na

mortalidade pela doença, em torno de 25% e 14%, respectivamente, desde 2008 (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2013). Considerando a sobrevida geral para todos os tipos de câncer, em 2008, estimou-se cerca de 12,7 milhões de casos novos e 7,6 milhões de mortes no mundo, concentrando 56% dos casos e 64% dos óbitos em países economicamente em desenvolvimento (JEMAL et al., 2011).

Estatísticas americanas estimaram cerca de 232 mil novos casos da doença e 39.620 óbitos para 2013 (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2013). As taxas de mortalidade são elevadas devido ao diagnóstico ainda tardio da doença, com sobrevida média em cinco anos de 61% na população mundial (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2013).

Pobreza, envelhecimento, fatores reprodutivos, história familiar de câncer de mama, consumo de álcool, obesidade, sedentarismo e acesso dificultado aos recursos de saúde também prejudicam o prognóstico do câncer de mama, pois se relacionam com diagnóstico e início de tratamento tardios (JEMAL, 2011; BASILIO, 2011). A dificuldade de acesso ao sistema de saúde e o aumento do tempo necessário para o início das terapias envolvidas no tratamento impactam na sobrevida da doença (SPRAGUE et al., 2011).

Verifica-se que as pacientes com menor renda normalmente não se enquadram em programas de prevenção ou diagnóstico precoce, o que contribui para a sobrevida quase 17% menor. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2013).

A neoplasia da mama é a mais incidente nas mulheres, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, sendo responsável por cerca de 21% de novos casos de câncer por ano. No Brasil, em 2015, são esperados 57.120 casos novos de câncer de mama, com risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres. É o tumor mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste e Sul, com incidência de 71 casos por 100 mil habitantes. Ressalta-se ainda a possibilidade de subnotificações em alguns estados do país (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014). É incomum entre os homens, respondendo por 1% de todas as neoplasias mamárias (HASS; COSTA; SOUZA, 2009).

2.1 FATORES DE RISCO

O câncer de mama tem risco de adoecimento associado ao aumento no desenvolvimento socioeconômico, além dos fatores clássicos (JEMAL; SIEGEL 2010). Os agentes ionizantes, a maior exposição à radiação, o *stress* da vida moderna, a dieta desequilibrada e sobrepeso são consequências do mundo desenvolvido, mas impactam na qualidade de vida e aumentam o risco de desenvolver a neoplasia (ROSA; RADÜNZ, 2012). Os principais fatores estão relacionados às alterações endócrinas e genéticas (DAWOOD et al 2011). Mais de 80% dos cânceres de mama têm origem no epitélio ductal, enquanto a minoria se origina do epitélio lobular (TAVASSOLI et al, 2003). Pode-se classificar os fatores em baixo, médio e alto risco, segundo Quadro 1.

Quadro 1. Fatores de Risco de Câncer de Mama

Grau de risco	Fatores
1- Baixo Risco	<ul style="list-style-type: none">• Menarca precoce• Menopausa tardia• Primeira gestação de termo depois dos 34 anos• Obesidade• Dieta gordurosa• Sedentarismo• Terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos• Ingestão alcoólica excessiva
2- Risco Intermediário	<ul style="list-style-type: none">• Mãe, irmã ou filha com câncer de mama pós-menopausa• Nuliparidade• Antecedente de hiperplasia epitelial sem atipia ou macrocistos apócrinos
3- Alto Risco	<ul style="list-style-type: none">• Mãe, irmã ou filha com câncer de mama pré-menopausa• Suscetibilidade gênica comprovada (mutação BRCA 1-2)• Antecedente de hiperplasia epitelial com atipia ou carcinoma lobular <i>in situ</i>

Fonte: Cintra (b) (2012).

2.1.1 Fatores de baixo risco

Quanto maior for a exposição ao estrogênio, seja endógeno ou por medicamentos utilizados pelas mulheres como terapia de reposição hormonal,

maior a chance de desenvolver a neoplasia (BRASIL, 2007). A primeira menstruação antes dos 12 anos, a menopausa acima dos 50 anos, nuliparidade tardia e reposição hormonal prolongada (mais de cinco anos) são bem documentados como exemplos do fator endócrino de baixo risco (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

A dieta equivocada, rica em gorduras, o consumo do álcool e as exposições a radiações em idade jovem somam-se aos fatores de baixo risco do desenvolvimento da neoplasia (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014). A dieta rica em gorduras não parece ter influência, mas a redução de pelo menos 10 kg na pré e pós-menopausa reduz o risco da doença em 56%, segundo o *Nurse Health Study* (ELIASSEN et al., 2006). O sobrepeso é associado ao aumento do risco na pós-menopausa e a ingestão de álcool contribui como fator de risco. O tabagismo não influencia diretamente no surgimento da doença (McPHERSON; STEEL; DIXON, 2000).

O uso de contraceptivos orais por pelo menos cinco anos (PINHO 2007) está relacionado a um pequeno aumento relativo na incidência da doença, mesmo após 10 anos de desuso do método. Já a terapia de reposição hormonal traduz em aumento do risco, principalmente se houver concomitância de estrogênio e progesterona (McPHERSON; STEEL; DIXON, 2000).

2.1.2 Fatores de risco intermediário

A associação das doenças benignas e pré-neoplásicas, tais como a hiperplasia ductal atípica e adenoses estão relacionadas como fatores predisponentes à neoplasia, aumentando o risco em cerca de quatro vezes em relação à população sem lesões proliferativas da mama (ROSA; RADÜNZ, 2012).

A qualidade dos programas de rastreio da doença vem sendo aprimorada e hoje temos indicação de realização do exame mamográfico nas mulheres entre 50-69 anos, ao menos uma vez a cada dois anos, e exame clínico anual. Pacientes que apresentem histórico familiar ou de alto risco ao

agravo devem ser rastreadas mais cedo, por volta dos 35 anos, para minimizar o risco (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

2.1.3 Alto risco

As alterações no campo genético respondem por 5-10% do total de casos. A história familiar de câncer de mama está associada a um aumento no risco de cerca de três vezes para o desenvolvimento desta neoplasia. Alterações dos genes BRCA 1 e 2, embora raras, aumentam a chance de desenvolver câncer de mama. O histórico familiar da neoplasia mamária antes dos 50 anos também é um importante fator de risco indicando predisposição genética à doença (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

A hereditariedade responde por apenas 15% do total dos casos de câncer de mama. A história familiar da doença na pré-menopausa e de câncer ovariano demonstram provável alteração gênica, especialmente dos genes BRCA 1 e 2. Aproximadamente 20% dos casos de câncer de mama familiar estão associados a um dos genes de susceptibilidade hereditária para câncer de mama e ovário. A história pessoal de câncer de mama aumenta obviamente o risco de desenvolvimento de segunda neoplasia mamária, principalmente em pacientes muito jovens (ROSA; RADÜNZ, 2012).

2.2 COMPOSIÇÃO DE FATORES

Outros fatores são relacionados a condições do próprio indivíduo e do meio onde este se encontra. A idade é um dos fatores mais importantes, pois as chances de desenvolver a doença aumentam gradativamente com seu avanço, sendo o pico de incidência da doença dos 50 aos 69 anos. Cerca de

69% dos novos casos da doença e 88% dos óbitos ocorrem em mulheres com 50 anos ou mais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2013).

A combinação de fatores de baixo ou médio risco, quais sejam, menopausa tardia, menarca precoce, baixo número de filhos, uso prolongado de anticoncepcional oral, terapia de reposição hormonal com duração maior que cinco anos, entre outros fatores, podem aumentar a estipulação do risco, ao passo que a amamentação e prole numerosa seria considerado fator de proteção (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

2.3 FATORES PROGNÓSTICOS

Por definição, um fator prognóstico se refere a um parâmetro mensurável no momento do diagnóstico e que serve como preditor de sobrevida ou do tempo livre de doença. Estes ajudam a prever a história natural da doença e são verificados na ocasião do diagnóstico ou durante o curso do tratamento, que influenciam no acompanhamento das pacientes, determinando, de forma direta, a sobrevida e o intervalo livre de doença (ABREU; KOIFMAN, 2002).

Os fatores prognósticos podem ser classificados em fatores clínicos, morfológicos, genéticos, hormonais, enzimáticos, proliferativos e circulatórios, conforme apresentado no Quadro 2.

Quadro 2. Fatores prognósticos do câncer de mama

Tipos	Subtipos
Clínicos	Idade, ciclo menstrual, raça, obesidade
Morfológicos	Status linfonodal, tamanho tumoral, histopatológico, grau histológico e nuclear, invasão angiolinfática
Genéticos	HER2, genes supressores, TP53, BRCA 1-2
Hormonais	Receptor de estrogênio e progesterona
Enzimáticos	Inibidor de plaminogênio e catepsina D
Indicativos de Proliferação	Ki67, fração de células em fase S
Circulatórios	Marcadores de angiogênese, células tumorais no sangue e medula

Fonte: Barros; Buzaid (2007)

A idade ao diagnóstico tem extrema importância no desfecho da doença, sendo que, pacientes com menos de 35 anos têm prognóstico pior e tumores mais agressivos, levando a um tratamento igualmente mais sacrificante (ANDERS et al., 2009).

Pacientes muito jovens normalmente são submetidas à esquemas de quimioterapia mais agressivos e normalmente evoluem com amenorréia, com prejuízo direto da fertilidade (MENDONÇA 2004).

Com relação a cor da pele, as pacientes de raça negra normalmente tem prognóstico pior se comparado as de raça branca, como se verifica nos Estados Unidos (HOWLADER et al., 2013).

A obesidade também figura como um fator prognóstico desfavorável pela maior taxa de conversão periférica subcutânea da androstenediona em estrona e estradiol (ENGER et al., 2004).

O conhecimento do envolvimento axilar e do número de linfonodos comprometidos ainda se constitui na mais importante das informações prognósticas e a sobrevida das pacientes está diretamente relacionada ao número de linfonodos comprometidos (Abreu e Koifman, 2002). Hilsenbeck e outros (1998) avaliaram em curto prazo a influência da presença ou não de metástases nos linfonodos axilares após 10 anos de acompanhamento e

concluíram que cerca de 75% das pacientes com axilas livres ao diagnóstico permaneceram livres da doença.

Mais modernamente, o impacto na sobrevida por câncer de mama considerando a presença de linfonodos axilares comprometidos com micrometástase, células tumorais isoladas e até dois linfonodos por macrometástase, vem sendo questionado. Por este fato, a linfadenectomia axilar já não é mais rotineiramente realizada pois não se observa diferença na sobrevida em pacientes com este envolvimento axilar (GIULIANO et al., 2010).

Até a publicação do estudo *ACOSOG 0011* retirava-se o linfonodo sentinela e fazia-se seu estudo histológico durante a cirurgia, avaliando seu comprometimento por metástase. Caso esta pesquisa fosse positiva para neoplasia metastática, realizava-se a linfadenectomia axilar. Hoje, observa-se uma tendência na não realização da técnica de dissecação da axila, uma vez que este estudo demonstrou não haver diferença em termos de sobrevida quando se comparou pacientes que se submetiam a linfadenectomia com aqueles que não foram submetidas (GIULIANO et al., 2010).

Além de importante arma prognóstica, o status axilar possibilita melhor seleção da terapia adjuvante (BORGES et al., 2011).

Quanto maior for a massa tumoral, maior a chance de metástase à distância. Isoladamente, o tamanho do tumor pode sugerir o quão agressivo ele é, e associa-se diretamente ao status axilar e inversamente à sobrevida (RAKHA; ELLIS, 2011).

Juntamente com a condição dos linfonodos axilares, o tamanho tumoral tem importância significativa, tanto que o estadiamento (TNM) é baseado nestes quesitos (CARTER; ALLEN; HENSON, 1989).

Os métodos de rastreio se baseiam justamente na busca do menor tamanho tumoral, traduzindo em diagnóstico cada vez mais precoce e, conseqüentemente, no avanço do tratamento cirúrgico conservador. O risco de recidiva também se relaciona ao tamanho da massa tumoral, sendo inversamente proporcional a este, assim como a chance de envolvimento axilar (HOWLADER et al., 2013).

Os tumores pequenos se relacionam a uma melhor sobrevida global e livre de doença, chegando a atingir índices superiores a 90% quando menores que 1 cm (RAKHA; ELLIS, 2011).

O carcinoma ductal infiltrante apresenta maior comprometimento linfonodal, se comparado ao lobular, o que lhe confere pior prognóstico (VIALE, 2012). No entanto, a sobrevida livre de doença parece não se distinguir tanto, conforme os dados de Arpino e outros (2004) que mostraram, num grupo de 49000 mulheres, sobrevidas parecidas para o tumor ductal (85,7%) e lobular (83,5%).

Há algumas controvérsias quanto ao carcinoma lobular. Apesar de apresentarem positividade para receptores de estrógeno (RE) e terem frequentemente baixo grau histológico, teoricamente as pacientes deveriam responder melhor ao tratamento hormonal do que à quimioterapia. No entanto, a terapia empregada para esses tumores é ainda a convencional (KATZ et al., 2007).

Os tipos histológicos com prognósticos mais favoráveis são o tubular e o colóide, com sobrevida em cinco anos de 95%. Apresentam crescimento lento, raramente comprometem linfonodos, são ricos em receptores hormonais e bem diferenciados (RAKHA; ELLIS, 2011).

A graduação histológica mais utilizada atualmente é a chamada NCHC (Notttingham Combined Grade) e, por ela, os tumores são classificados em: (I) bem diferenciados, (II) moderadamente diferenciados e (III) pouco diferenciados. Além de prática e reprodutível, esta classificação apresenta pouca diferença entre os patologistas (ELSTON; ELLIS, 1991).

A NCHC é usada para indicar o potencial de metástases de cada tumor, sendo evidente a melhor sobrevida em tumores bem diferenciados (ABREU; KOIFMAN, 2002).

O grau histológico II é o mais frequentemente encontrado na maioria dos estudos. Alguns trabalhos sugerem que o grau histológico não altera a sobrevida global e livre de doença nos pacientes com câncer de mama subtipo histológico Luminal A (BORGES et al., 2011, BLOWS, 2010).

Os receptores hormonais de estrogênio (RE) atuam interagindo com proteínas de hormônios do núcleo das células, estimulando a atividade genômica e facilitando produção de fatores de crescimento (BERRY et al., 2006). Sua presença no tumor atua como fator prognóstico, uma vez que servem de parâmetro para avaliar a resposta clínica, inclusive na doença metastática (RAKHA; ELLIS, 2011).

Existem dois tipos de RE, os α e β , sendo que este último tem função ainda indefinida. Quanto maior o percentual de células com RE, maior a chance de resposta à hormonioterapia. Os tumores RE positivos apresentam evolução mais favorável e melhor sobrevida livre de doença, além chance de recorrência 10% (REIS FILHO; PUSZTAI, 2011).

A função dos receptores de progesterona (RP) na mama ainda não é totalmente esclarecida, mas sabe-se que ajudam ou potencializam a ação do receptor de estrogênio na proliferação celular (REIS FILHO; PUSZTAI, 2011)

Existem dois tipos de RP, os A e B, e são codificados por um único gene. Seu valor isolado é controverso. Em conjunto com o RE, sua presença aumenta o sucesso da hormonioterapia, aumentando a taxa de resposta e melhorando o prognóstico (GOLDHIRSCH et al., 2011).

O antígeno Ki-67 é expresso nas células em divisão nas fases G1 e M e, geralmente, é determinado por imunohistoquímica. Sua presença em mais de 10% das células tumorais significa alta proliferação e um Ki-67 elevado está associado a pior prognóstico para as pacientes com câncer de mama (CINTRAA, 2012).

Esta proteína pode ser usada como indicador de proliferação celular em neoplasia mamária (BUIRAGO; UEMURA; SENA, 2011). Índices elevados de Ki-67, geralmente acima de 14%, relacionam-se com maior agressividade tumoral (CINTRAA, 2012b).

Uma vez ativados, os oncogenes HER2, c-myc, ras, int e outros podem ser iniciadores ou promotores da carcinogênese ou induzir a refratariedade à hormonioterapia. A superexpressão de HER2 é detectada por imunohistoquímica e ocorre em cerca de 15 - 20% de todos os cânceres de mama e está associada a uma maior agressividade da doença e uma diminuição da sobrevida global e sobrevida livre de doença (RAKHA; ELLIS, 2011).

As pacientes que apresentam um tumor com superexpressão de HER2 podem se beneficiar da terapia alvo com Trastuzumab em adjuvância, que é responsável por uma redução do risco de recidiva, principalmente à distância, em quase 50% (PICCART-GEBHART et al., 2005). Mulheres com amplificação do gene HER2 possuem um risco aumentado de apresentar metástases

cerebrais, além de um curso mais agressivo na doença metastática (SMID et al., 2008; EMI et al., 2002).

2.4 CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CANCER DE MAMA

Para melhor seguimento do câncer de mama, devemos classificá-lo e avaliá-lo de acordo com seu subtipo imunohistoquímico, aprimorando sua abordagem terapêutica (GOLDHIRSCH et al., 2011; REIS FILHO; PUSZTAI, 2011).

A heterogeneidade tumoral do câncer de mama confere a esta neoplasia a dificuldade de diagnóstico, tratamento e, acima de tudo, um desafio no sentido de prever seu comportamento, sobrevida e esquema terapêutico (CIRQUEIRA et al., 2011).

O advento das tecnologias de microarranjos de DNA complementar, com análise de milhares de genes, permitiu correlacionar perfis de expressão genética dos cânceres de mama com a clínica apresentada pelas pacientes e sua resposta aos tratamentos empregados (RAKHA; REIS FILHO; ELLIS, 2008).

Apesar dos *Microarrays* serem considerados padrão-ouro para a classificação molecular do câncer de mama (SIMON 2003), em países com recursos limitados, como o Brasil, torna-se necessária a utilização de técnicas menos complexas e financeiramente mais viáveis (NIELSEN et al, 2004; BLOWS, et al, 2010). Painéis imunohistoquímicos têm sido propostos para identificar esses subtipos, buscando reproduzir os perfis de expressão gênica proporcionando importantes informações prognósticas e preditivas (GEYER; MARCHIO; REIS-FILHO, 2009).

A classificação histopatológica dos tumores mamários usada de forma isolada tem pobre valor preditivo. A associação entre a histologia e a classificação molecular, por meio da imunohistoquímica, pode determinar de forma mais eficaz o perfil molecular do câncer mamário, buscando melhorar a resposta terapêutica (VIEIRA et al., 2008).

Isto explica porque tumores com mesmo tipo histológico tem apresentação clínica, resposta a terapias e sobrevida divergentes entre uma paciente e outra (CINTRA et al., 2012a).

Os principais fatores preditivos considerados atualmente são os RE, RP e o oncogene HER-2. Estes parâmetros, analisados em conjunto, possibilitaram a classificação dos tumores de mama subtipos: em Luminais A e B, triplo negativos, basal-like e HER2 super-expresso (ZHANG et al., 2013).

Através desta nova classificação, o tratamento destes tumores e a sobrevida se modificaram, e a hormonioterapia consolidou seu importante papel, assim como a terapia com anticorpo monoclonal, considerada hoje, a mais nova droga na luta contra o câncer de mama (YAMAMOTO et al., 2014). Os inibidores de Aromatase (IA) de terceira geração são considerados hoje o padrão ouro no tratamento da doença na pós-menopausa, tanto no tratamento adjuvante como no resgate da doença metastática (YAMAMOTO et al., 2014).

A classificação perfeita deveria incluir avaliação prognóstica e preditiva, além de ser acurada, aplicável, acessível e reprodutível. As mais comumente utilizadas nos estudos de subtipos moleculares do câncer de mama são ainda baseadas na expressão de receptores e as mais novas incluem a avaliação de citoqueratinas, principalmente marcadores de células basais, como CK5, CK14, CK17, p63 e EGFR (CHOI et al., 2013; RAZZAGHI et al., 2013).

Envolvendo os conhecimentos de imunologia, histologia e química, a técnica de imunohistoquímica consiste no uso de anticorpos para identificar proteínas e moléculas em células e tecidos visualizados em microscópio, determinando o sítio de determinada doença. É amplamente usada no diagnóstico do câncer (BODEY 2002). É considerado o mais importante exame na patologia cirúrgica, devido as suas características únicas e capacidade de diagnóstico correto e conseqüentemente melhora do tratamento (SCHMITT, 1998).

A imunohistoquímica tem aplicação prática na detecção de doenças infecciosas (virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias), na classificação histogenética e de diferenciação de células neoplásicas, na pesquisa de biomarcadores em neoplasias, assim como na pesquisa de enzimas particulares de determinados órgãos em metástases neoplásicas de origem desconhecida (ALVES 1999).

A introdução de marcadores prognósticos e preditivos em imunohistoquímica tem tido um enorme impacto benéfico sobre o diagnóstico e tratamento do paciente. Deste modo, a imunohistoquímica tem implicação direta no diagnóstico, prognóstico e potencial de resposta à terapêutica (VIALE 2012).

2.5 HISTÓRICO DA CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

Tanto na medicina como em outras áreas, como a biologia, são várias as técnicas que usufruem da forte atração entre um antígeno e um anticorpo. No entanto, a imunohistoquímica é a única técnica que pode identificar um antígeno no tecido ou fornecer sua localização na célula. Assim, a definição de imunohistoquímica é a utilização de anticorpos específicos, marcados com reagentes adequados, para a localização de constituintes teciduais (antígenos) (WERNER, 2005).

O princípio da imunohistoquímica existe desde 1930, mas somente em 1941 foi publicado o primeiro estudo, pois Coons e colaboradores usaram anticorpos com corantes fluorescentes para localizar células infectadas por pneumococos. A imunohistoquímica surgiu com as pesquisas em imunopatologia que começaram na década de 1940, mas somente a partir de 1974 este método foi aceito como simples e prático na rotina diagnóstica de patologia cirúrgica (BODEY, 2002).

Albert H. Coons e seus colaboradores foram os primeiros a conjugar um anticorpo com um corante fluorescente (isocianato de fluoresceína) e usá-lo para identificar um antígeno em cortes de tecido, ao microscópio fluorescente. Este trabalho colocou fim a enorme incerteza diagnóstica de alguns aspectos da histopatologia, que eram inteiramente dependentes de colorações especiais (histoquímica) (COONS, 1941).

O desenvolvimento dos anticorpos monoclonais, que proporcionou uma enorme fonte de reagentes específicos para a demonstração de vários antígenos tissulares ou celulares, associado ao advento da recuperação

antigênica, foram fatos marcantes na evolução da imunohistoquímica (WERNER, 2005).

As reações imunohistoquímicas podem ser utilizadas em diferentes situações dentro do laboratório de patologia, a saber: 1) determinar o tecido e o órgão de origem de uma neoplasia; 2) subclassificação de linfomas; 3) pesquisa de fatores prognósticos, terapêuticos e índices proliferativos de algumas neoplasias; 4) identificação de estruturas, organismos e materiais secretados pelas células; 5) detecção de células neoplásicas metastáticas (ALVES 1999).

Apesar de ser um exame simples, a imunohistoquímica tem particularidades e seu resultado é influenciado por inúmeros fatores, como a fixação do espécime a ser analisado, a escolha dos anticorpos e pela reação propriamente dita, culminando na análise das lâminas. Sendo assim, a experiência do examinador é fundamental (JAFFER, 2004).

Sua aplicação é considerada padrão no diagnóstico de tumores e doenças em geral, assim como fator preditivo em neoplasias malignas, tais como o câncer de mama. Ainda pode ser utilizada para avaliar desempenho de novas drogas e pesquisa biológica. Determina se o tumor é benigno ou não, seu grau histológico e estadiamento, e pode ser usado para identificar através da célula metastática, o sítio primário da doença.

São infinitas as aplicações da imunohistoquímica no diagnóstico de tumores e a descoberta contínua de novos anticorpos abre portas para a evolução contínua do diagnóstico em anatomia patológica.

Apesar dos avanços no tratamento do câncer de mama, a mortalidade da doença e o risco de recidiva ainda é alto. Desde 1999, na Conferência de Consenso do Colégio Americano de Patologia (FITZGIBBONS 2000), foi apresentada uma estratificação das evidências para a classificação e avaliação prognóstica, morfológica e molecular para o câncer de mama, da seguinte maneira:

Quadro 3: Níveis de evidência para avaliação prognóstica

Nível I	Critérios validados e úteis	Estadiamento Grau Histológico Tipo Histológico Receptores Hormonais
Nível II	Promissores (necessário validar)	HER-2 / neu p53 Invasão linfática Marcador de proliferação celular
Nível III	Com necessidade de estudos para avaliar prognóstico	Agiogênese Tumoral EGFR TGF- α bcl-2 ps2 catepsina D

Fonte: FITZGIBBONS 2000

O tratamento do câncer de mama continua sendo orientado pela associação dos fatores clínicos e patológicos, mas inclui hoje os fatores prognósticos obtidos pela análise histopatológica dos tumores, a saber, tamanho tumoral, grau histológico, presença de linfonodos axilares comprometidos pela neoplasia e invasão vascular (SOTIRIOU, PUSZTAI 2009).

Os principais marcadores utilizados para definir a terapia atual no câncer de mama são: receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP) e os marcadores de resposta a terapia endócrina, tais como o HER2 e por fim, os marcadores de proliferação, como o Ki-67. O advento desta nova classificação significou um grande avanço no tratamento, pois apesar de simples, o uso destes marcadores orienta a terapia sistêmica e contribui para a diminuição da mortalidade pela doença (AUTIER 2010).

A combinação entre os fatores clínicos já consagrados com os novos marcadores da imunohistoquímica tem grande importância se considerarmos o valor de cada fator em separado (SOTIRIOU, PUSZTAI 2006).

A classificação do câncer de mama, utilizando os fatores imunohistoquímicos pode ser dividida em: tumores Luminais A e B, *normal breast-like*, HER2 e basal (PEROU, SORLIE, EISEN 2000).

2.6 CÂNCER DE MAMA SUBTIPOS LUMINAL (A E B)

Esta denominação é advinda da similaridade que as células neoplásicas desses grupos possuem com as células mamárias normais, que ficam em contato direto com o lúmen dos ductos, as chamadas células luminais (GEYER; MARCHIO; REIS-FILHO, 2009).

Os tumores luminais são os mais frequentes e representam 45% a 60% dos tumores de mama. Apresentam o melhor prognóstico. Os luminais A são aqueles que, além da expressão do RE, podem ou não apresentar positivo o RP (as classificações mais modernas consideram RE+ e ou RP+), KI-67 baixo (< 14%) e HER-2 negativo (CHOI et al., 2013). O grau histológico geralmente é baixo e são bem diferenciados. O grupo de tumores luminais B apresenta o mesmo padrão de RE e RP, mas pode ter KI-67 elevado e expressar ou não o HER-2. Histologicamente, apresentam-se menos diferenciados, com maior índice proliferativo e conseqüentemente, pior resposta à terapia (RAZZAGHI et al., 2013).

Os tumores do subtipo Luminal A são pouco responsivos a quimioterapia e, portanto, a hormonioterapia prevalece nesta classificação, com boa resposta. Utiliza-se também neste grupo os antiestrogênicos, tamoxifeno e inibidores de aromatase, terapias alvo específicas para seu tratamento sistêmico (GOLDHIRSCH et al, 2011). Já os demais subtipos baseiam seu tratamento na terapia quimioterápica associada à hormonioterapia. Vale lembrar que, para os tumores Her2, ainda está indicada a terapia com Trastuzumabe, anticorpo monoclonal (KENNECKE et al., 2010).

Os tumores do subtipo Luminal B exibem, em sua maioria, receptores positivos (RE e RP), embora sejam expressos em baixos níveis e não raramente apresentam alto índice proliferativo (KI-67 acima de 14%). Expressam ainda genes associados ao HER2 e um maior número de genes de proliferação celular, incluindo MKI67, CCNB1 e MYBL2. Sua proliferação celular aumentada confere-lhe pior prognóstico quando comparado ao subtipo Luminal A (CHEANG et al., 2009).

Os tumores luminais B são mais sensíveis aos esquemas quimioterápicos e deverão recebê-los no tratamento adjuvante. As pacientes que apresentarem a amplificação do gene HER2 deverão receber a terapia alvo com Trastuzumabe, além de quimioterapia associada à hormonioterapia (SORLIE et al., 2003).

Os tumores Luminais em geral apresentam bom prognóstico, mas é clara a diferença de sobrevida se considerado o Luminal B, que possui pior prognóstico, sendo mais relacionado à recidiva tumoral devido as suas similaridades com os tumores RE negativos (GOLDHIRSCH et al, 2011). Em parte, esta diferença na sobrevida pode ser explicada pela resposta diferenciada no tratamento. Os Luminais A têm na hormonioterapia a principal forma de tratamento adjuvante ao tratamento cirúrgico, enquanto os luminais B se beneficiam mais da quimioterapia associada a hormonioterapia (BLOWS et al., 2010).

2.7 OUTROS SUBTIPOS

Quando a pesquisa do oncogene HER2 é positiva na imunohistoquímica, os tumores são chamados de HER2 e se apresentam biologicamente mais agressivos. Isto ocorre em 10% dos tumores de mama. (CAREY et al, 2006).

A mutação do gen TP53 está geralmente associada, o que piora o prognóstico destes tumores, pois apresentam boa resposta a terapia com taxanos e antraciclinas, mas como são biologicamente agressivos, apresentam recorrência maior e sobrevida livre de doença curta. O uso da terapia alvo com

anticorpos monoclonais tem melhorado o prognóstico adverso destes tumores (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2013).

O subtipo basalóide seria o triplo negativo associado à positividade dos marcadores imunohistoquímicos de citoqueratinas basais (5/6) e/ou receptor do fator de crescimento epidérmico (VODUC et al., 2010; GOLDBIRSCH et al., 2011).

Exibem necrose tumoral central, são bem delimitados e apresentam alto grau histológico, assim como elevada atividade mitótica. Os mais comuns representantes são os medulares (típicos ou não) e metaplásicos. Disseminam-se mais pelo fígado e pulmão e há ainda alta incidência de metástase cerebral (GOLDBIRSCH et al., 2011).

Os tumores triplo-negativos não apresentam expressão de RE, RP e HER2 (NIELSEN, 2004). Apontam elevada mutação de TP53, acentuado polimorfismo nuclear e maior grau histológico. O prognóstico é significativamente pior (FOULKES et al, 2010).

O Quadro 4 resume as classificações do perfil imunohistoquímico para aproximação da classificação molecular em câncer de mama.

Quadro 4: Classificação molecular do câncer de mama segundo perfil imunohistoquímico

Subtipo Molecular	Perfil dos Biomarcadores
Luminal A	RE e/ou RP+, HER2- e Ki67<14%
Luminal B ou Luminal HER2-	RE e/ou RP+, HER2- e Ki67≥14%
Luminal híbrido ou Luminal HER2+	RE e/ou RP+ e HER2+
HER2 amplificado ou superexpresso	RE e/ou RP- e HER2+
Triplo Negativo	RE e/ou RP- e HER2-
Basal-like	RE e/ou RP- e HER2-, CK5/6+ e/ou EGFR+

Fonte: Anders et al. (2011); Bauer et al. (2007); Carey et al. (2006); Cintra (2012b); Goldhirsch et al. (2011); Voduc et al. (2010); Yang et al. (2011).

3 SOBREVIDA

A análise da situação da saúde é fundamental, na medida em que fornece evidências relevantes para a elucidação de pontos essenciais sobre a mesma, sobretudo na área da doença oncológica, na qual a avaliação da sobrevivência é dos parâmetros mais utilizados para avaliar resultados e definir políticas de saúde mais adequadas e abrangentes (SILVA, 2010).

No Brasil, o câncer da mama é um importante problema de saúde pública, com tendência crescente de incidência e mortalidade, determinando a necessidade de estudos, quer sobre a situação de diagnóstico e tratamento, quer quanto a ações que aumentem a esperança de vida das mulheres que têm esta patologia (CINTRA b, 2012).

A análise de sobrevida é baseada em técnicas utilizadas quando se pretende avaliar um fenômeno em relação a um período de tempo definido, ou melhor, ao tempo transcorrido entre um evento inicial, correspondendo a determinado estado, e um evento final, que o modifica (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002). As técnicas empregadas são variadas, especialmente na análise de sobrevida do câncer, como, por exemplo, o modelo de riscos proporcionais de Cox, a sobrevida relativa padronizada por idade e o método de Kaplan-Meier (BORGES 2011).

A sobrevida é utilizada para avaliar a resposta ao tratamento. A sobrevida global reflete a mortalidade geral dos pacientes com determinada doença, seja a causa do óbito a própria doença ou suas complicações. Sobrevida livre de doença é o período de tempo após o tratamento para uma doença específica, durante o qual o paciente sobrevive sem nenhum sinal de doença (BORGES et al., 2011).

O tempo de sobrevida, de acordo com o estágio da doença ou o tipo de tratamento, é um indicador que reflete a qualidade do tratamento médico e da assistência ao paciente (CARVALHO et al., 2011) e corresponde ao período entre o início do tratamento e a data mais recente considerada ou óbito. É um indicador de carga global (CARVALHO et al., 2011) e de avaliação da qualidade do diagnóstico e tratamento do câncer (LAGIOU; ADAMI; TRICHOPOULOS, 2008).

Temos observado aumento da sobrevida nos casos de câncer de mama em virtude do aprimoramento dos programas de rastreio de massa e antecipação do diagnóstico, além do melhor emprego das terapias adjuvantes. (CARVALHO et al., 2011). Por outro lado, o atraso do diagnóstico e no início da terapia subsequente se relacionam com a redução da sobrevida (TRUFELLI et al., 2008).

O primeiro grande estudo sobre sobrevida por câncer, CONCORD (2008), analisou mais de 20.000 mulheres nos Estados Unidos e Europa. Já no Brasil, os dados mostram sobrevida global (SG) de 75% em cinco anos (MENDONÇA; SILVA; CAULA, 2004).

Carey e colaboradores, em 2006, demonstraram uma SG de 84% da amostra de pacientes portadores de tumor luminal A; já Borges evidenciou 93,38%. Outros autores, em um seguimento de cinco anos, encontraram SG de 86%, o que concorda com a literatura vigente, sugerindo que o perfil imunohistoquímico Luminal A tem bom prognóstico (BORGES et al., 2011).

Os tumores luminais são os mais comuns quando se utiliza a classificação imunohistoquímica, respondendo por cerca de 60% dos casos de câncer de mama (CHOI et al., 2013).

Tendo em conta a escassez de estudos de sobrevida em tumores da mama do subtipo Luminal, bem como a importância crescente desta patologia no quadro epidemiológico de nossa população, foi proposta deste estudo a análise da sobrevivência das mulheres com diagnóstico de câncer de mama subtipo Luminal.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a sobrevida livre de doença de cinco anos em mulheres com câncer de mama subtipo luminal não metastático assistidas em centro de referência oncológica da Zona da Mata Mineira.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a distribuição das características clínicas, sociodemográficas, histopatológicas e relacionadas à utilização dos serviços de saúde e ao tratamento na população de estudo;
- Analisar a sobrevida livre de doença em função de fatores clínicos, sociodemográficos, histopatológicos e relacionados à utilização dos serviços de saúde e ao tratamento.

5 METODOLOGIA

5.1 DESCRIÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO

A cidade de Juiz de Fora está situada na região sudeste da Zona da Mata Mineira, abrigando mais de 516 mil habitantes, sendo mais da metade da população constituída por mulheres (cerca de 54%) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2013).

O município é referência para tratamento em saúde de oito microrregiões e conta com 16 mamógrafos para rastreamento do câncer de mama e dois hospitais de tratamento exclusivo para o câncer. Oferece acesso a atendimento secundário e terciário em média e alta complexidade em oncologia.

O presente estudo foi conduzido a partir de dados de uma coorte oriunda de serviço de referência em oncologia na região, credenciado como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), englobando indistintamente pacientes que recorreram ao tratamento oncológico, independente da via de acesso (SUS ou suplementar).

5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população deste estudo é composta de uma coorte de base hospitalar, retrospectiva, formada por mulheres com diagnóstico de câncer de mama efetuado entre janeiro de 2003 e dezembro de 2005, atendidas em polo de referência em assistência oncológica da cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais. Todas as pacientes incluídas no estudo foram assistidas em Juiz de Fora/MG.

Foram selecionadas todas as pacientes com diagnóstico de neoplasia mamária invasiva e perfil imunohistoquímico compatível com tumor luminal, não metastático, ou seja, em seus graus de manifestação clínica classificados

como doença inicial (estadio I), intermediária (estadio II) e avançada (estadio III).

5.3 COLETA DE DADOS E INSTRUMENTOS

A presente pesquisa dá continuidade ao projeto “Sobrevida e fatores associados em pacientes com câncer de mama, com diagnóstico entre 2003 e 2005 no município de Juiz de Fora – Minas Gerais”, desenvolvido por pesquisadores ligados à Universidade Federal de Juiz de Fora (CINTRA, 2012, GUERRA, 2009).

O recrutamento das pacientes foi efetuado a partir de busca nos arquivos do registro de câncer de base hospitalar (RHC) dos serviços que prestam assistência oncológica.

Foi efetuada a coleta das informações das pacientes com a utilização de ficha padronizada (Anexo A). A coleta dos dados foi realizada por especialistas em Oncologia, visando melhorar a interpretação das informações presentes nos prontuários.

A data limite do seguimento dos casos foi de 60 meses após o início do tratamento complementar para cada caso, compreendendo, portanto, cinco anos (60 meses) após a data de início do tratamento da última paciente incluída no estudo.

Inicialmente, o seguimento foi realizado por meio de contato telefônico. Para as pacientes cujas informações de seguimento não foram obtidas por este meio, foram utilizados os dados alocados nos prontuários médicos e, posteriormente, foi realizado contato com o mastologista de cada paciente. Em seguida, foi efetuada busca no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) regional.

Por fim, foi realizada consulta de situação cadastral no Cadastro de Pessoas Físicas (CPF) para as pacientes com perda de seguimento, com vistas à verificação de informação relativa apenas ao estado vital da paciente na condição de viva.

Inicialmente, foram identificadas 331 mulheres com câncer de mama subtipo luminal, diagnosticado no período estabelecido para o estudo. Foram excluídas as pacientes com doença metastática ao diagnóstico (n=16), sendo analisadas então 315 pacientes. A presença de poucos casos de doença metastática corrobora com a literatura que indica que os tumores luminais geralmente têm bom prognóstico (RAZZAGHI et al., 2013).

5.4 TRATAMENTO DOS DADOS

5.4.1 Definição das variáveis do estudo

Para esta pesquisa, foram analisadas as seguintes variáveis:

5.4.1.1 Características sociodemográficas

- Idade ao diagnóstico (em anos): definida pela idade apresentada pela paciente na data do diagnóstico da doença – categorizada em: até 49, 50-69, maior ou igual a 70;
- Cor da pele: branca e não branca
- Escolaridade: baixa = ignorada, analfabeto e ensino fundamental incompleto; intermediária = ensino fundamental completo e médio; e alta = ensino superior.
- Serviço de saúde: público e privado.
- História familiar de câncer de mama: presente/ausente.

5.4.1.2 Características anatomopatológicas

- Tamanho do tumor: categorizado em $\leq 2,0\text{cm}$ e $> 2,0\text{cm}$.
- Comprometimento de linfonodos: ausente/presente - categorizados em: 0, 1-3, 4-9 ou ≥ 10 .
- Tipo histológico: carcinoma ductal, carcinoma lobular e outros tipos.
- Gravidade da doença: envolve as características do tumor, como: tamanho e comprometimento linfonodal, relacionando-se com a clínica apresentada e dividindo-se em: inicial (I), intermediário (II) e doença avançada (III).

5.4.1.3 Características relacionadas ao tratamento:

- Tipo de cirurgia: conservadora (cirurgia de retirada parcial do parênquima mamário) ou radical (retirada total do parênquima mamário).
- Tratamento sistêmico: quimioterapia e/ou hormonioterapia.
- Uso de radioterapia.

5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A realização do presente estudo foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora – Parecer nº. 151.219 (Anexo B), com previsão de atividades no cronograma até o ano de 2017.

6 ANÁLISE DOS DADOS

A distribuição das variáveis segundo a recorrência da doença foi avaliada pelo teste de χ^2 e, quando necessário, pelo teste exato de Fisher.

Para análise da sobrevida livre de doença em cinco anos, considerou-se a data do início do tratamento (sistêmico ou radioterapia) como o início do tempo de sobrevida.

Foi considerado como falha a recidiva locorregional e/ou metástase à distância (na data do diagnóstico clínico ou por acompanhamento por meio de exame de imagem) e os óbitos.

Foram censuradas as pacientes que permaneceram sem sinais de recidiva até a data final de seguimento (60 meses após o início do último tratamento) e aquelas com perda do seguimento ou os óbitos por outras causas, considerando-se, para análise, a data referente ao último acompanhamento registrado no prontuário médico ou a data do óbito.

As probabilidades de sobrevida livre de doença foram calculadas de acordo com o método proposto por Kaplan-Meier, agrupando-se as pacientes segundo as variáveis selecionadas para o estudo. O teste de Log-rank foi empregado para a comparação das funções de sobrevida para cada variável.

Para a avaliação dos fatores prognósticos, foi utilizado o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, computando-se *hazard ratio* (HR) e correspondentes intervalos de confiança de 95% (KLEINBAUM; KLEIN, 2005). A seleção das variáveis foi efetuada, inicialmente, segundo a significância obtida no modelo de Cox univariado (nível de significância considerado = $p < 0,20$) e a relevância na literatura (ABREU; KOIFMAN, 2002). Para a permanência das variáveis no modelo final foram considerados o nível de significância ($p < 0,05$) e a relevância destas. A significância dos parâmetros dos modelos reduzidos foi verificada através do teste de razão de verossimilhança e a proporcionalidade dos modelos de Cox foi verificada a partir do teste diagnóstico de resíduos de *Schoenfeld* (CLEVES; GOULD; GUTIERREZ, 2002).

Foram utilizados os programas EPI INFO 2012 para a entrada e análise descritiva dos dados e STATA, versão 11.0, para a análise de sobrevida livre de doença.

7 RESULTADOS

Os dados deste estudo estão apresentados no artigo Sobrevida de mulheres com câncer de mama subtipo luminal assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil e também nos apêndices A, B e C (tabelas com a distribuição na população de estudo das características sociodemográficas, tumorais e referentes ao tratamento, respectivamente, segundo a recorrência da doença) e D (curvas de sobrevida livre de doença em cinco anos para a população de estudo segundo variáveis que não permaneceram no modelo final).

SOBREVIDA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBTIPO LUMINAL ASSISTIDAS EM JUIZ DE FORA, MINAS GERAIS, BRASIL

Patrícia Oliveira Carmo (1), Isabel Cristina Gonçalves Leite (2), Maximiliano Ribeiro Guerra (3)

(1) Mestranda em Saúde Coletiva. Médica Mastologista da Prefeitura de Juiz de Fora.

(2) Professora Associada do Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

(3) Professor Adjunto do Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

RESUMO

Introdução: Em geral, o câncer de mama subtipo luminal exibe melhor prognóstico em relação aos outros subtipos tumorais. No entanto, a doença nesta condição pode assumir uma evolução desfavorável em algumas circunstâncias, o que sinaliza para a necessidade de melhor entendimento sobre o comportamento deste subtipo tumoral.

Objetivos: estimar a sobrevida livre de doença em cinco anos de mulheres com câncer de mama subtipo luminal diagnosticadas no período compreendido entre 2003 e 2005, no município de Juiz de Fora, Minas Gerais, sua associação com as variáveis prognósticas, clínicas, sociodemográficas, histopatológicas e relacionadas à utilização dos serviços de saúde e a tratamento.

Metodologia: A população de estudo foi uma coorte de base hospitalar, composta por 331 mulheres com perfil imunohistoquímico compatível com tumor de mama luminal, não metastático (estádios I, II e III), com a doença diagnosticada no período entre 2003 e 2005. Todas as mulheres foram atendidas em hospital referência em Oncologia no Município de Juiz de Fora – MG. Foram analisadas variáveis sociodemográficas, tumorais e do tratamento.

Resultados: A sobrevida livre de doença em cinco anos na população de estudo foi de 79,5% (74,6-83,6). Observou-se associação da recorrência do tumor com o tipo de serviço, estadiamento, tamanho tumoral, comprometimento linfonodal e número de linfonodos comprometidos, quimioterapia e hormonioterapia ($p < 0,05$). As mulheres que exibiram melhor sobrevida em 60 meses foram aquelas que utilizaram o serviço privado de saúde, que apresentaram doença inicial, com menor tamanho tumoral e ausência de comprometimento linfonodal, e aquelas que não fizeram uso de quimioterapia. No modelo final de Cox, a gravidade da doença e hormonioterapia foram importantes fatores prognósticos independentes.

Conclusão: os estágios avançados da doença devem ser objeto de abordagem terapêutica mais ampliada e deve-se garantir o acesso ao tratamento hormonal quando indicado, incluindo os casos de tumores da mama classificados como luminais, que, a princípio, exibem melhor prognóstico.

Palavras-chave: câncer de mama; análise de sobrevida; epidemiologia; imuno-histoquímica, receptor de estrogênio; receptor de progesterona.

ABSTRACT

Background: Luminal breast cancer usually has a better prognosis in relation to other tumoral subtypes. Nonetheless, the illness in this point can evolve unfavourably in some circumstances, what suggests the need for a better understanding about this tumoral subtype behavior.

Objectives: Estimating the disease-free survival of women with luminal breast cancer in five years, diagnosed between 2003 and 2005, in Juiz de Fora, Minas Gerais and its relation to clinic prognostic, sociodemographic, histopathological and use of public health services variables.

Methods: The database was a hospital based cohort study, composed of 331 women with immunohistochemical profile compatible with luminal breast cancer, non-metastatic (stages I, II or III), who have been diagnosed between 2003 and 2005. All the women have been treated in a hospital seen as a reference for cancer care in Juiz de Fora, MG. Sociodemographic, tumoral and treatment variables have been analyzed.

Results: The disease-free survival among the population studied was of 79.5% (74.6-83.6) in five years. An association of tumor recurrence with the type of health care, staging, tumor size, lymph node involvement and the number of lymph nodes involved, chemotherapy and hormonal therapy ($p < 0,05$) has been shown. Women who had better survival rates in 60 months were those who used private health care, who were in an initial stage, with smaller tumors, no axillary involvement and no chemotherapy treatment. On the final Cox model, gravity of the illness and the use of hormonal therapy remained as the most important independent prognostic factors.

Conclusion: Advanced stages of the disease must receive an amplified range of therapeutic approach and access to hormonal therapy must be granted whenever prescribed, regardless of the tumoral subtype, including breast tumors classified as luminal which, initially, has a better prognosis.

Keywords: breast cancer; survival analysis; epidemiology; immunohistochemistry; estrogen; progesterone.

Introdução

O câncer de mama é um importante problema de saúde pública. Segundo a Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014) da Organização Mundial da Saúde (OMS), 1,7 milhão de mulheres foram diagnosticadas com câncer de mama em 2013, sendo esta a principal causa de óbito por câncer neste grupo. Observa-se também um aumento na incidência e na mortalidade pela doença, em torno de 25% desde 2008. (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

Para o Brasil, em 2015, são esperados 57.120 casos novos de câncer de mama, com risco estimado de 56,09 casos para cada 100 mil mulheres. É o tumor mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste e Sul, apresentando incidência de 71 casos por 100 mil habitantes. Ressalta-se ainda a possibilidade de subnotificações em alguns estados do país (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

A heterogeneidade tumoral do câncer de mama confere a esta neoplasia uma dificuldade em seu diagnóstico, e, acima de tudo, um desafio no sentido de prever seu comportamento, sobrevida, melhor tratamento e esquema terapêutico (CIRQUEIRA et al., 2011).

A classificação histopatológica dos tumores mamários usada de forma isolada tem menor valor preditivo. A associação entre a histologia e a classificação molecular, por meio da imunohistoquímica, pode determinar de forma mais eficaz o perfil molecular do câncer mamário, buscando orientar a utilização do tratamento complementar e melhorar a resposta terapêutica (GOLDHIRSCH et al, 2013)

O advento das tecnologias de microarranjos de DNA complementar, com análise sequencial de genes, permitiu correlacionar perfis de expressão genética dos cânceres de mama com a clínica apresentada pelas pacientes e sua resposta aos tratamentos empregados (RAKHA; REIS FILHO; ELLIS, 2008).

Os principais fatores preditivos considerados atualmente são os receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) e o oncogene HER2. Estes parâmetros, analisados em conjunto, possibilitaram a classificação dos tumores de mama em subtipos, tais como: luminais A e B, triplo negativo, basal-like e HER2 superexpresso (ZHANG et al., 2013).

Embora ainda permaneçam algumas controvérsias a respeito da correta avaliação destes parâmetros na prática clínica, o uso de marcadores tumorais tem contribuído para melhorar o tratamento e prognóstico da doença. Analisando os possíveis fenótipos, segundo a classificação mais consensual na prática oncológica atual, os tumores da mama podem ser classificados como: luminal A (RE+, RP+, HER2 -), luminal B-HER2 negativo (RE+ e/ou RP+, HER2-), luminal B-HER2 positivo (RE+ e/ou RP+, HER2+), triplo negativo (RE-, RP-, HER2-) e HER2 superexpresso (RE-, RP-, HER2+) (GOLDHIRSH et al, 2011).

A denominação luminal é advinda da similaridade que as células neoplásicas possuem com as células mamárias normais, que ficam em contato direto com o lúmen dos ductos, as chamadas células luminais (GEYER; MARCHIO; REIS-FILHO, 2009). Dentre a classificação exposta, os tumores luminais são os mais frequentes, representando 45% a 60% dos tumores de mama e apresentam o melhor prognóstico. O grau histológico destes é geralmente baixo e são tumores bem diferenciados, existindo dois subtipos de tumor luminal: A e B. O grupo de tumores luminais B apresenta o mesmo padrão de RE e RP dos tumores luminais A, mas pode ter o valor de KI-67 mais alto e expressar ou não o HER2. Histologicamente, os tumores subtipo luminal B se apresentam menos diferenciados, com maior índice proliferativo e conseqüentemente, exibem pior resposta à terapia (RAZZAGHI et al., 2013), em relação ao subtipo luminal A.

O presente artigo pretende estimar a sobrevida livre de doença em cinco anos de mulheres com câncer de mama subtipo luminal diagnosticadas no período compreendido entre 2003 e 2005, assistidas no município de Juiz de Fora, Minas Gerais.

Método:

Foi analisada coorte de base hospitalar composta por mulheres com diagnóstico de câncer de mama efetuado entre 2003 e 2005, atendidas em hospital referência em Oncologia no Município de Juiz de Fora – MG. Foram selecionadas todas as pacientes com diagnóstico de neoplasia mamária e perfil imunohistoquímico compatível com tumor luminal, não metastático (estádios I, II e III).

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade; cor da pele; *status* menopausal, escolaridade, histórico familiar de câncer de mama, tipo de serviços de saúde e do serviço de oncologia, tipo de cirurgia, terapia complementar; tamanho tumoral, tipo histológico e comprometimento linfonodal.

A distribuição das variáveis segundo a recorrência da doença foram avaliadas pelo teste de χ^2 e, quando necessário, pelo teste exato de Fisher.

Para análise da sobrevida livre de doença em cinco anos, considerou-se a data do início do tratamento como o início do tempo de sobrevida. Foi considerado como falha a recidiva locorregional e/ou metástase à distância e os óbitos. Foram censuradas as pacientes que permaneceram sem sinais de recidiva até a data final de seguimento (60 meses após o início do último tratamento) e aquelas com perda do seguimento ou os óbitos por outras causas, considerando-se, para análise, a data referente ao último acompanhamento registrado no prontuário médico ou a data do óbito.

As probabilidades de sobrevida livre de doença foram calculadas de acordo com o método proposto por Kaplan-Meier e o teste de Log-rank foi empregado para a comparação das funções de sobrevida para cada variável. Para a avaliação dos fatores prognósticos, foi utilizado o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, computando-se *hazard ratio* (HR) e correspondentes intervalos de confiança de 95%. A seleção das variáveis foi efetuada, inicialmente, segundo a significância obtida no modelo de Cox univariado (nível de significância considerado = $p < 0,20$) e a relevância na literatura. Para a permanência das variáveis no modelo final foram considerados o nível de significância ($p < 0,05$) e a relevância destas. A

significância dos parâmetros dos modelos reduzidos foi verificada através do teste de razão de verossimilhança e a proporcionalidade dos modelos de Cox foi verificada a partir do teste diagnóstico de resíduos de *Schoenfeld*.

Foram utilizados os programas EPI INFO 2012 para a entrada e análise descritiva dos dados e STATA, versão 11.0, para a análise de sobrevivência livre de doença. A realização do presente estudo já foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora – Parecer nº. 151.219, com previsão de atividades no cronograma para até o ano de 2017.

Resultados:

A população de estudo apresentou média de idade de 54 anos ($\pm 52,55 - 55,57$), sendo que a maioria das mulheres (47,9%) encontrava-se na faixa etária de 50 a 69 anos e 8,6% tinham idade inferior até 40 anos. Predominou a cor branca (85,6%), 35,2% apresentavam baixa escolaridade e 30,4% apresentavam história familiar de câncer de mama. Em relação ao *status* menopausal, 67,6% encontravam-se no período pós-menopausa e 47,0% utilizaram exclusivamente o serviço público.

Quanto às características relativas ao tumor, 50,3% apresentavam tumores com tamanho $>2,0\text{cm}$. O estadió II foi o predominante, sendo identificado em 124 mulheres (39,3%). Em 41,0% dos casos, o comprometimento linfonodal estava presente. Em relação ao grau histológico, 29,2% das pacientes exibiam grau I e 39,4%, tumores de grau 2. O tipo histológico mais frequente foi o ductal invasivo (72%) e a invasão neurovascular estava presente em 13,3% das pacientes.

Em relação ao tratamento, 57,6% das pacientes foram submetidas à cirurgia conservadora. No que se refere ao tratamento complementar, 60% das pacientes receberam quimioterapia, 80,4% foram submetidas à radioterapia e 95,6% à hormonioterapia.

Verificou-se percentual de recorrência significativamente maior nas mulheres que utilizaram o serviço público, que tinham doença avançada ao diagnóstico, que fizeram uso de quimioterapia e não fizeram uso de

hormonioterapia. A tabela 1 exibe a distribuição das principais variáveis na população de estudo segundo a recorrência da doença.

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

VARIÁVEIS	RECORRENCIA				p-valor*
	AUSENTE		PRESENTE		
	N**	%	N**	%	
Características Sociodemográficas					
Idade ao diagnóstico					0,60
Até 49 anos	78	78,8	21	21,2	
50 - 69 anos	123	81,5	28	18,5	
≥ 70 anos	49	75,4	16	24,6	
Cor da pele					0,09
Branca	201	80,4	49	19,6	
Não branca	29	69,0	13	31,0	
Serviço de atendimento					0,03
Privado	140	83,8	27	16,2	
Público	110	74,3	38	25,7	
Escolaridade					0,14
Alta escolaridade	59	86,8	9	13,2	

Média escolaridade	81	81,8	18	18,2	
Baixa escolaridade	81	73,0	30	27,0	
Ignorada	29	78,4	8	21,6	
História familiar de câncer de mama					0,13
Ausente	160	76,9	48	23,1	
Presente	77	84,6	14	15,4	
Características tumorais					
Estadiamento					0,11
I	87	94,6	5	5,4	
II	110	82,7	14	11,3	
III	62	82,7	13	17,3	
Tamanho tumoral					0,03
<2cm	132	86,8	20	13,2	
>2cm	113	73,4	41	26,6	
Comprometimento linfonodal					0,01
Não	156	86,7	24	13,3	
Sim	88	70,4	37	29,6	
Número de linfonodos comprometidos					0,01
0	156	86,2	25	13,8	
1-3	50	79,4	13	20,6	
4-9	27	79,4	7	20,6	

≥10	11	40,7	16	59,3	
Tipo histológico					0,49
Ductal invasivo	176	77,9	50	22,1	
Lobular invasivo	35	83,3	7	16,7	
Outros tipos	19	76,0	6	24,0	
Características de tratamento					
Tipo de cirurgia					0,10
Conservadora	149	83,2	30	16,8	
Radical	100	75,8	32	24,2	
Quimioterapia					0,01
Uso	141	74,6	48	25,4	
Não uso	109	86,5	17	13,5	
Hormonioterapia					0,03
Uso	242	80,4	59	19,6	
Não uso	8	57,1	6	42,9	
Radioterapia					0,34
Não uso	46	75,4	15	24,6	
Uso	203	80,9	48	19,1	

* Teste qui-quadrado significativo se $p < 0,05$

** excluído dados incompletos

Em relação à sobrevida livre de doença não ajustada, observou-se maior recorrência da doença no grupo de mulheres que utilizou o serviço público de saúde, em comparação com o grupo que utilizou o serviço privado. Dentre as variáveis tumorais, a sobrevida livre de doença piorou a medida que a gravidade da doença aumentou, com maior recorrência para os casos com tumores >2,0cm e comprometimento linfonodal. Por fim, as pacientes submetidas a hormonioterapia exibiram menor recorrência da doença. Na tabela 2, estão apresentadas as funções de sobrevida livre de doença não ajustada para as variáveis sociodemográficas, tumorais e relativas ao tratamento.

Tabela 2 – Função de sobrevida livre de doença não ajustada para as variáveis sociodemográficas, tumorais e relativas ao tratamento da doença, Juiz de Fora (MG), 2003-2005

Variáveis	Nº de eventos	%	SLD 60m	IC95%*	p-valor**
VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS					
Idade ao diagnóstico					0,08
Até 49 anos	20	20,2	79,5	70,1 – 86,3	
50-69 anos	28	18,5	81,3	74,0 – 86,7	
≥ 70 anos	16	24,6	75,4	63,0 – 84,1	
Cor da pele					0,07
Branca	48	19,2	81,0	75,1 –85,0	
Não branca	13	31,0	68,0	52,3 –80,5	
Serviço					0,03
Privado	38	15,6	84,3	77,8–89,0	
Público	26	25,7	74,0	66,1–80,3	
Escolaridade					0,19

Alta	9	13,3	86,7	76,1-92,9	
Média	18	18,2	81,6	72,4-88,0	
Baixa	29	26,1	73,6	64,3-80,8	
Ignorada	8	21,6	78,0	60,8-88,3	
Histórico familiar					0,16
Ausente	47	22,6	77,2	70,8-82,3	
Presente	14	15,4	84,4	75,1-90,4	
VARIÁVEIS TUMORAIS					
Gravidade da doença					
Inicial	9	8,8	92,0	85,5-69,4	<0,01
Intermediária	25	21,5	79,8	71,6-85,9	
Avançada	30	40,5	59,1	47,0-69,4	
Tamanho tumoral					
≤ 2cm	20	13,2	86,0	80,2-91,2	<0,01
>2cm	41	26,7	73,0	65,5-79,5	
Comprometimento linfonodal					
Ausente	23	12,8	87,0	81,2-91,2	<0,01
Presente	37	29,6	70,2	61,3-77,4	
Número de linfonodos comprometidos					
0	24	13,2	86,5	80,6-90,8	<0,01
1-3	13	20,6	79,3	67,1-87,4	
4-9	7	20,5	79,1	61,0-89,4	
≥ 10	16	59,2	40,7	22,5-58,2	

Tipo histológico

0,60

Ductal invasivo	49	39,5	78,2	72,2-83,0
Lobular invasivo	7	7,6	83,3	68,2-91,7
Outros tipos	6	8	76,0	54,2-97,4

VARIÁVEIS DO TRATAMENTO**Tipo de cirurgia**

Conservadora	30	16,7	83,2	76,9-87,9	0,06
Radical	32	24,2	75,5	61,7-81,9	

Quimioterapia

Uso	48	25,4	74,5	67,6-80,1	0,01
Não uso	16	12,7	87,1	79,8-91,8	

Hormonioterapia

Uso	59	19,6	80,4	75,4-84,4	0,03
Não uso	05	35,7	58,4	27,0 – 80,0	

Radioterapia

0,30

Uso	15	6,0	75,4	62,5-84,3
Não uso	48	78,7	80,8	75,3-85,1

#SLD 60m = sobrevida livre de doença em 60 meses (em percentual).

*IC95%: intervalo de confiança de 95%; ** Teste de Log-rank para cada variável.

Na análise multivariada, verificou-se que a maior gravidade da doença e o não uso de hormônio na terapia adjuvante estavam relacionados ao maior risco de recorrência da doença na população de estudo (Tabela 3). Ressalte-se que, apesar da manutenção da variável cor da pele nesse modelo conferir significância estatística à variável hormonioterapia ($p=0,03$) e melhorar a significância global do modelo, esta variável não foi considerada no modelo final, uma vez que não se manteve significativa ($p=0,24$). A figura 1 exibe as curvas de sobrevida livre de doença em cinco anos para a população de estudo para as variáveis mantidas do modelo final.

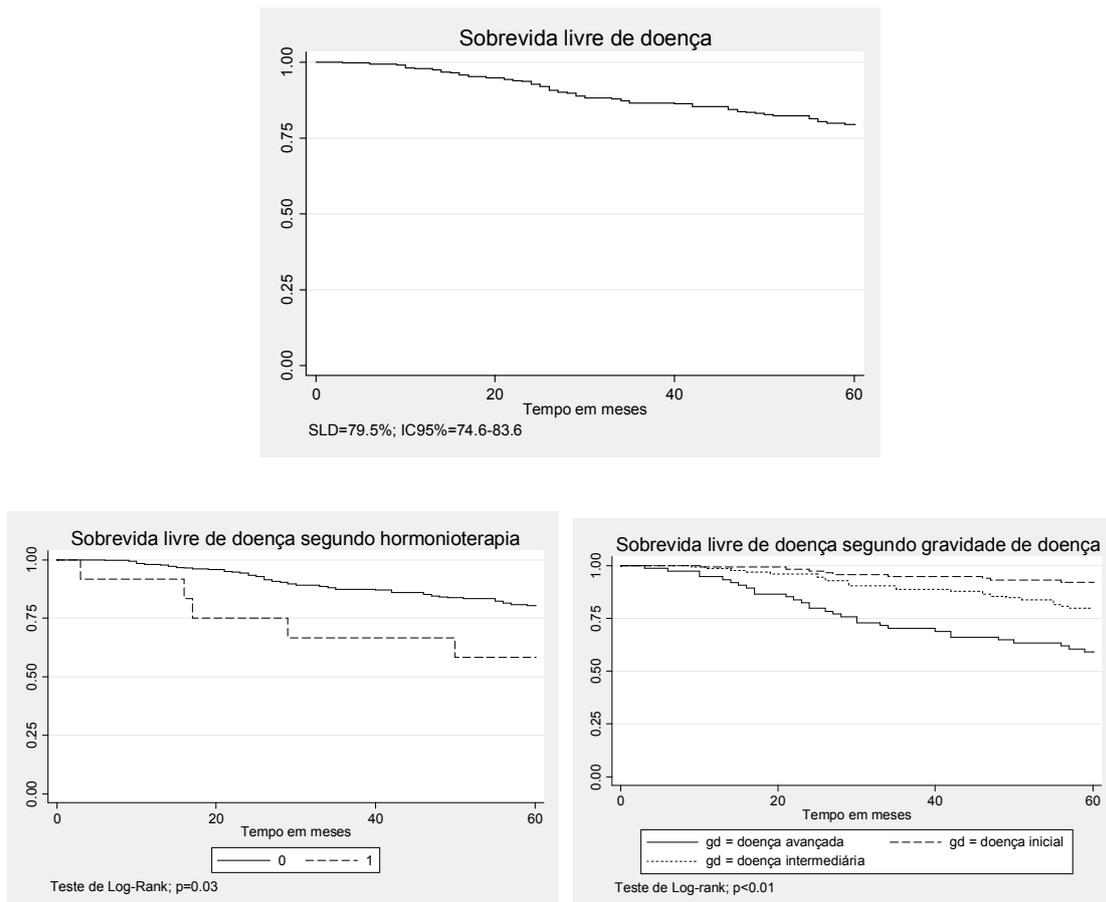
Tabela 3 - Hazard ratios (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, segundo bloco de variáveis, Juiz de Fora (MG), 2003-2005.

	HR bruta	IC95%*	HR ajustada	IC95%*
Hormonioterapia				
Uso	1,00		1,00	
Não uso	2,63	1,05-6,55	2,45	0,97-6,23
Gravidade da doença				
Inicial (I)	1,00		1,00	
Intermediária (II)	2,71	1,27-5,81	2,87	1,33-6,17
Avançada (III)	6,57	3,12-13,85	6,49	3,08-13,69

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

A sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos para a população estudada foi de 79,5% (IC95%: 74,6-83,6). A figura 1 também apresenta as curvas de sobrevida das variáveis mantidas no modelo final.

Figura 1 – Curvas de sobrevida livre de doença em cinco anos para a população de estudo e segundo variáveis do modelo final, Juiz de Fora (MG), 2003-2005



0=sem HT 1=com HT

DISCUSSÃO

O estudo da sobrevida permite retratar a interferência de vários fatores na evolução da doença, como a acessibilidade ao serviço de saúde, tempo decorrido entre diagnóstico e início do tratamento e qualidade do tratamento utilizado. Desta forma representa importante indicador da atenção oncológica

em uma região, permitindo estipular mudanças nos serviços de saúde (SANT, 2001).

O presente estudo analisou a sobrevida livre de doença em cinco anos para pacientes com câncer de mama subtipo luminal e evidenciou um resultado de 79,5% (IC95%: 74,6-83,6). Os estudos brasileiros mostram resultados de sobrevida livre de doença para câncer de mama subtipo luminal de 93,38% (BORGES, 2011). Dentre estudos internacionais, as taxas de sobrevida para o subtipo luminal variam entre 93,3% (CALDERELLA 2011), 96% (MORROW, 2013), 94% (PRAT 2013), e a heterogeneidade observada nos resultados pode ser resultado de diferenças metodológicas, como por exemplo, alguns estudos se baseiam em valores de receptor de progesterona de forma isolada para avaliar as diferenças de sobrevida e não em todo o painel da imunohistoquímica (FERNÁNDEZ, 2015).

A média de idade de 57,8 anos observada nesta coorte também apresenta similaridade com as análises obtidas em outro estudo (FERNÁNDEZ 2015), encontrando base para justificativa na maior realização de exames nesta fase, como a mamografia, coincidindo com o climatério e sua maior solicitação de exames nesta fase da vida da mulher (ABREU, KOIFMAN 2012).

As mulheres que utilizaram o serviço público de saúde apresentaram pior função de sobrevida livre de doença, em relação àquelas que fizeram uso do serviço privado ($p=0,03$). No tocante à cor da pele, as mulheres não brancas exibiram maior recorrência da doença do que as brancas, embora com significância apenas marginal ($p=0,07$). Tais achados podem estar relacionados à maior dificuldade de acesso a métodos diagnósticos e terapêuticos nessas circunstâncias. Neste sentido, alguns aspectos merecem ser considerados. Por ser um país de dimensões continentais, com colonização distinta entre suas cinco principais regiões territoriais (apresentando diferentes condições climáticas, urbanísticas, nutricionais e socioeconômicas, fatores estes que influenciam na carcinogênese) e composto por uma população que sofreu intenso processo de miscigenação, o Brasil apresenta diferenças biológicas quanto ao câncer de mama na sua população (ANDRADE, 2014). Nas cinco regiões do país, observa-se dificuldade de acesso aos sistemas de saúde, seja por questões econômicas ou até geográficas, o que pode explicar a menor

sobrevida brasileira em relação aos estudos internacionais (ANDRADE, 2014). O diagnóstico tardio, conseqüente às disparidades observadas em nosso sistema de saúde, contribui para os altos índices de doença avançada já ao diagnóstico, e explicam parcialmente o alto índice de morte observado em pacientes afrodescendentes (ANDRADE, 2014).

Além disso, as diferenças raciais e étnicas são observadas quando analisamos os diferentes subtipos moleculares da doença mamária, sendo comum observarmos a alta incidência de doença triplo-negativa entre as pacientes afro-americanas (CAREY, 2006), com maior taxa de mortalidade e incidência de tumores mais agressivos (BAUER 2007).

Constatou-se pior sobrevida livre de doença nos casos com tumores >2,0cm e esta característica também está representada no modelo final já que é utilizada na construção da variável gravidade da doença. De forma geral, os estudos mostram que quando o tumor mede mais de 2 centímetros a sobrevida é em torno de 73%, associando-se a neoplasias de comportamento mais agressivo, ao passo que supera os 80% nos tumores menores de 2 centímetros (CALDARELLA 2011, MILLAR 2009). Esse achado é semelhante a estudos americanos (CAREY 2006, PRAT 2013).

No que concerne à gravidade da doença, constatou-se que esta variável interferiu de forma direta na sobrevida livre de doença, englobando os principais fatores prognósticos em sua definição (tamanho tumoral, grau histológico, estadio e envolvimento dos linfonodos axilares). Destaca-se que os melhores índices de sobrevida são alcançados nos países com os maiores percentuais de doença em fase inicial. A detecção precoce possibilita diagnóstico de formas menos agressivas e o melhor tratamento, impactando na sobrevida (SEER, 2012).

Cabe lembrar que gravidade da doença também envolve o comprometimento linfonodal e que os estudos indicam diferença positiva em torno de 15% na sobrevida em paciente com axila negativa (CRABB et al, 2008; BLOWS 2010).

A realização de quimioterapia parece não contribuir para aumento da sobrevida na população de estudo e o uso de terapia hormonal associou-se a

uma menor recorrência da doença. Embora muito estudado, o mecanismo pelo qual os receptores hormonais atuam na evolução da doença ainda não é totalmente conhecido. Os tumores luminais, por apresentarem receptores positivos para estrogênio, não apresentam resposta distinta quando tratados com quimioterapia e, ao contrário, beneficiam-se quase na sua totalidade (80,4%) da hormonioterapia (BLOWS 2010).

CONCLUSÃO:

O câncer de mama deve ser continuamente estudado para que novas propostas de tratamento sejam elaboradas, melhorando a sobrevida.

A sobrevida livre de doença em cinco anos para mulheres tratadas para câncer de mama luminal não metastático desta coorte foi de 79,5% (IC95%: 74,6-83,6). As taxas de sobrevida livre de doença observadas estão dentro dos parâmetros aceitáveis em relação a estudos internacionais. A gravidade da doença e o uso de hormonioterapia foram os fatores prognósticos mais importantes.

As outras variáveis consideradas (idade, cor, tipo de tratamento, comprometimento linfonodal), apesar de não terem sido mantidas no modelo final, apresentam importante relevância clínica no que se refere à sobrevida livre de doença, sendo que a maioria se mostrou associada à recorrência da doença na análise univarida.

A análise da sobrevida livre de doença em cinco anos efetuada nesse estudo possibilitou uma melhor compreensão do perfil de pacientes com tumores luminais e seus fatores prognósticos, permitindo traçar estratégias visando diminuição da mortalidade pela doença em nossa região.

Referências

ABREU, E. et al. Sobrevida de dez anos de câncer de mama feminino em coorte populacional em Goiânia Brasil, 1988-1990. **Cad Saude Colet.**, vol. 20, n. 3, p. 305-313, 2012.

ANDRADE, A. C. M. et al. Molecular breast cancer subtypes and therapies in a public hospital of Northeastern Brazil. **BMC Women's Health**, vol. 14, n. 110, 2014.

BAUER, K. R. et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. **Cancer**, Hoboken, v. 109, n. 9, p. 1721-1728, May 2007.

BLOWS, F. M. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10159 cases from 12 studies. **PLoS medicine**, San Francisco, v. 7, n. 5, p. e1000279, May 2010.

BORGES, G. S. et al. Análise da sobrevida livre de doença e sobrevida global em pacientes com câncer de mama luminal A. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, Belo Horizonte, v. 7, n. 26, p. 18-23, 2011.

CALDARELLA, A. et al. Female Breast cancer Status According to ER, PR and HER2 Expression: A population Based Analysis. **Pathol. Oncol.**, vol. 17, p. 753-758, 2011.

CAREY, L. A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. **The journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 295, n. 21, p. 2492-2502, Jun. 2006.

CIRQUEIRA, M. B. et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 10, p. 499-503, Out. 2011.

CRABB, J. S. et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, vol. 8, n. 3, p. 249-256, 2008.

GARCÍA FERNANDEZ, A. et al. Differential patterns of recurrence and specific survival between luminal A and luminal B breast cancer according to recent changes in the 2013 St Gallen immunohistochemical classification. **Clin Transl Oncol**, vol. 17, n. 3, p. 238-246, Oct. 2015.

GEYER, F. C.; MARCHIO, C.; REIS-FILHO, J. S. The role of molecular analysis in breast cancer. **Pathology**, Surry Hills, v. 41, n. 1, p. 77-88, Jan 2009.

GOLDHIRSCH, A. Winer, E. P.; Coates, A.S. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. **Ann Oncol**, London, vol. 24, n. 9, p. 2206-2223, Sep. 2013.

GOLDHIRSCH, A. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Annals of Oncology**, London, v. 22, n. 8, p. 1736-1747, Aug. 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2014**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2014.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER. **Globocan 2012**: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. c2014. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/>>. Acesso em: 5 março 2015.

MILLAR, E. K. A. et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 27, n. 28, Oct. 2009.

MORROW, M. Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes. **The Breast**, vol. 22, n. 2, p. S106-S109, Aug. 2013.

PRAT, A. et al. Prognostic Significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 31, n. 2, p. 203-209, Jan. 2013.

RAKHA, E. A.; REIS-FILHO, J. S.; ELLIS, I. O. Basal-like breast cancer: a critical review. **Journal of clinical oncology**. v. 26, n. 15, p. 2568-2581, 2008.

RAZZAGHI, H. et al. Association between mammographic density and basal-like and luminal A breast cancer subtypes. **Breast cancer research**, London, v. 15, n. 5, p. R76, 2013.

SANT, M. et al. Cancer Survival increases in Europe, but International differences remain wide. **Eur J Cancer**, vol. 37, n. 13, p. 1659-1667, Sep. 2001.

Surveillance, Epimediology and Endresults – SEER. Cancer statistics available online [Internet]. [cited 2012 Apr 07]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975-2003/results_merged/sect_04_breast.pdf

TAVASSOLI, F. A.; DEVILEE, P. Tumors of the breast and female genital organs pathology and genetics. **World health organization**. Lyon. IARC press, 2003.

ZHANG, X. et al. Luminal breast cancer cell lines overexpressing ZNF703 are resistant to tamoxifen through activation of Akt/mTOR signaling. **Plos One**, San Francisco, v. 8, n. 8, e72053, p. 1-10, Aug. 2013.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo mostram que as mulheres tratadas para o câncer de mama subtipo luminal na cidade de Juiz de Fora/MG apresentam aspectos relativos ao seu processo de adoecimento semelhante à literatura.

Apesar de ser heterogêneo em sua manifestação, o câncer de mama, sobretudo o subtipo luminal, pode se comportar de forma pouco usual ao normalmente esperado em alguns grupos, dependendo das características de cada paciente e com isso obter ao final de cada caso uma sobrevida aquém daquela entendida como satisfatória para esse tipo imunohistoquímico.

Se avaliarmos a média dos estudos internacionais, com sobrevida superior a 90%, o presente estudo mostra resultado inferior, refletindo aspectos relacionados a nossa população e as variáveis envolvidas nesta observação.

Fatores relacionados ao acesso aos serviços de saúde e ao tratamento fizeram diferença na análise quando vistos isoladamente, mas não no modelo final. A cor da pele, obtida como dado autorreferido, apesar de não ter sido mantida por questões estatísticas, de alguma forma influenciou a hormonioterapia quando mantida, o que pode ser reflexo, mais uma vez, de questões sociais interferindo nas possibilidades terapêuticas. Seu impacto na análise de sobrevida é identificado na literatura.

Sabe-se que a biologia molecular representa o futuro dos tratamentos direcionados ao câncer de mama, mas ainda não dispomos no Brasil de tais recursos propedêuticos, já amplamente utilizados no exterior. Essa pode ser uma hipótese para o impacto da menor sobrevida observada em nossos registros.

Devemos ainda focalizar a participação dos profissionais de saúde nas estratégias de reduzir as possíveis dificuldades ao bom andamento dos diagnósticos e tratamentos e ainda melhorar a máquina pública facilitando o acesso do usuário ao diagnóstico precoce, fomentando discussões para revisão das orientações atuais de saúde pública que no caso do câncer de mama diminuem recursos e restringem acesso (como por exemplo, a orientação de realização do exame de mamografia bianualmente, falta de recursos como o mapeamento genético aprimorando o diagnóstico, restrição da

realização de exames antes dos 40 ou após 69 anos), baseadas em modelos de países com outra estrutura de assistência à saúde.

9 REFERÊNCIAS

ABREU, E.; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 1, p. 113-131, jan./mar. 2002.

ALVES, V.A. Garantia de qualidade em imuno-histoquímica. In: ALVES, V.A.; BACCHI, C.E.; VASSALLO, J. **Manual de imuno-histoquímica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, cap. 1, p. 1-7, 1999.

ADAIR, F. et al. Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year report. **Cancer**, New York, v. 33, n. 4, p. 1145-1150, Apr 1974.

ALVARENGA, M. Carcinomas da mama. In: BACCHI, C. E.; ALMEIDA, P. C.; FRANCO, M. S. Eds.). **Manual de padronização de laudos histopatológicos**: Sociedade Brasileira de Patologia. Rio de Janeiro: Reichmann e Affonso, p. 193-203, 1999.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast cancer facts & figures 2013-2014**. Atlanta: American Cancer Society, 2013.

ANDERS, C. K. et al. Breast Cancer before age 40 years. **Seminars in oncology**, Philadelphia, v. 36, n. 3, p. 237-249, Jun 2009.

ANDERS, C. K. et al. The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases. **Cancer**, New York, v. 117, n. 8, p. 1602-1611, Apr. 2011.

ANDERSON, W. F.; JATOI, I.; DEVESA, S. S. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 90, n. 2, p. 127-137, Mar 2005.

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

ARPINO, G. et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. **Breast Cancer Research**, London, v. 6, n. 3, p. R149-156, 2004.

AUTIER, P. et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. **BMJ**2010, 341 :c3620.

BASÍLIO, R. L. S. **Sobrevida de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados**. 2011. 113f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)– Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2011.

BARROS, A. C. S. D. et al. **Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama**. Brasília: Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina, 2001. Projeto Diretrizes.

BARROS, A. C. S. D.; BUZAID, A. C. (Eds.). **Câncer de Mama: tratamento multidisciplinar**. São Paulo: Dendrix, 2007.

BAUER, K. R. et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. **Cancer**, Hoboken, v. 109, n. 9, p. 1721-1728, May 2007.

BERRY, D. A. et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 353, n. 17, p. 1784-1792, Oct 2005.

BERRY, D. A. et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 295, n. 14, p. 1658-1667, Apr 2006.

BODEY, B. The significance of immunohistochemistry in the diagnosis and therapy of neoplasms. **Expert Opin Biol Ther**, v. 2, n. 4, p. 371-393, 2002.

BLOWS, F. M. et al. Subtyping of breast câncer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10159 cases from 12 studies. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 7, n. 5, p. e1000279, May 2010.

BORGES, G. S. et al. Análise da sobrevida livre de doença e sobrevida global em pacientes com câncer de mama luminal A. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, Belo Horizonte, v. 7, n. 26, p. 18-23, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **TNM: Classificação de Tumores Malignos**. 6. ed. Rio de Janeiro: Inca, 2004. 254p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Resumo**. Alimentos, nutrição, atividade física e prevenção de câncer: uma perspectiva global. Tradução de Athayde Hanson Tradutores. Rio de Janeiro: Inca, 2007. 12p.

BRAY, F. et al., Global cancer transities according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study, **The Lancet Oncology**, London, v. 13, n. 8, p. 790-801, Aug 2012.

BUITRAGO, F.; UEMURA, G.; SENA, M. C. F. Fatores prognósticos em câncer de mama. **Comunicação em Ciências da Saúde**, Brasília, v. 22, p. S69-S82, mar. 2011. Suplemento 1.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M. R. Técnicas de análise de sobrevivência. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 579-594, mai./jun. 2002.

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

CARTER, C. L.; ALLEN, C.; HENSON, D. E. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. **Cancer**, New York, v. 63, n. 1, p. 181-187, Jan 1989.

CARVALHO, S.T. et al. Evaluation of prognostic factors in stage IIA breast tumors and their correlation with mortality risk. **Clinics**, São Paulo, v. 66, n. 4, p. 607-612, abr. 2011

CHEANG, M. C. et al. Ki67 index, Her2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 101, n. 10, p. 736-750, May, 2009.

CHOI, J. et al., Metabolic interaction between cancer cells and stromal cells according to breast cancer molecular subtype. **Breast Cancer Research**, London, v. 15, n. 5, p. R78, 2013.

CLEVES, M. A.; GOULD, W. W.; GUTIERREZ, R. G. **An introduction to survival analysis using Stata**. College Station: Stata Press, 2002. 290p.

CINTRA, J. R. D. et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 178-187, 2012a.

CINTRA, J. R. D. **Sobrevida e fatores associados em pacientes com câncer de mama, com diagnóstico entre 2003 e 2005 no município de Juiz de Fora – Minas Gerais**. 2012. 195f. Tese (Doutorado em Saúde Brasileira)– Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012b.

CIRQUEIRA, M. B. et al. Subtipos moleculares do câncer de mama, **Femina**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 10, p. 499-503, out. 2011.

COONS, A. H.; CREECH, H. J.; JONES, R. N. Immunological properties of an antibody containing a fluorescent group. *Proceedings Society 43 Experimental Biology and Medicine*, Maywood, v. 47, n. p. 200-202, 1941.

DAWOOD, S. et al. Defining breast cancer prognosis 2011 defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. **Breast Cancer Res treat**, v. 126, n. 1, p. 185-192, Feb 2011.

ELIASSEN, A. H. et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 296, n. 2, p. 193-201, Jul 2006.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histologic grade in breast cancer: experience from large study with long term follow-up. **Histopathology**, Oxford, v. 19, n. 5, p. 403-410, Nov. 1991.

ENGER, S.M. et al. Body weight correlates with mortality in early-stage breast cancer. **Archives of Surgery**, Chicago, v. 139, n. 9, p. 954-960, Sep 2004.

FERLAY, J. et al. **GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase n. 10**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em: 18 out. 2012.

FERNANDES, R. C. et al. Coordinated expression of ER, PR and HER2 define different prognostic subtypes among poorly differentiated breast carcinomas. **Histopathology**, Oxford, v. 55, n. 3, p. 346-352, Sep 2009.

FITZGIBBONS, P. L. et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Arch Pathol Lab Med**, v. 124, n. 7, p. 966-978, Jul 2000.

FOULKES, W.; SMITH, I.; REIS, J. Triple-negative breast cancer. **New England J Medicine**, v. 363, n. 20, p. 1938-1948, Nov 2010.

GEYER, F. C.; MARCHIO, C.; REIS-FILHO, J. S. The role of molecular analysis in breast cancer. **Pathology**, Surry Hills, v. 41, n. 1, p. 77-88, Jan 2009.

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**, Philadelphia, v. 252, n. 3, p. 426-433, Sep 2010.

GOLDHIRSCH, A. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Annals of Oncology**, London, v. 22, n. 8, p. 1736-1747, Aug 2011.

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 Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n.1 1, p. 2455-2466, nov. 2009.

HASS, P.; COSTA, A.; B.; SOUZA, A. P. Epidemiologia do câncer de mama em homens, **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 68, n. 3, p. 476-481, set./dez. 2009.

HERSHMAN, D. et al. Racial disparities in treatment and survival among women with early breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 23, n. 27, p. 6639-6646, Sep 2005.

HILSENBECK, S. G. et al. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, Boston, v. 52, n. 1-3, p. 227-237, 1998.

HOWLADER, N. et al. (Eds.). **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011**. Bethesda: National Cancer Institute, 2013. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/>. Acesso em: 1 abr. 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios**. 2013. Disponível em:

<<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad98/saude/metodologia.shtm>>. Acesso em: 26 jan. 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Inca e Ministério da Saúde apresentam estimativas de câncer para 2014.
2013. Disponível em:
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2013/inca_ministerio_saude_apresentam_estimativas_cancer_2014>. Acesso em: 1 maio 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2014.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Biennial Report 2012/2013.** Lyon: IARC/WHO, 2013.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER. **Globocan 2012:** estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. c2014. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/>>. Acesso em: 5 maio 2014.

JAFFER, S.; BLEIWEISS, I.J. Beyond hematoxylin and eosin: the role of immunohistochemistry in surgical pathology. **Cancer Invest**, v. 22, n. 3, p. 445-65, 2004.

JEMAL, A. et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, Philadelphia, v. 19, n. 8, p. 1893- 1907, Aug 2010.

JEMAL, A. et al. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin**, New York, v. 61, n. 2, p. 69–90, Mar./Apr 2011.

KATZ, A. et al. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. **The lancet oncology**, London, v. 8, n. 1, p. 55-62, Jan 2007.

KENNECKE, H. et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 28, n. 20, p. 3271-3277, Jul 2010.

KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M. **Survival analysis: a self-learning text.** 2. ed. New York: Springer, 2005. 606p.

LAGIOU, P.; ADAMI, J.; TRICHOPOULOS, D. Measures and estimates of cancer burden. In: ADAMI, D.; HUNTER, D.; TRICHOPOULOS, D. (Eds.).

Textbook of cancer epidemiology. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2008. p. 34-60.

LOHRISCH, C. et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 24, n. 30, p. 4888-4894, Oct 2006.

McPHERSON, K.; STEEL, C. M.; DIXON, J. M. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. **British medical journal**, London, v. 321, n. 7261, p. 624-628, Sep 2000.

MENDONÇA, G. A. S.; SILVA, A. M.; CAULA, W. M. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 5, p. 1232-1239, set./out. 2004.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **Breast cancer: NCC guidelines for patients**[®]. 2011. Disponível em: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp>. Acesso em: 8 nov. 2013.

NIELSEN, T. O. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. **Clin Cancer Res.**, v. 10, n. 16, p. 5367-5374, Aug 2004.

PEROU, C.M. et al. Molecular portraits of human breast tumors. **Nature**, v. 406, n. 6797, p. 747-752, Aug 2000.

RAKHA, E. A.; ELLIS, I. O. Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. **Advances in anatomic pathology**, Hagerstown, v. 18, n. 4, p. 255-267, Jul 2011.

RAKHA, E. A.; REIS-FILHO, J. S.; ELLIS, I. O. Basal-like breast cancer: a critical review. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 26, n. 15, p. 2568-2581, 2008.

RAZZAGHI, H. et al. Association between mammographic density and basal-like and luminal A breast cancer subtypes. **Breast cancer research**, London, v. 15, n. 5, p. R76, Sep 2013.

REIS FILHO, J. S.; PUSZTAI, L. Gene expression. Profiling in Breast Cancer: classification, prognostication and prediction. **Lancet**, London, v. 378, n. 9805, p. 1812-1823, Nov 2011.

ROSA, L. M.; RADÜNZ, V. Taxa de sobrevida na mulher com câncer de mama: estudo de revisão. **Texto & contexto enfermagem**, Florianópolis, v. 21, n. 4, p. 980-989, out./dez 2012.

SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2012. **CA: a cancer journal for clinicians**, New York, v. 62, n. 1, p. 10-29, Jan/Feb 2012.

SCHMITT F. C. et al. p53 in breast carcinomas: association between presence of mutation and immunohistochemical expression using a semiquantitative approach. **Pathology - Research and Practice**, v. 194, n. 12, p. 815-819, 1998.

SIMON R.; MIRLACHER M.; SAUTER G. Tissue microarrays in cancer diagnosis. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 3, n. 4, p. 421-430, Jul 2003.

SOTIRIOU C, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. **J Natl Cancer inst.**, v. 98, n. 4, p. 262-272, Feb 2006.

SORLIE, 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**, Washington, v. 100, n. 14, p. 8418-8423, Jul 2003.

SPRAGUE, B. L. et al. Socioeconomic status and survival after an invasive breast cancer diagnosis. **Cancer**, Hoboken, v. 117, n. 7, p. 1542-1551, Apr 2011.

TRUFELLI, D.A. et al. Análise do atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama em um hospital público. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 54, n. 1, p. 72-76, fev. 2008.

VIALE G. Pathological work up of the primary tumor: Getting the proper information out of it. **Breast**, v. 20, n. 3, p. S82-86, Oct 2011.

VIEIRA, D. S. C. et al. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 42-47, jan. 2008.

VODUC, K.D. et al. Breast cancer subtypes and risk of local and regional relapse. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 28, n. 10, p. 1684-1691, Apr 2010.

VON MINCKWITZ, G. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast subtypes. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 30, n. 15, p. 1796-1804, May 2012.

WERNER, B. et al. Uso prático da imuno-histoquímica em patologia cirúrgica. **J Bras Patol Med Lab**, v. 41, n. 5, p. 353-64, 2005.

YAMAMOTO, M. et al. p53 accumulation is a strong predictor of recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. **Cancer science**, Oxford, v. 105, n. 1, p. 81-88, Jan 2014.

YANG, X. R. et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the breast cancer association consortium studies. **Journal of National Cancer Institute**, Washington, v.102, n. 3, p. 250-263, Feb 2011.

ZHANG, X. et al. Luminal breast cancer cell lines overexpressing ZNF703 are resistant to tamoxifen through activation of Akt/mTOR signaling. **PloS one**, San Francisco, v. 8, n. 8, p. e72053, Aug 2013.

Anexo A: ficha de coleta de dados

FICHA HOSPITALAR

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

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Prontuário: _____

Nome da mãe: _____

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

Raça/Cor: _____ (1-Branca; 2-Preta; 3-Amarela; 4-Parda; 5-Indígena; 9-ignorado)

Residência: _____ Bairro: _____

CEP: _____ - Cidade: _____ UF: ___ Tel.: (0xx___) _____

HISTÓRIA SOCIAL E FAMILIAR

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

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

Profissão (atual e anterior tempo): _____

Tabagismo: ___ (1-Fumante; 2-Ex-fumante; 3-Nunca fumou; 9-ignorado); Quantidade diária: _____

Tempo: _____

Consumo de álcool: ___ (1-Etilista social; 2-Atual; 3-Passado; 4-Nunca usou; 9-ignorado); Tipo de bebida: _____ Quantidade diária: _____ Tempo: _____

História familiar de câncer: _____ (1-Presente; 0-Ausente; 9-ignorado)

História familiar de câncer de mama: _____ (1-Presente; 0-Ausente; 9-ignorado)

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

HISTÓRIA REPRODUTIVA

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

Menstruação: _____ (1-Presente; 0-Ausente; 9-ignorado);

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

Gravidez: ___ (1-Sim; 0-Não; 9-ignorado) - Nº: ___ Aborto: ___ (1-Sim; 0-Não; 9-ignorado) G ___ P ___ A ___

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

Se menopausa, identificar: idade que parou de menstruar: ____ Se foi depois de alguma cirurgia: ____
(1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado); Uso de hormônio: ___ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado) - Tempo: _____

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

Hipertensão arterial: _____ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado)/ Problemas nas mamas: _____ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado)

outro problema anterior ao câncer

Se sim: _____ (1-Dor; 2-Nódulos; 3-Abscesso; 4-Trauma; 5-Outros: _____) (1-Direita; 2-Esquerda; 3-Ambas; 9-

Ignorado); Tempo de duração: _____

DOENÇA ATUAL – CÂNCER DE MAMA

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

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

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

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

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

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

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

Marcadores tumorais: (1-Presente; 0-Ausente) - Data: ___/___/___ Estrógeno ___

Progesterona ___ P53 ___ C-erb-b2 ___ Vimentina ___ Ki67 ___ FISH ___

Outro: _____

CARACTERÍSTICAS ANATOMO-PATOLÓGICAS

Data de liberação do diagnóstico histopatológico: ___/___/___

Tipo histológico predominante: _____

Invasão vascular: _____ Invasão perineural: _____ Infiltrado inflamatório: _____

Multifocalidade: _____ Multicentricidade: _____ Extensão do tumor: _____ (pele da mama; mamilo, Musculatura peitoral); Margens cirúrgicas: _____ (livres; exíguas; comprometidas; não avaliadas) -

Componente intraductal ___ Se presente, tipo? _____

Critérios avaliação microscópica: Grau Histológico: ___ Grau Nuclear: ___ Grau Mitótico: _____

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

Linfonodo sentinela: (1- Sim; 0- Não; 9- Ignorado); Se sim: especifique o número: _____ (1- Positivo; 0- Negativo; 9- Ignorado).

Se LS negativo, realizou Imunohistoquímica? (1- Sim; 0- Não; 9- Ignorado) + (1- Positivo; 0- Negativo; 9- Ignorado)

Esvaziamento axilar: (1- Sim; 0- Não; 9- Ignorado) – Linfonodos isolados: nº _____

Linfonodos comprometidos: nº _____

Estadiamento clínico: T ____ N ____ M ____ UICC: _____

Estadiamento clinicopatológicos (antes da terapia complementar): T ____ N ____ M ____

TRATAMENTO COMPLEMENTAR: (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado)

Se sim: (1-Neoadjuvante; 2-Adjuvante; 3-Neoadjuvante + adjuvante; 4-Paliativa; 9-Ignorado)

Radioterapia: (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado) - Se sim: início: __/__/__ término: __/__/__

Nº de sessões: _____ (1-mama/plastrão; 2-FSC; 3-axila; 4-mamária interna; 9-ignorado)

Atraso/interrupção no tratamento: (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado);

Se sim: (1- efeito colateral; 2-recusa; 3-dificuldade de acesso; 4-problemas técnicos; 5-Outros)

Quimioterapia/Hormonioterapia: (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado) - Se sim:

1ª droga: _____ Data início: __/__/__ Data término: __/__/__ Nº de ciclos: _____

2ª droga: _____ Data início: __/__/__ Data término: __/__/__ Nº de ciclos: _____

3ª droga: _____ Data início: __/__/__ Data término: __/__/__ Nº de ciclos: _____

4ª droga: _____ Data início: __/__/__ Data término: __/__/__ Nº de ciclos: _____

Atraso/interrupção no tratamento: (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado); **Se sim:** (1-efeito colateral; 2-recusa; 3-dificuldade de acesso; 4-problemas técnicos; 5-Outros: _____)

Houve toxicidade durante o tratamento? (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado):

Se sim, especifique: ____ (1-precoce; 2-imediata; 3-tardia; 4-ultra-tardia)

Especifique e faça sua graduação: Cardíaca; Hematológica;

Alérgica; Alopecia; Neuronal; Renal; Gástrica;

Seguimento: (1-Sim; 0-Não) – Data do último contato: __/__/__.

Estado da doença: (1-Sem evidência; 2-Doença estável; 3-Doença em progressão; 4-Fora de possibilidade; 5-óbito; 9-Ignorado)

– **Se óbito**, informar: data __/__/__ - (0- por outra causa; 1-por doença da mama; 9-Ignorado)

– **Se viva**, informar: data do último contato __/__/__ - (0-sem doença; 1- com doença; 9-Ignorado)

Obs.:

Anexo B: aprovação no comite de ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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: 1

CAAE: 04575712.4.0000.5147

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 151.219

Data da Relatoria: 22/11/2012

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto esta clara e detalhada de forma objetiva. Descreve as bases científicas que justificam o estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Apresenta clareza e compatibilidade com a proposta de estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios estão bem caracterizados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem valor acadêmico e científico e foi bem estruturada na sua metodologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto está em configuração adequada.

Recomendações:

Diante do exposto e de acordo com as atribuições definidas na Res.CNS 195/96, manifesto pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Endereço: JOSE LOURENCO KEILMER S/N
Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-8788 E-mail: cep.propeq@ufjf.edu.br

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa proposto.

JUIZ DE FORA, 22 de Novembro de 2012

Assinador por:
Paulo Cortes Gago
(Coordenador)

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 **Fax:** (32)1102-3788 **E-mail:** cep.propesq@ufjf.edu.br

APENDICE A

Tabela 1: Características sócio-demográficas na população de estudo segundo expressão de HER

VARIÁVEIS	EXPRESSÃO DE HER2				p-valor*
	NEGATIVA		POSITIVA		
	N	%	N	%	
Idade ao diagnóstico					0,05
Até 49 anos	82	82,8	17	17,2	
50 - 69 anos	140	92,7	11	7,3	
≥ 70 anos	58	89,2	7	10,8	
Cor da pele					0,62
Branca	221	88,4	29	11,6	
Não branca	36	85,7	6	14,3	
Serviço de atendimento					0,39
Público	129	87,2	19	12,8	
Privado	151	90,4	16	9,6	
Escolaridade					0,5
Alta escolaridade	62	91,2	6	8,8	
Média Escolaridade	86	86,9	13	13,1	
Baixa Escolaridade	101	91,0	10	9,0	
Ignorada	31	83,8	6	16,2	
História familiar de câncer de mama					0,16
Ausente	184	88,5	25	11,4	
Presente	82	90,1	9	9,9	

0,01

Status menopausal

Pós-menopausa	196	92	17	8,0
Pré-menopausa	84	83,4	18	17,6

* Teste qui-quadrado significativo se $p < 0,05$

APENDICE B

Tabela 2: Distribuição das características relativas ao tratamento na população de estudo, segundo expressão de Her2.

VARIÁVEIS	SUPEREXPRESSAO HER2				p-valor*
	AUSENTE		PRESENTE		
	N	%	n	%	
Tipo de cirurgia					0,06
Conservadora	164	91,6	15	8,4	
Radical	112	84,8	20	15,2	
Quimioterapia					0,07
Uso	163	86,2	26	13,8	
Não uso	117	92,9	9	7,1	
Hormonioterapia					0,70
Uso	268	89	33	11	
Não uso	12	85,7	2	14,3	
Radioterapia					0,22
Não uso	57	93,4	4	6,6	
Uso	221	88	30	12	

* Teste qui-quadrado significativo se $p < 0,05$.

APENDICE C

Tabela 3: Distribuição das características tumorais na população de estudo, segundo expressão de Her2.

VARIÁVEIS	EXPRESSAO HER2				p-valor*
	AUSENTE		PRESENTE		
	N	%	N	%	
Estadiamento					0,11
I	87	29,5	5	13,9	
II	110	37,3	14	38,9	
III	62	21	13	36,1	
Tamanho tumoral					0,02
< 2cm	143	94,1	9	5,9	
2 e 5cm	103	84,4	19	15,6	
> 5cm	27	84,4	5	15,6	
Comprometimento linfonodal					0,01
Não	167	92,8	13	7,2	
Sim	105	84	20	16,0	
Linfonodos comprometidos					0,06
0	168	92,8	13	7,2	
1-3	54	85,7	9	14,3	

4-9	27	79,4	7	20,6
≥10	23	85,2	4	14,8
Tipo histológico				0,47
In Situ	18	85,7	3	14,3
Ductal invasivo	198	87,6	28	12,4
Lobular invasivo	39	92,9	3	7,1
Outros tipos	24	96,0	1	4,1

* Teste qui-quadrado significativo se $p < 0,05$.

APENDICE D

Curvas de sobrevida livre de doença em cinco anos para a população de estudo e segundo variáveis fora do modelo final, Juiz de Fora (MG), 2003-2005

