

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

Roberta Wolp Diniz

**SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES
COM CÂNCER DE MAMA NÃO METASTÁTICO**

Juiz de Fora
2014

Roberta Wolp Diniz

**SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES
COM CÂNCER DE MAMA NÃO METASTÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, área de concentração: Epidemiologia do Câncer, 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. Maria Teresa Bustamante Teixeira

Juiz de Fora

2014

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

Wolp Diniz, Roberta .
SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA E FATORES ASSOCIADOS EM
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA NÃO METASTÁTICO / Roberta Wolp
Diniz. -- 2014.
107 f. : il.

Orientador: Maximiliano Ribeiro Guerra
Coorientador: Maria Teresa Bustamante Teixeira
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação
em Saúde Coletiva, 2014.

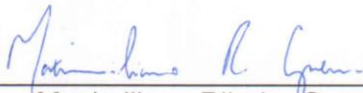
1. Câncer de mama. 2. Não metastático. 3. Análise de
sobrevida livre de doença. I. Ribeiro Guerra, Maximiliano ,
orient. II. Bustamante Teixeira, Maria Teresa , coorient.
III. Título.

ROBERTA WOLP DINIZ

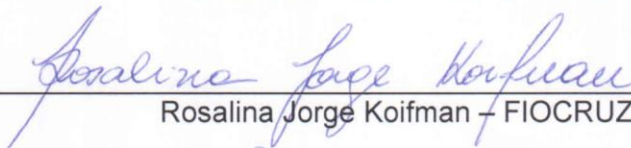
“Sobrevida Livre de Doença e Fatores Associados em Pacientes com Câncer de Mama não Metastático”.

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.

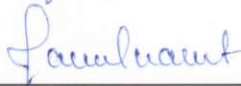
Aprovado em 12/09/2014



Maximiliano Ribeiro Guerra – UFJF



Rosalina Jorge Koifman – FIOCRUZ



Jane Rocha Duarte Cintra – UNIPAC

*Dedico este trabalho às pessoas
que mais amo neste mundo:
meus pais, Roberto e Claudia,
meus irmãos Juliana e Rafael
e ao meu grande amor, Bruno.
Vocês são a minha vida!*

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor Maximiliano Ribeiro Guerra por sua constante dedicação, disponibilidade, ensinamentos e orientação para a conclusão desta pesquisa, mas principalmente pela amizade

A Doutora Maria Teresa Bustamante Teixeira por sua orientação, sugestões, ensinamentos que enriqueceram este trabalho.

A Doutora Rosalina Jorge Koifman pelo aceite em participar da avaliação deste trabalho, pela disponibilidade e por todas as sugestões que possibilitarão o crescimento desta dissertação.

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

As Doutoradas Anke Bergmann e Estela Márcia Saraiva Campos pela disponibilidade em compor a banca.

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 Roberto e Claudia, responsáveis pelo que sou, por todo amor, pela dedicação e pela compreensão nos momentos de ausência.

Aos meus irmãos Juliana e Rafael pelo amor, apoio e amizade.

Ao amor da minha vida, Bruno, por todo seu amor, pelo carinho, pelo incentivo, pelo apoio, pelo companheirismo e pela compreensão da minha ausência em muitos momentos.

A amiga Adriana, minha incentivadora, pela ajuda, paciência e amizade. Aos meus amigos, pela compreensão e incentivo.

A Vívian, minha companheira de mestrado, pela ajuda em momentos difíceis e pela amizade.

Aos acadêmicos de medicina Guilherme, Camila, Anna Paula e Sthéfanie por toda ajuda na fase de coleta de dados.

A todos os funcionários do arquivo de prontuários e Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Oncológico, especialmente ao Helton, pela colaboração importante.

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

RESUMO

O câncer de mama é um problema de saúde pública, sendo o segundo mais frequente no mundo e o de maior incidência na população feminina, além de ser uma das principais causas de óbito por câncer em mulheres. O objetivo deste estudo foi analisar a sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama invasivo não metastático diagnosticadas entre 2003 e 2005 e tratadas em centro de assistência oncológica de referência de cidade de porte médio do Sudeste do país. As pacientes foram identificadas através do registro hospitalar de câncer da instituição. O seguimento dos casos foi realizado através de consulta aos prontuários, complementado por busca no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e contato telefônico. As variáveis analisadas foram distribuídas nos seguintes blocos: sociodemográficas (idade ao diagnóstico, cor da pele, grau de escolaridade, história familiar de câncer de mama, etc.), características relativas ao tumor (tamanho tumoral, comprometimento linfonodal, estadiamento, invasão neurovascular, grau tumoral, perfil imunohistoquímico, etc.), características relativas ao tratamento (tipo de cirurgia, realização de quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia, completude do tratamento quimioterápico, tempo entre a cirurgia e terapia complementar, etc.). As funções de sobrevida foram calculadas por meio do método de Kaplan-Meier e o modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para avaliação dos fatores prognósticos. O estudo mostrou uma sobrevida livre de doença em cinco anos de 72% (IC95%: 67,6 – 75,9). As principais variáveis associadas à SLD, de forma independente, foram o comprometimento linfonodal, a realização de hormonioterapia e nível de escolaridade. Esse estudo mostrou a importância do diagnóstico precoce na SLD. Reforça-se ainda a relevância dessa pesquisa no país haja vista a escassez de estudos a respeito de SLD na população brasileira.

Palavras chave: Câncer de mama. Não metastático. Análise de sobrevida livre de doença.

ABSTRACT

Breast cancer is a public health problem, being the second most common in the world and the highest incidence in the female population, in addition to being a major cause of death from cancer in this population overall. The aim of this study was to analyze the disease-free survival (DFS) at five years and prognostic factors in women with non metastatic invasive breast cancer diagnosed between 2003 and 2005 and treated at a referencial center of cancer care on a medium sized town of Southeast. Patients were identified using the medical records and data from the cancer registries of the institution. The follow up of the cases were performed using hospital records, supplemented by searching the database of the Mortality Information System (SIM) and telephone contact. The variables analyzed were: sociodemographic (age at diagnosis, race, education level, family history of breast cancer and presence of diagnostic mammography), related to tumor characteristics (size, lymph node involvement, stage, neurovascular invasion, tumor grade, immunohistochemical profile), characteristics related to treatment (type of surgery, use of chemotherapy, radiotherapy and hormone therapy, completion of chemotherapy, time between surgery and adjunctive therapy). Survival functions were calculated using the Kaplan-Meier model while the Cox proportional hazards method was used to evaluate prognostic factors. The study showed a disease-free survival at 60 months 72% (95% CI 67.6 to 75.9). The main variables associated with SLD, independently, were lymph node involvement, use of hormone therapy and degree of schooling. This study showed the importance of early diagnosis in DFS. This research is relevant due the lack of studies regarding the DFS at the Brazilian population.

Keywords: Breast cancer. Non metastatic. Disease free survival analysis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Distribuição das características sociodemográficas na população de estudo, segundo recorrência da doença.....	50
Tabela 2.	Distribuição das características tumorais na população de estudo, segundo recorrência da doença	51
Tabela 3.	Distribuição das características relativas ao tratamento na população de estudo, segundo recorrência da doença	53
Tabela 4.	Distribuição das principais características relativas ao seguimento em amostra da população de estudo (n = 152), segundo recorrência da doença.....	54
Tabela 5.	Função de sobrevida livre de doença não ajustada para as variáveis sociodemográficas	56
Tabela 6.	Função de sobrevida livre de doença não ajustada para as variáveis tumorais	60
Tabela 7.	Função de sobrevida livre de doença não ajustada para as variáveis relativas ao tratamento	64
Tabela 8.	Modelo de risco proporcional de Cox univariado para as variáveis sociodemográficas.	68
Tabela 9.	Modelo de risco proporcional de Cox univariado para as variáveis tumorais	69
Tabela 10.	Modelo de risco proporcional de Cox univariado para as variáveis relativas ao tratamento	70
Tabela 11.	Variáveis introduzidas no processo de modelagem, segundo os respectivos critérios de seleção.....	71
Tabela 12.	Hazard ratios (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, segundo bloco de variáveis	72
Tabela 13.	Hazard ratios (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox.....	74

LISTA DAS ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Desenho do estudo	42
Figura 2.	Curva da sobrevida livre de doença em cinco anos - Juiz de Fora/MG, 2003-2005.....	55
Figura 3.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável sociodemográfica: faixa etária.....	57
Figura 4.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável sociodemográfica: cor da pele.....	57
Figura 5.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável sociodemográfica: serviço de saúde	58
Figura 6.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável sociodemográfica: status menopausal.....	58
Figura 7.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável sociodemográfica: escolaridade	59
Figura 8.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável sociodemográfica: história familiar de câncer de mama	59
Figura 9.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: estadiamento.....	61
Figura 10.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: tamanho do tumor	61
Figura 11.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: comprometimento linfonodal	62
Figura 12.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: tipo histológico	62
Figura 13.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: grau histológico	63
Figura 14.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: invasão neurovascular	63
Figura 15.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: perfil imunohistoquímico	64
Figura 16.	Curvas da sobrevida livre de doença para a variável relacionada ao tratamento: tipo de cirurgia.....	65

Figura 17. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável relacionada ao tratamento: uso de quimioterapia	66
Figura 18. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável relacionada ao tratamento: uso de hormonioterapia	66
Figura 19. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável relacionada ao tratamento: realização de radioterapia	67
Figura 20. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável relacionada ao tratamento: tratamento complementar	67
Figura 21. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável relacionada ao tratamento: tempo de cirurgia e terapia complementar.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAF	Ciclofosfamida, antraciclina e 5-fluorouracil
CMF	Ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil
CPF	Cadastro de Pessoas Físicas
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
HR	Hazard ratio (razão de risco)
Hmt	Hormonioterapia
IC	Intervalo de Confiança
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
OMS	Organização Mundial de Saúde
Qt	Quimioterapia
Rxt	Radioterapia
RE	Receptores de estrogênio
RP	Receptores de progesterona
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
SLD	Sobrevida livre de doença
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UICC	União Internacional Contra o Câncer
VO	Via oral

LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
\leq	menor ou igual
<	menor que
=	igual a
>	maior que
\geq	maior ou igual
cm	centímetro
m ²	metro quadrado
mg	miligramas
mL	mililitro
χ^2	qui-quadrado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	MAGNITUDE DA DOENÇA	17
2.2	FATORES DE RISCO	21
2.3	SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA	22
2.4	FATORES PROGNÓSTICOS.....	24
2.4.1	Tamanho do tumor primário	24
2.4.2	Comprometimento linfonodal axilar e número de linfonodos comprometidos	25
2.4.3	Idade ao diagnóstico	26
2.4.4	Tipo histológico	26
2.4.5	Grau histológico	27
2.4.6	Invasão linfovascular pelo tumor	28
2.4.7	Estadiamento	28
2.4.8	Receptores hormonais	29
2.4.9	Proteína celular Ki67	29
2.4.10	Amplificação do gene HER2	30
2.4.11	Classificação molecular do tumor	31
2.4.12	Outros fatores prognósticos	32
2.5	TRATAMENTOS COMPLEMENTARES.....	33
2.5.1	Quimioterapia e tratamento alvo	33
2.5.2	Hormonioterapia	35
2.5.3	Radioterapia	37
3	JUSTIFICATIVA	38
4	OBJETIVOS	39
4.1	OBJETIVO GERAL.....	39
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
5	METODOLOGIA	40
5.1	LOCAL DO ESTUDO	40
5.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO	40
5.3	COLETA DE DADOS E INSTRUMENTOS.....	41

5.4	VARIÁVEIS	43
5.4.1	Características sociodemográficas	43
5.4.2	Características do tumor	43
5.4.3	Características do tratamento	44
5.4.4	Características relativas ao desfecho	45
5.5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	45
5.6	ANÁLISE DOS DADOS	45
6	RESULTADOS	48
7	DISCUSSÃO	75
8	CONCLUSÃO	79
	REFERÊNCIAS	80
	APÊNDICES	93
	ANEXOS	101

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública mundial (SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2012) e em 2012, de acordo com as estimativas do projeto Globocan - IARC (*International Agency for Research on Cancer*), houve 14,1 milhões de novos casos de câncer, 8,2 milhões de mortes causadas por neoplasia e 32,6 milhões de pessoas vivendo com a doença (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, c2014). Mais da metade destes novos casos e das mortes relacionadas ao câncer ocorrem em regiões menos desenvolvidas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, c2014; JEMAL et al., 2011). A estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o ano 2030 é de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

O aumento da carga global de câncer é consequência de alguns fatores como: crescimento e envelhecimento da população, redução na mortalidade infantil e nas mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento, além de aumento da exposição a causadores de neoplasia, como por exemplo, o álcool (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, c2014; JEMAL et al., 2011). E nos países em desenvolvimento, esta carga continuará aumentando se medidas preventivas secundárias não forem amplamente aplicadas (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

O câncer de mama é o segundo mais frequente no mundo e o de maior incidência na população feminina (BRAY et al., 2013; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, c2014; SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2012) além da principal causa de óbito por câncer nessa população global (SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2012). É o tipo de câncer mais comum entre as mulheres, tanto em regiões mais desenvolvidas quanto nas menos desenvolvidas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, c2014).

O câncer de mama é uma patologia heterogênea e o curso da doença depende de diversos fatores, que podem ser inerentes ao tumor, à paciente e às condições socioeconômicas. Alguns dos fatores que podem influenciar a evolução da doença são: diagnóstico precoce, estadiamento, características histológicas e biológicas tumorais, idade, fatores étnicos e sociais, dentre outros que serão

posteriormente apresentados (ABREU; KOIFMAN, 2002; BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011; GUERRA et al., 2009; MARTINDALE et al., 2014). O diagnóstico precoce associado ao tratamento podem diminuir a mortalidade pela doença (BERRY et al., 2005; GUERRA et al., 2009; JEMAL et al., 2011; MARTINDALE et al., 2014; SOERJOMATARAM et al., 2008). A mamografia é uma arma importante para a precocidade do diagnóstico, sendo que o *screening* com tal exame pode acarretar uma redução de até 20-35% na mortalidade relativa ao câncer de mama (CRISPO et al., 2013; TABÁR et al., 2011). No entanto, ainda existem algumas controvérsias em relação à real contribuição da mamografia como exame de rastreamento para a doença, haja vista que alguns estudos não encontraram redução tão significativa na mortalidade por câncer de mama entre as mulheres que realizaram o *screening mamográfico* (KAWAI et al., 2009; MILLER et al., 2014).

Atualmente a análise da sobrevida livre de doença tem sido amplamente utilizada em oncologia, pois o benefício observado em relação a determinado tratamento antecede ao benefício observado com a sobrevida global (SAAD; KATZ, 2009).

Entretanto, deve-se destacar a escassez de estudos de análise de sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de mama no âmbito nacional, o que dificulta o conhecimento acerca desse indicador na população brasileira.

O presente estudo abordou a análise da sobrevida livre de recorrência da doença em pacientes com câncer de mama estádios I, II e III que foram tratadas em serviço de referência na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 MAGNITUDE DA DOENÇA

No mundo, mais de um milhão de novos casos de câncer de mama são diagnosticados em mulheres por ano (BRAY; McCARRON; PARKIN, 2004). Em 2008, foram esperados cerca de 1,4 milhões de casos novos dessa neoplasia, que representariam 23% de todos os tipos de câncer. Neste mesmo ano, este tipo de neoplasia foi responsável por 14% do total de mortes por câncer (JEMAL et al., 2011). E de acordo com os dados do GLOBOCAN, identificou-se um aumento no número de casos desta patologia sendo esperados para o ano de 2012 cerca de 1,67 milhões de casos novos, que representariam 25% de todos os tipos de câncer (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, c 2014).

De acordo com a compilação de dados relativos à incidência coletados pelos *National Cancer Institute*, em associação com o *Centers for Disease Control and Prevention* e *North American Association of Central Cancer Registries*, além dos dados sobre mortalidade coletados pelo *National Center for Health Statistics*, estima-se um total de 1.665.540 novos casos de câncer e 585.720 mortes por câncer nos Estados Unidos em 2014 (SIEGEL et al., 2014). Em relação ao câncer de mama em mulheres neste país para o mesmo ano, foram previstos, pelo *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) 232.670 casos (14% de todos os casos de câncer) e 40.000 mortes (6,8% de todas as mortes por câncer) serão atribuídos à patologia (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2013).

A incidência da doença é maior nos países desenvolvidos, sendo mais alta na Europa, Austrália, Nova Zelândia e América do Norte. Já a América do Sul, o Caribe e o Norte da África possuem incidência intermediária e o sul da África e a Ásia possuem as menores taxas (JEMAL et al., 2011). A taxa de incidência ajustada pela população mundial para a América do Sul é de 44 /100.000 e taxa de mortalidade de 13,2/100.000 (FERLAY et al., 2010).

Um estudo que avaliou a incidência de câncer e sua tendência em relação ao índice de desenvolvimento humano (IDH) de 184 países mostrou que o câncer de mama entre as mulheres foi mais frequente em países com IDH muito alto, alto e

médio e foi o segundo mais frequente em países com IDH baixo, sendo a principal causa de morte por câncer feminino em 53% dos países (BRAY et al., 2012).

A taxa de mortalidade por câncer de mama tem apresentado um decréscimo nos últimos 25 anos na América do Norte e em alguns países da Europa. Essa alteração é atribuída à detecção precoce através da prevenção secundária e a uma melhoria importante no tratamento (AUTIER et al., 2010; JEMAL et al., 2010; JEMAL et al., 2011).

O estudo CONCORD, um grande estudo internacional de sobrevida relativa em câncer, que utilizou informações de 101 registros de câncer de base populacional (RCBP), entre eles dois brasileiros (Goiânia e Campinas), analisando cerca de 20.000 mulheres com câncer de mama em 31 países, mostrou uma taxa de sobrevida para esse tipo de neoplasia de 81-84% na Europa Ocidental e de 84% nos Estados Unidos. A Europa Oriental apresentou uma taxa de sobrevida inferior (69%) e essa diferença deveu-se a um maior número de mulheres com doença localmente avançada ou metastática quando comparado às outras regiões. A sobrevida para a doença no Brasil foi de 58,4% quando analisados os dados dos dois registros que foram considerados nesse estudo. Mas houve uma variação importante na taxa de sobrevida entre esses registros, sendo de 65,4% em Goiânia e de 36,6% Campinas. Esta última foi prejudicada por exclusão de dados segundo a metodologia do estudo. Entretanto, a taxa de tumores metastáticos foi superior em Campinas (COLEMAN et al., 2008).

A base de dados *European Concerted Action on Survival and Care of Cancer Patients* (EUROCARE-5) contém informações de registros de base populacional de diversos países da Europa com cerca de 22 milhões de pacientes diagnosticados com câncer em geral entre 1978 e 2007. De Angelis e outros (2014) publicaram dados desta base provenientes de 107 registros de câncer de base populacional de 29 países de pacientes diagnosticados entre 2000 e 2007. Tais dados foram relativos à sobrevida relativa e também sobre a tendência da sobrevida por idade e ao longo do tempo (1999-2007) por regiões europeias, para os dez tipos de câncer mais comuns. A maioria dos países, exceto o leste europeu, apresentou uma sobrevida por câncer de mama de cinco anos próxima da média da Europa (81,8%, IC 95%: 81,6–82,0). Os países do leste europeu, exceto a República Tcheca, apresentaram uma sobrevida para este tipo de patologia 10 a 15% menor que o resto da Europa. O pico de sobrevida ocorreu na faixa etária de 45 a 54 anos

e decresceu com o aumento da idade. O Reino Unido e Irlanda apresentaram taxas de sobrevida para mulheres com idade igual ou superior a 75 anos abaixo da média europeia. Em relação à sobrevida para câncer de mama, houve um aumento ao longo do tempo, passando de 78,4% em 1999 a 2001 para 82,4% em 2005 a 2007. Este aumento deveu-se principalmente aos países do Leste Europeu, Reino Unido e Irlanda. Isso possivelmente pode ter ocorrido em decorrência de maior atenção à saúde e programas de rastreamento da doença (BERRINO et al., 2007; DE ANGELIS et al., 2014; VERDECCHIA et al., 2007).

Para o Brasil, a estimativa é de 57.120 novos casos de câncer de mama para o ano de 2014, sendo mais alta nas regiões Sudeste (71,18/100 mil) e Sul (70,98/ 100 mil). Excetuando-se os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o tumor de maior incidência em mulheres nas regiões Centro-Oeste (51,30/ 100 mil) e Nordeste (32/100.000) e é o segundo tumor mais incidente na região Norte (21,29/100.000), perdendo apenas para o tumor de colo uterino (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

No Brasil, foram conduzidos alguns estudos que retrataram a sobrevida por câncer de mama em determinadas populações. Um estudo de caso-controle, realizado no Instituto Nacional do Câncer, no Rio de Janeiro, com pacientes em pós-operatório por neoplasia de mama, admitidas nesta instituição no período de maio de 1995 a junho de 1996, mostrou uma sobrevida global em cinco anos de 75% (MENDONÇA; SILVA; CAULA, 2004).

Moraes e outros (2006) avaliaram 252 pacientes de uma coorte hospitalar, com diagnóstico de câncer de mama entre 1980 e 2000 e constataram sobrevida em cinco anos de 87,7% e sobrevida de 10 anos de 78,7%.

Outro estudo, realizado também com uma coorte hospitalar com 745 pacientes tratadas em centros de referência na Zona da Mata Mineira, evidenciou uma sobrevida em cinco anos de 81% para as mulheres com câncer de mama diagnosticadas no período de 1998 e 2000 (GUERRA et al., 2009).

Em Santa Catarina, um estudo de uma coorte hospitalar composta por 1002 mulheres, com diagnóstico de câncer de mama entre 2000 e 2002, encontrou uma sobrevida global de 76,2% (SCHNEIDER; D'ORSI, 2009). Outra pesquisa realizada neste mesmo estado, no Vale do Itajaí, com 164 mulheres diagnosticadas com câncer de mama entre 2001 e 2004 mostrou sobrevida em cinco anos de 84,7% (BORGES et al., 2011).

Levantamento baseado no Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia identificou 277 mulheres com neoplasia de mama entre 1988 e 1990 e mostrou sobrevida relativa de cinco anos de 64,2% e 50,1% em dez anos (ABREU et. al., 2012).

Cintra (2012) avaliou 601 mulheres com diagnóstico de neoplasia de mama efetuado no período de 2003 a 2005 na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais e evidenciou uma sobrevida específica para a doença em cinco anos de 79,9%.

Análise de coorte hospitalar com 348 pacientes com câncer de mama sem metástase linfonodal tratadas entre 1992 e 1996, encontrou uma sobrevida global em 10 anos de 61,6% para as mulheres com subtipo imunohistoquímico triplo negativo e de 70,1 % para as portadoras de subtipo não triplo negativo (EISENBERG; PINTO; KOIFMAN, 2013).

O aumento da sobrevida em pacientes com câncer de mama está relacionado à eficácia dos programas de *screening*, com um melhor diagnóstico através de imagens de melhor definição e o uso apropriado da terapia adjuvante precocemente (BERRY et al., 2005; BRAY et al., 2012; CARVALHO et al., 2011; COATES, 1999; SOERJOMATARAM et al., 2008; TRUFELLI et al., 2008). O melhor entendimento da patologia do ponto de vista molecular e a incorporação de novos agentes e modalidades de tratamento também têm sido apontados como causas da queda da mortalidade pela doença (FERNANDES; CALABRICH; KATZ, 2009).

Outro aspecto importante a ser considerado na sobrevida por câncer de mama é que atrasos de três a seis meses entre o sintoma e o tratamento adjuvante estão claramente relacionados com a diminuição da taxa de sobrevida (RAMIREZ et al., 1999; TRUFELLI et al., 2008).

A escolha do tratamento adjuvante para o câncer de mama, por sua vez, está baseada na estimativa do risco de recidiva (CARVALHO et al., 2011). Esta estimativa é feita de acordo com os fatores prognósticos e preditivos de cada paciente, possibilitando, cada vez mais, a escolha de um tratamento mais individualizado possível.

2.2 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para a neoplasia mamária incluem idade, fatores reprodutivos, uso de terapias hormonais, história familiar, alterações genéticas e fatores relacionados ao estilo de vida (BASÍLIO, 2011; JEMAL et al., 2011).

Existe uma maior incidência do câncer de mama em mulheres com idade superior a 50 anos (BASÍLIO, 2011; CLAGNAN et al., 2008). Idade ao diagnóstico inferior a 40 anos confere um pior prognóstico à paciente (CLAGNAN et al., 2008; GARICOCHEA et al., 2009).

Dentre os fatores reprodutivos podemos citar a nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, idade tardia da primeira gestação, diminuição no período de aleitamento materno (BASÍLIO, 2011; JEMAL et al., 2011; LI et al., 2008). Estudo conduzido pelo grupo *Women's Health Initiative* (ROSSOUW et al., 2002) com 16.608 mulheres menopausadas saudáveis mostrou que a terapia de reposição hormonal é um importante fator de risco, tendo que ser interrompido antes do final previsto.

Outro fator de risco é a presença de história familiar para câncer de mama, que pode estar associada a síndromes genéticas (MURFF; SPIGEL; SYNGAL, 2004). Cerca de 5 a 10% dos casos de câncer de mama estão associados a mutações genéticas. As mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 estão presentes em cerca de 20 a 40 % dos casos de câncer familiar e apenas em 5% do número global de câncer de mama. Mulheres saudáveis que apresentam tal alteração genética apresentam um risco de 60 a 85% para câncer de mama (AMENDOLA; VIEIRA, 2005; RIPPERGER et al., 2009; SCHWARTZ et al., 2004). Para as pacientes portadoras de neoplasia de mama com mutação comprovada de BRCA1 e BRCA2 o risco estimado de recidiva contralateral em longo prazo é de 47%. Outras síndromes genéticas mais raras também estão implicadas em aumento do risco para câncer de mama, como por exemplo: síndrome de Li-Fraumeni (mutação de TP53), síndrome de Peutz-Jeghers (mutação de STK11), síndrome de Cowden (mutação de PTEN) (RIPPERGER et al., 2009).

Quanto aos fatores de risco relativos ao estilo de vida podemos citar o consumo de álcool, sobrepeso/obesidade em mulheres pós-menopausa, sedentarismo. Uma dieta saudável, controle de peso, diminuição do consumo de

álcool e prática regular de atividade física são algumas ações de prevenção primária de tal patologia que podem ser instituídas (BARNSTEIN et al., 2005; MAHONEY et al., 2008; VINEIS; WILD, 2014).

2.3 SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

A sobrevida livre de doença (SLD) é definida pelo tempo decorrido entre o início do tratamento e a progressão de doença ou morte por quaisquer causas (MACHADO et al., 2010; SAAD; KATZ, 2009; SAAD et al., 2010). Quando ocorre perda de seguimento, ou quando os pacientes encontram-se vivos e sem progressão de doença por ocasião do término do seguimento, tais casos são considerados como censura.

Nos últimos anos, a análise de sobrevida global como desfecho primário em oncologia tem sido questionada, visto que uma das suas principais desvantagens seria o longo tempo de seguimento para sua avaliação. Neste sentido, prefere-se avaliar a sobrevida livre de progressão, pois a avaliação do benefício desta precede a do benefício da sobrevida global (MACHADO et al., 2010; SAAD; KATZ, 2009; SARGENT, 2006). Além disso, em patologias como o câncer de cólon e de mama, para os quais dispomos de diversas linhas de tratamento, a sobrevida seria influenciada por essas linhas posteriores de tratamento ao término do estudo (SAAD et al., 2010). Atualmente, a sobrevida livre de progressão é aceita mundialmente para avaliação e consequente aprovação de novas modalidades terapêuticas em oncologia.

Em uma pesquisa que avaliou todos os estudos sobre câncer de mama avançado (estádio IV), publicados na língua inglesa nos principais periódicos entre 1998 e 2007, Machado e outros (2010) encontraram 76 artigos de estudos fase III com inclusão total de 29.442 pacientes. A sobrevida livre de progressão foi utilizada como desfecho primário em 51% dos estudos e a sobrevida global em apenas 5%. A sobrevida global foi usada entre os cinco outros desfechos secundários em 84,2% destes estudos.

Análise de 144 publicações internacionais na língua inglesa, com a inclusão de 43.459 pacientes com câncer de mama avançado, mostrou que existe uma

correlação estatisticamente significativa entre a sobrevida global e a sobrevida livre de doença, sendo esta aceita como substituta para a primeira (BEAUCHEMIN, 2014).

Estudos enfatizam que tumores maiores que 2cm, presença de comprometimento linfonodal pela doença e estádios mais avançados de neoplasia de mama estão relacionados com uma menor sobrevida livre de doença (ABREU; KOIFMAN, 2002; FISHER; SLACK; BROSS, 1969; LOPES et al., 2006).

Em relação às modalidades terapêuticas, o uso da quimioterapia adjuvante para paciente com câncer de mama possibilitou maior controle da doença e, conseqüentemente, um aumento da SLD (DE LAURENTIIS et al., 2008; EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 2005; MACHADO et al., 2010). Para as mulheres portadoras de câncer de mama com receptores hormonais positivos, a utilização da hormonioterapia adjuvante está relacionada a um aumento da SLD (DOUGHTY, 2008). Os tumores com superexpressão de HER2 conferem um pior prognóstico às pacientes com diminuição da SLD e o uso de terapêutica específica nesses casos possibilita a redução do risco de recidiva em quase 50% (PICCART-GEBHART et al., 2005). A radioterapia adjuvante diminui o risco de recidiva locorregional ou sistêmica ao longo de 10 anos de 35% para 19,3%, segundo a metanálise do *Early Breast Trialists' Collaborative Group* (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP et al., 2011).

Crippa e outros (2002) conduziram um estudo com o intuito de conhecer a probabilidade de sobrevida livre de doença em mulheres com câncer de mama com idade igual ou inferior a 35 anos ao longo do tempo. O estudo foi realizado em Florianópolis a partir de levantamento de dados dos prontuários de 105 mulheres com carcinoma de mama atendidas no Serviço de Mastologia da Maternidade Carmela Dutra, no período de novembro de 1987 a dezembro de 1999, com seguimento até julho de 2001. A probabilidade de sobrevida livre de doença em cinco e dez anos foi, respectivamente, de 56,1% e 22,4%.

A sobrevida global e específica por câncer de mama para a coorte utilizada no presente trabalho já foi avaliada. A função de sobrevida específica por câncer de mama no período de cinco anos foi de 79,93% (IC 95%: 76,26 - 83,09), e a sobrevida global foi de 74,86% (IC 95%: 71,00 - 78,28) (CINTRA, 2012). Assim sendo, mostra-se relevante o estudo a respeito da sobrevida livre de doença e fatores associados desta coorte.

2.4 FATORES PROGNÓSTICOS

Os fatores prognósticos são parâmetros passíveis de mensuração no momento do diagnóstico e podem servir como preditor da resposta ao tratamento, da possibilidade de recaída, do tempo livre de doença ou da sobrevida da paciente. Alguns desses fatores podem desempenhar os dois papéis e vão nortear a escolha do esquema terapêutico baseado na possibilidade de resposta ao mesmo (ABREU; KOIFMAN, 2002; BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011; FITZGIBBONS et al., 2000; MACHADO et al., 2010; PAYNE et al., 2008).

Os fatores prognósticos clássicos no câncer de mama são: tamanho tumoral, presença de comprometimento linfonodal e número de linfonodos comprometidos, tipo e grau histológico, expressão de receptores hormonais, Ki67 e a superexpressão do gene HER-2. Porém, existem outros fatores que interferem no prognóstico das pacientes, como, por exemplo, a presença de comorbidades, de mutações genéticas, como BRCA e p53, invasão linfovascular (BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011; KIM et al., 2012; PAYNE et al., 2008; SOERJOMATARAM et al., 2008).

2.4.1 Tamanho do tumor primário

O tamanho tumoral ao diagnóstico é um dos fatores prognósticos mais importantes. É fundamental também na determinação do primeiro tratamento, como a cirurgia ou a quimioterapia neoadjuvante. O tamanho tumoral é idealmente medido pelo exame microscópico, visto que, ao exame clínico, não é possível diferenciar a reação estromal, a presença de carcinoma intraductal ou tumores multicêntricos (SLOANE et al., 1994). Os tumores maiores estão mais frequentemente associados ao comprometimento linfonodal (ABREU; KOIFMAN, 2002). É conhecido que tumores menores de 1,0 cm apresentam uma probabilidade de acometimento linfonodal entre 10% a 20% e uma sobrevida livre de doença em 10 anos de 90% (BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011). O tamanho tumoral apresenta uma relação direta com o risco de recidiva da doença (MACHADO et al., 2010).

De acordo com Cintra (2012), em estudo de uma coorte hospitalar de mulheres com diagnóstico de câncer de mama entre 2003 e 2005, a sobrevida global foi inferior para os casos com tumores maiores de 2 cm (72%) quando comparada aquelas com tumores menores de 2 cm (92,5%).

Os tumores menores estão associados tanto a uma melhor sobrevida global quanto a uma melhor sobrevida livre de doença (ABREU; KOIFMAN, 2002).

2.4.2 Comprometimento linfonodal axilar e número de linfonodos comprometidos

O comprometimento linfonodal é o fator prognóstico mais importante no câncer de mama quando relacionado à sobrevida em longo prazo. Diversos estudos o apontam como um dos indicadores mais importantes de sobrevida livre de doença e sobrevida global por câncer de mama (ABREU; KOIFMAN, 2002; ARRIAGADA et al., 2006; BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011; CADY, 1997; CINTRA, 2012; LEITNER et al., 1995).

O número de linfonodos envolvidos também tem valor prognóstico. Pacientes com 10 ou mais linfonodos comprometidos tem 70 % mais chance de morrer em 10 anos que as pacientes com um a três linfonodos metastáticos (SOERJOMATARAM et al., 2008). Está muito bem estabelecido que a quantidade de linfonodos é inversamente proporcional à sobrevida livre de doença (SLD) e à sobrevida global por câncer de mama (FISHER; SLACK; BROSS, 1969; LOPES et al., 2006).

Um estudo coreano que avaliou a sobrevida livre de doença em pacientes com tumores de mama classificados como luminais A e B, operadas entre fevereiro de 2005 e novembro de 2007, mostrou que o envolvimento linfonodal foi o mais significativo dentre os fatores prognósticos. Para as pacientes sem nenhum envolvimento linfonodal, a SLD foi de 113 meses e para as que apresentavam metástases linfonodais foi de 84 meses ($p = 0.001$) (KIM et al., 2012).

As macrometástases (> 0,2 cm no tamanho) também apresentam significado prognóstico, sendo ainda indicada, na maioria dos casos em que sua presença é constatada, a abordagem cirúrgica axilar, enquanto as micrometástases (< 0,2 cm

no tamanho) não apresentam essa característica (BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011; GOLDBIRSCHE et al., 2011).

Assim como o tamanho tumoral, o comprometimento linfonodal se mostrou como um dos principais fatores prognósticos independentes na sobrevida por câncer de mama em estudo de coorte hospitalar conduzido na Zona da Mata Mineira (GUERRA et al., 2009).

2.4.3 Idade ao diagnóstico

Mulheres jovens, com idade ao diagnóstico de até 35 anos, apresentam pior sobrevida que mulheres com 70 anos ou mais, visto que as primeiras geralmente apresentam uma doença já com comprometimento linfonodal, receptores de estrogênio negativos ou superexpressão de HER2 (GARICOCHEA et al., 2009; GUERRA, 2007; SOERJOMATARAM et al., 2008; SORLIE et al., 2003; SUNDQUIST et al., 2002). Entretanto, a influência da idade ainda parece um pouco controversa, o que pode ser devido ao pequeno número de mulheres jovens incluídas nos estudos realizados.

Kim e outros (2012) encontraram uma relação entre idade inferior a 35 anos e uma menor sobrevida livre de doença para as pacientes portadoras de tumores de mama luminal A ou B ($p = 0.004$).

Segundo Machado e outros (2010), a sobrevida livre de doença em 10 anos é de 62% para mulheres com idade inferior a 35 anos e de 72% para mulheres com idade superior a 35 anos.

2.4.4 Tipo histológico

Os tumores de mama mais frequentes são os de histologia ductal ou lobular, in situ ou infiltrantes. Assim como no mundo, no Brasil, o tipo histológico predominante em vários estudos realizados para avaliar sobrevida em mulheres com câncer de mama é o carcinoma ductal infiltrante (CINTRA, 2012; GUERRA et al., 2009; MENDONÇA; SILVA; CAULA, 2004; SOERJOMATARAM et al., 2008).

As pacientes portadoras de carcinoma ductal infiltrante apresentam normalmente um maior envolvimento linfonodal e um pior prognóstico, quando comparadas às pacientes que apresentam outros subtipos de carcinoma invasivo da mama (BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011).

Os tumores cribiformes invasivos, tubular, tubulolobulares e mucinosos apresentam um excelente prognóstico, com uma sobrevida em 10 anos maior que 80%. Os subtipos tubular misto, medular atípico e carcinoma lobular alveolar também apresentam um bom prognóstico (sobrevida de 60-80% em 10 anos). Já os tumores papilares invasivos, lobular clássico e medular conferem um pior prognóstico às mulheres, porém ainda melhor que os tumores ductais, lobulares sólidos, ou tumores ductais e lobulares mistos. Estes últimos apresentam uma sobrevida inferior a 50% em 10 anos. Os tumores inflamatórios são os de pior prognóstico, com apenas 30% de sobreviventes em 10 anos (SOERJOMATARAM et al., 2008).

2.4.5 Grau histológico

A graduação histológica Scarff-Bloom-Richardson de 1962, modificada por Elston e Ellis (1991), avalia quantitativamente a formação de túbulos, a atipia nuclear e o número de mitoses no tumor, permitindo assim graduar a neoplasia em alto, intermediário e baixo graus (ELSTON; ELLIS, 1991). Este sistema de classificação é adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e por outras instituições mundiais (BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011). Os tumores de alto grau estão associados a uma sobrevida menor a longo prazo. Levando-se em conta outros fatores associados, como status linfonodal e tamanho tumoral, as pacientes com tumores de graus mais baixos apresentam uma sobrevida cumulativa de 90%-94% em 10 anos, comparada a de 30%-78% das pacientes com tumores de alto grau (SOERJOMATARAM et al., 2008).

No entanto, em estudo coreano, não houve diferença significativa na sobrevida livre de doença entre os tumores luminais de alto grau em relação aos de grau intermediário ou baixo (KIM et al., 2012).

2.4.6 Invasão linfovascular pelo tumor

A invasão linfovascular foi adicionada, desde o consenso de Saint Gallen de 2005, como fator prognóstico para as pacientes com câncer de mama e linfonodos negativos. Verificou-se um aumento da taxa de mortalidade em torno de 60% para essas pacientes quando a invasão linfovascular estava presente (SOERJOMATARAM et al., 2008).

Um artefato na preparação da peça para avaliação patológica pode mimetizar a invasão linfovascular; portanto, é necessária uma técnica perfeita para tal determinação (ZAORSKY et al., 2012).

Munzone e outros (2014) publicaram recentemente estudo que demonstrou que a invasão linfovascular extensa está relacionada a aumento significativo do risco de recidiva local para o câncer de mama (HR 1,42, 95% CI, 1,03-1,95, $p = 0,0301$).

2.4.7 Estadiamento

O estadiamento baseia-se no sistema TNM, que leva em conta o tamanho tumoral (T), o número de linfonodos acometidos (N) e a presença de metástases à distância (M) (BRASIL, 2004). A classificação pode ser clínica, determinada por exame físico, exames de imagem ou cirurgia (cTNM), ou patológica (pTNM), sendo esta última mais fidedigna. O estadiamento patológico é o resultado da análise pelo patologista após a exereses do tumor primário e linfonodos.

No Brasil, assim como nos países em desenvolvimento em geral, a sobrevida por câncer de mama é mais baixa quando comparada aos países desenvolvidos, visto que as mulheres ainda são diagnosticadas em estádios mais avançados da doença em nosso país (BRASIL, 2011).

2.4.8 Receptores hormonais

A presença de receptores hormonais (receptores de estrogênio e de progesterona) está ligada a uma melhor evolução da doença (SOERJOMATARAM et al, 2008). Os receptores hormonais são também fatores preditivos de resposta à terapia hormonal, além de serem fatores prognósticos (ABREU; KOIFMAN, 2002; PENAULT-LLORCA; BALATON, 2000).

O receptor de estrogênio (RE) é um dos biomarcadores mais importantes para o câncer de mama, possibilitando a escolha de um tratamento personalizado para as pacientes que apresentam tal marcador (BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011).

A expressão do receptor de progesterona (RP) é fortemente dependente dos estrógenos e sua presença na célula tumoral está associada a melhor resposta à terapêutica hormonal (LINHARES et al., 2006).

Tumores expressando RP, mas não o RE, são bastante incomuns, representando apenas 1% de todos os casos de câncer de mama (VIALE et al., 2007).

A introdução da hormonioterapia na terapêutica de mulheres portadoras de neoplasia de mama com evidência de receptores hormonais possibilitou a redução da recorrência e aumento das sobrevidas livre de doença e global de maneira significativa (DOUGHTY, 2008). As pacientes com receptores hormonais positivos apresentam um intervalo livre de doença superior às aquelas com receptores negativos (MACHADO et al., 2010).

2.4.9 Proteína celular Ki67

A proteína Ki67 está presente em todas as fases do ciclo celular, exceto na fase G zero (G0), sendo utilizada como marcador da proliferação celular de tumores malignos, e sendo facilmente avaliada e apresenta boa reprodutibilidade na prática clínica. Juntamente ao grau histológico pode ser usada como uma ferramenta de

prognóstico e para a seleção de tratamento adjuvante (BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011).

Um índice de proliferação celular ou marcador Ki67 elevado está associado a um pior prognóstico para as pacientes com câncer de mama (CINTRA, 2012).

É considerada fator prognóstico e preditivo para câncer de mama e atualmente é de grande importância para a determinação de alguns subtipos moleculares da doença (BAGO-HORVATH et al., 2011; DOWSETT et al., 2011).

Bago-Horvath e outros (2011) realizaram estudo com mulheres na pós-menopausa em uso de dois esquemas diferentes de hormonioterapia e verificaram que mulheres com Ki67 > 10%, o que foi considerado elevado, apresentaram uma sobrevida livre de doença significativamente menor que àquelas que apresentaram Ki67 baixo (inferior a 10%).

2.4.10 Amplificação do gene HER2

O HER2 é um oncogene membro da família do receptor transmembrana de fator de crescimento epidérmico, que codifica uma glicoproteína que tem ação biológica relacionada à diferenciação, crescimento e sobrevivência de células tumorais (PICCART-GEBHART et al., 2005; SLAMON et al., 1987). Esse oncogene é considerado além de fator prognóstico para as pacientes com câncer de mama, por conferir um comportamento mais agressivo à doença, um fator também preditivo de uma resposta satisfatória a tratamentos específicos (BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011).

A superexpressão de HER2 é detectada por imunohistoquímica, ocorre em cerca de 15 - 20% de todos os cânceres de mama e está associada a uma maior agressividade da doença e a uma diminuição da sobrevida livre de doença e da sobrevida global (BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011; PICCART-GEBHART et al., 2005; SLAMON et al., 1987; SLAMON et al., 1989).

Após o estudo HERA, houve uma modificação no curso da doença de pacientes que apresentam um tumor com superexpressão de HER2, pois elas passaram a se beneficiar da terapia alvo com trastuzumab em adjuvância, que é responsável por uma redução do risco de recidiva, principalmente a distância, em

quase 50% (PICCART-GEBHART et al., 2005). Mulheres com amplificação do gene HER 2 apresentam um risco aumentado de apresentar metástases cerebrais, além de um curso mais agressivo na doença metastática (EMI et al., 2002; SMID et al., 2008).

2.4.11 Classificação molecular do tumor

O desenvolvimento de técnicas de DNA microarrays permitiu melhor individualização da neoplasia de mama e conseqüentemente uma melhor categorização em grupos que apresentam comportamentos distintos (PEROU et al., 2000). Estes subtipos específicos de câncer de mama são preditores do comportamento da neoplasia, principalmente da sobrevida livre de progressão e sobrevida global (CINTRA, 2012; SORLIE et al., 2003).

A aplicação do mapeamento genético (cDNA microarrays) é ferramenta importante para o melhor conhecimento biológico do tumor e seu risco, porém na prática diária ainda é restrita tornando-se necessária uma correlação com os testes de imunohistoquímica o que é considerado válido (FAN et al., 2006).

Os subtipos dos tumores de mama de acordo com a imunohistoquímica ficaram assim divididos (ANDERS et al., 2011; GOLDBIRSCH et al., 2011; YANG et al., 2011):

- Luminal A: receptores de estrogênio e progesterona positivos; HER2 negativo e Ki 67 baixo (menor que 14%);
- Luminal B / HER 2 negativo: receptores de estrogênio e progesterona positivos; HER 2 negativo e Ki 67 elevado (maior ou igual a 14%);
- Luminal B / HER 2 positivo: receptores de estrogênio e progesterona positivos; HER 2 positivo e qualquer Ki 67;
- Amplificação HER2: receptores hormonais negativos e HER 2 superexpresso ou amplificado;
- Triplo negativo: receptores hormonais negativos e HER 2 negativo.

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

2010). Entretanto, o Consenso de Saint Gallen 2011 não apoia esta medida para definição terapêutica (GOLDHIRSCH et al., 2011).

Os subtipos imunohistoquímicos vão nortear a escolha da terapia adjuvante. Para os tumores luminais A, como são pouco responsivos à quimioterapia, o tratamento adjuvante deve basear-se essencialmente em terapia endócrina, excetuando-se os casos de tumores de alto risco. Já os tumores luminais B, que são mais sensíveis aos esquemas quimioterápicos, deverão recebê-los em adjuvância. As pacientes que apresentarem a amplificação do gene HER2 deverão receber a terapia alvo com trastuzumab, além de quimioterapia e hormonioterapia. A quimioterapia se impõe para os tumores triplo negativos (GOLDHIRSCH et al., 2011).

2.4.12 Outros fatores prognósticos

Algumas alterações genéticas podem ser responsáveis por um melhor ou pior prognóstico, interferindo na resposta ao tratamento empregado para as mulheres com câncer de mama. A presença do gene BCL-2, que codifica a proteína bcl-2, uma das responsáveis pela apoptose, é considerada como fator de bom prognóstico, visto que está correlacionada com a presença de receptores hormonais e uma boa resposta ao tamoxifeno (BUIRAGO; UEMURA; SENA, 2011). A presença do gene associada a receptores de estrogênio está correlacionada à melhor sobrevida livre de doença (ELLEGE et al., 1997).

Estudos reportaram uma incidência de mutação do gene supressor de tumor p53 em paciente com câncer de mama que varia de 16% a 40% (PHILLIPS, 1999). A presença de tal mutação genética está associada a um comportamento mais agressivo da patologia e um prognóstico menos favorável (ABREU; KOIFMAN, 2002; MOURA-GALLO, 2004). A mutação de p53 também está associada à resistência a tratamento, especialmente à quimioterapia com esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil), com diminuição da sobrevida livre de doença (ANDERSSON et al., 2005).

2.5 TRATAMENTOS COMPLEMENTARES

2.5.1 Quimioterapia e tratamento alvo

O tratamento quimioterápico pode ser neoadjuvante (prévio ao tratamento cirúrgico curativo) ou adjuvante (após a cirurgia). A quimioterapia (Qt) adjuvante tem como objetivo a esterilização de células residuais locais ou circulantes e consequentemente a diminuição de eventos metastáticos (CINTRA, 2007).

Em 1958, iniciaram-se os estudos de quimioterapia adjuvante com droga única pelo *Surgical Adjuvant and Bowel Project* (NSABP) apresentando índices de resposta diferentes: sobrevida com uso de 5-fluorouracil de 30%, da ciclofosfamida de 25% a 30% e do metotrexate, um pouco superior a 30% (FISHER et al., 1986).

Bonadonna e outros (1976) publicaram estudo sobre o benefício da poliquimioterapia (esquema CMF – ciclofosfamida, metotrexate e 5- fluorouracil) no tratamento adjuvante. Posteriormente demonstrou-se que doze ciclos de CMF não apresentaram resultado superior quando comparados a seis ciclos num acompanhamento de 60 meses (TANCINI et al., 1983). O esquema CMF tornou-se padrão-ouro para as pacientes com câncer de mama com linfonodos positivos, principalmente para as pré-menopáusicas (BONADONNA et al., 1995).

Estudos posteriores foram realizados, comparando o esquema CMF a um esquema com antraciclina, fluorouracil e ciclofosfamida (CAF), cujo resultado foi superior em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global para o segundo esquema (HUTCHINS et al., 1998).

Para as pacientes com tumores que expressam os receptores hormonais, o uso sequencial do tamoxifeno à quimioterapia apresentou um melhor resultado, com uma superioridade na sobrevida livre de doença quando usado concomitante à quimioterapia (60% versus 53%) (PICO et al., 2004).

Diversos estudos foram realizados trazendo a incorporação dos taxanos aos regimes que continham antraciclinas, de maneira concomitante ou sequencial, mostrando aumento na sobrevida livre de doença e sobrevida global. (BEAR et al., 2006; BIGANZOLI et al.; 2002; FRENCH ADJUVANT STUDY GROUP, 2001;

HENDERSON et al., 2003; JONES et al., 2006; MARTIN et al., 2005; ROCHÉ et al., 2006).

Duas metanálises confirmaram o benefício da quimioterapia adjuvante para pacientes com câncer de mama, reduzindo o risco de recidiva, e aumentando a sobrevida livre de doença e a sobrevida global (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 2005; DE LAURENTIIS et al., 2008).

O tratamento neoadjuvante no câncer de mama está relacionado a um aumento da SLD para as pacientes que obtiveram após a realização deste tratamento uma resposta clínica (diminuição do tumor), uma redução do número de linfonodos e/ou uma resposta patológica completa (KUERER et al., 1998; RASTOGI et al., 2008; ZHANG et al., 2013).

No que se refere aos marcadores tumorais imunohistoquímicos, pacientes que apresentaram redução da proteína Ki67 após a realização da terapia neoadjuvante também apresentaram melhor SLD (MATSUBARA et al., 2013). Estudo em população de mulheres russas não observou nenhuma associação entre subtipos imunohistoquímicos e SLD para pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante (BABYSHKINA et al., 2014).

Na década de 80, com os estudos mostrando uma particularidade molecular no câncer de mama, a superexpressão do gene HER2, tornou-se necessária a busca de novas terapias para este subtipo da neoplasia. Slamon e outros (1987) verificaram que a amplificação ou superexpressão deste gene conferia um pior prognóstico às pacientes, com um curso de doença mais agressivo e recaída mais precoce e, conseqüentemente, menor sobrevida livre de doença e sobrevida global (JOHNSON-THOMPSON; GUTHRIE, 2000).

Para as pacientes com superexpressão do HER 2, foi desenvolvido um anticorpo monoclonal, trastuzumab, que foi inicialmente destinado para o tratamento daquelas que apresentavam neoplasia de mama avançada (PEGRAM et al., 2004). Esta droga biológica, alvo-dirigida, foi então estudada em tratamento adjuvante e neoadjuvante de câncer de mama, apresentando resultados encorajadores, com redução do risco de recidiva de quase 50% (PICCART-GEBHART et al., 2005).

Existem alguns estudos sobre tratamento neoadjuvante com o bloqueio duplo do HER2, ou seja, trastuzumab associado ao lapatinib ou ao pertuzumab, para mulheres com doença localmente avançada e que avaliaram a taxa de resposta patológica completa. Em todos os quatros estudos realizados para tal finalidade, foi

verificada a superioridade do bloqueio duplo em relação ao bloqueio com medicamento único (BASELGA et al., 2012; GIANNI et al., 2012; GUARNIERI et al., 2012; SCHNEEWEISS et al., 2011). Já para o tratamento adjuvante com bloqueio duplo de HER2, associando o trastuzumab ao lapatinib, as diferenças na sobrevida livre de doença não foram significativas entre as pacientes que receberam somente o trastuzumab (86%), as que receberam trastuzumab concomitante ao lapatinib (88%) e as que receberam trastuzumab seguido de lapatinib (87%) (PICCART-GEBHART, 2014).

Quanto ao tempo para início do tratamento adjuvante existem algumas discordâncias. O estudo retrospectivo do *Royal Marsden* com 1.161 pacientes não encontrou impacto na sobrevida se a quimioterapia for iniciada após três semanas decorridas da cirurgia (SHANNON; ASHLEY; SMITH, 2003). Já o estudo retrospectivo conduzido pelo *International Breast Study Group* com 1.788 pacientes mostrou que a quimioterapia adjuvante iniciada após três semanas da cirurgia para as pacientes com linfonodos comprometidos e receptores hormonais negativos tinha menor impacto do tratamento na sobrevida (COLLEONI et al., 2000). Dados de metanálise e revisão sistemática publicados pela Universidade de Xangai com 34.097 pacientes mostraram que aumento no tempo superior a quatro semanas para o início da quimioterapia adjuvante estava associado à redução na sobrevida global (YU et al., 2013).

2.5.2 Hormonioterapia

O tratamento hormonioterápico é destinado às pacientes que apresentam tumores com expressão de receptores hormonais (RE e/ ou RP). Tradicionalmente, nos últimos 30 anos, esse tratamento tem sido realizado com tamoxifeno. Este medicamento atua como antagonista dos receptores de estrogênio, reduzindo a atividade estrogênica por competir com os mesmos receptores hormonais (TAMOXIFEN..., 1998).

O uso do tamoxifeno por cinco anos é associado a um aumento da sobrevida livre de doença e da sobrevida global, reduzindo o risco de recidiva em um terço e o risco de morte em um quarto para um seguimento de 15 anos. Em uma

metanálise sobre a utilização desta terapêutica, foram avaliadas todas as pacientes, mesmo aquelas com status do receptor hormonal desconhecido. Quando foram avaliadas somente as pacientes com expressão de receptores hormonais, constatou-se benefício ainda maior, com redução do risco de recidiva de 41% e do risco de morte por câncer de mama de 34%. O uso do tamoxifeno permanece como padrão-ouro para as mulheres na pré-menopausa (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 2005).

Ao longo dos anos, foram desenvolvidos outros medicamentos na tentativa de otimizar a terapia endócrina. Os inibidores de aromatase são uma nova classe de drogas que inibem a produção periférica de estrógeno a partir de andrógenos. Um grande estudo avaliou a eficácia do anastrozol (inibidor de aromatase) e do tamoxifeno, ambos isolados ou combinados, no tratamento adjuvante de 9.366 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial. As análises iniciais, com acompanhamento de 33 e 47 meses, respectivamente, indicaram que o anastrozol possui maior eficácia em termos de sobrevida livre de doença e de tempo até a recorrência e/ou incidência de câncer de mama contralateral, em comparação com o tamoxifeno (BAUM et al., 2002). Uma recente atualização do estudo, com seguimento aos 10 anos, confirmou estes dados (CUZICK et al., 2010).

Uma metanálise, envolvendo pacientes na pós-menopausa com receptores de estrogênio positivos, mostrou uma superioridade dos inibidores de aromatase sobre o tamoxifeno, com uma redução relativa de 23% no risco de recidiva para a primeira droga, sendo esta redução mais importante na recidiva contralateral do que na recidiva à distância. Entretanto, não houve diferença significativa na mortalidade por câncer de mama ou por qualquer outra causa (DOWSETT et al., 2010).

Uma atualização do estudo BIG1-98, que comparou letrozol (inibidor de aromatase) ao tamoxifeno, mostrou uma melhora na sobrevida livre de doença e no tempo para recidiva à distância nas pacientes que utilizaram letrozol, num acompanhamento mediano de 71 meses. Porém, não mostrou diferença na sobrevida global (BIG 1-98 COLLABORATIVE GROUP et al., 2009).

2.5.3 Radioterapia

A radioterapia faz parte do tratamento adjuvante do tumor de mama, sendo indicada para todas as pacientes que foram submetidas a tratamento cirúrgico conservador e para aquelas que foram submetidas à mastectomia e que apresentam um dos fatores a seguir: tumor maior que 5 cm ou com invasão de pele ou músculo, mais de três linfonodos acometidos e/ou linfonodos com extravasamento capsular (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP et al., 2011; EIFEL et al., 2001).

A radioterapia adjuvante diminui o risco de recidiva locorregional ou sistêmica ao longo de 10 anos de 35% para 19,3%, segundo a metanálise do *Early Breast Trialists' Collaborative Group* (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP et al., 2011).

O hipofracionamento da radioterapia, com conseqüente menor tempo de tratamento, é possível para pacientes selecionadas, tais como: idade maior ou igual a 50 anos, T1 ou T2 tratados com cirurgia conservadora, linfonodo negativo e sem tratamento sistêmico com quimioterapia (SMITH et al., 2009). Em estudo inglês conduzido com 2.236 pacientes com câncer de mama e com seguimento médio de 9,3 anos, foram verificadas as taxas de recidiva local em 10 anos em dois grupos de tratamento, um tratado com radioterapia convencional e outro com radioterapia hipofracionada, sendo as diferenças observadas não significativas (7,4%, 6,3%, respectivamente).

3 JUSTIFICATIVA

Devido à importância do câncer de mama feminino no contexto da saúde pública em âmbito nacional e mundial, os estudos que visam compreender melhor a patologia e o curso da doença são de extrema importância. A análise de sobrevida livre de doença e de fatores associados possibilitam um melhor conhecimento do perfil das pacientes e das características relacionadas à recidiva, fornecendo subsídios para uma orientação terapêutica mais adequada.

Além disso, ainda é grande a escassez de estudos como este na literatura nacional, o que reforça a necessidade de investigar a recorrência da doença e os fatores relacionados no contexto brasileiro.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a sobrevida livre de doença em cinco anos e fatores prognósticos em coorte hospitalar de mulheres com câncer de mama invasivo não metastático, tratadas em centro de assistência oncológica da Zona da Mata Mineira.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a sobrevida livre de doença, segundo características sociodemográficas da paciente, características tumorais e características relativas ao tratamento.

5 METODOLOGIA

5.1 LOCAL DO ESTUDO

Juiz de Fora é uma cidade situada na região da Zona da Mata Mineira, com 525.225 mil habitantes, sendo que 52,7% são do sexo feminino. A cidade é polo de referência de oito microrregiões, atendendo cerca de 94 municípios e uma população de cerca de 1,5 milhão de habitantes (BRASIL, [c2008]a).

Juiz de Fora apresenta ampla e completa infraestrutura de assistência em Oncologia, dispondo de serviços especializados em terapia oncológica, tanto no setor público (três serviços: 2 hospitais com tratamento exclusivo para o câncer e um hospital geral onde há um serviço de Oncologia), quanto no setor privado (três serviços: duas clínicas e um hospital). Este estudo baseou-se em dois serviços que prestam assistência oncológica: Hospital 9 de Julho (atendimento exclusivo à rede privada de assistência à saúde) e Instituto Oncológico (atendimento restrito aos pacientes do sistema único de saúde (SUS)).

5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população desse estudo é composta por uma coorte de base hospitalar, retrospectiva, que inclui universo de mulheres com diagnóstico histopatológico ou citológico de câncer de mama realizado entre 2003 e 2005, atendidas e tratadas em centro de assistência oncológica da cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais.

Foram selecionadas todas as pacientes com a doença invasiva não metastática (estádios I, II e III), que receberam tratamento complementar.

5.3 COLETA DE DADOS E INSTRUMENTOS

Esta 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 grupo de pesquisadores ligados à Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), ao Hospital 9 de Julho e ao Instituto Oncológico, e que teve como um dos resultados a elaboração de uma tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira da UFJF, da qual o banco de dados foi utilizado também para a presente dissertação. Ressalte-se que a autora deste estudo participou ativamente da coleta e montagem do banco de dados.

O recrutamento das pacientes foi efetuado a partir de busca nos arquivos do registro de câncer de base hospitalar do Hospital 9 de Julho e do Instituto Oncológico.

Foram analisados também os registros das pacientes que foram cadastradas anterior e posteriormente ao período de inclusão dos casos, em função da possibilidade de algumas delas terem procurado os serviços antes ou depois do diagnóstico. Foi efetuada a coleta das informações das pacientes com a utilização de fichas padronizadas (Apêndices A e B). Os dados foram coletados por especialistas em Oncologia e com instrumento padronizado, visando melhorar a interpretação das informações presentes nos prontuários.

Para avaliar o acompanhamento clínico das pacientes nas instituições, um terço da população do estudo foi selecionado de forma aleatória e foram coletados dados referentes ao período das visitas, assim como realização dos exames (exame físico e exames complementares como radiografia de tórax, ultrassonografia de abdome, mamografia e cintilografia óssea) e a periodicidade destes (Apêndice C).

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

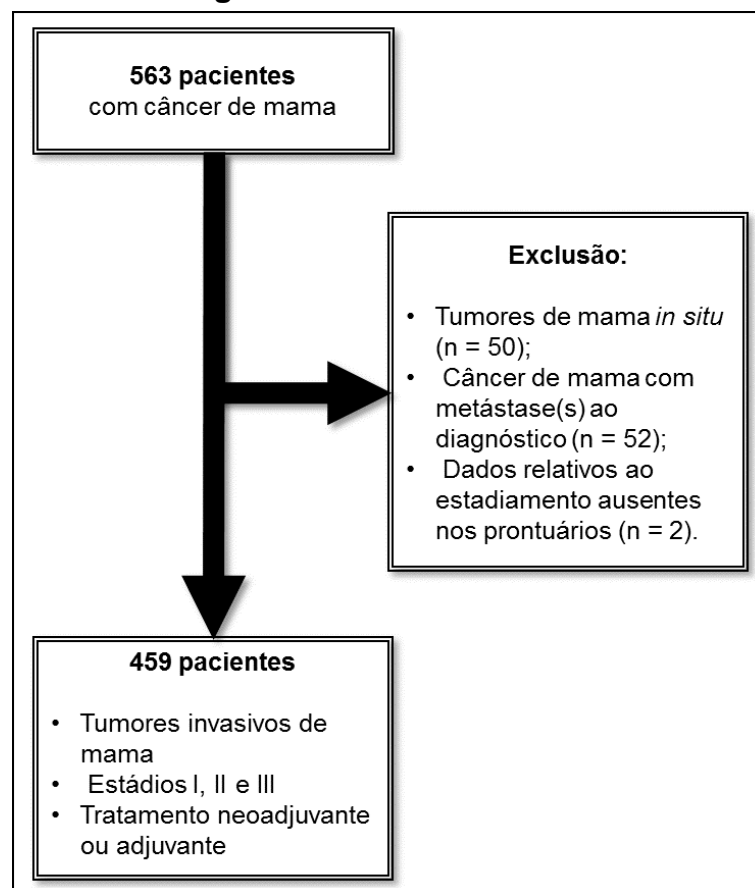
Após o recrutamento dos casos, foram efetuadas ligações telefônicas para todas as mulheres incluídas no estudo, utilizando-se do registro hospitalar de câncer, com a finalidade de resgatar os dados ausentes referentes principalmente às características sociodemográficas e de verificar o seguimento.

Para as pacientes que não foram encontradas através do contato telefônico, foi efetuado o retorno aos prontuários médicos e, posteriormente, realizado contato com mastologista responsável pelo caso e, por fim, busca no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) regional.

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

Inicialmente, foram identificadas 563 mulheres com câncer de mama, diagnosticado no período estabelecido para o estudo. A seleção da população deste estudo incluiu apenas as pacientes com estadiamento I, II ou III ao diagnóstico (não metastáticas) e que receberam qualquer tipo de tratamento neoadjuvante ou adjuvante (n = 459).

Figura 1. Desenho do estudo



5.4 VARIÁVEIS

5.4.1 Características sociodemográficas

- *Idade ao diagnóstico* (em anos): definida pela idade apresentada pela paciente na data do diagnóstico da doença, categorizada em: menor ou igual a 39, 40-49, 50-69 e maior ou igual a 70;
- *Status menopausal*: idade ao diagnóstico dicotomizada em: menor ou igual a 50, e maior que 50, ponto de corte validado como marcador para estado (status) menopausal das pacientes
- *Cor da pele*: branca ou não branca.
- *Grau de escolaridade*: baixa (analfabeto ou ensino fundamental incompleto); intermediária (ensino fundamental completo ou ensino médio); alta (ensino superior); ignorada.
- História familiar de câncer de mama: ausente; presente; ignorada.
- *Plano privado de saúde*: sim ou não.
- *Natureza do serviço de Oncologia*: público (conveniado com o SUS) ou privado.

5.4.2 Características do tumor

- *Tamanho* (em centímetros): categorizado em menor ou igual a 2,0 cm e maior que 2,0cm.
- *Comprometimento de linfonodos*: presente ou ausente; quando presentes, categorizados em: 0; 1-3; 4-9 e ≥ 10 .
- *Estadiamento*: estádios I, II e III, baseados na Classificação TNM proposta pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). Considerou-se, preferencialmente, o estágio clinicopatológico e, na ausência deste, o estágio clínico.

- *Subtipos* tumorais baseados na classificação imunohistoquímica: categorizados em Luminal A, Luminal B, Superexpressão de HER2, Triplo negativo ou desconhecido.

5.4.3 Características do tratamento

- *Tipo de cirurgia*: conservadora (setorectomia ou quadrantectomia) ou radical (mastectomia radical de Halsted ou modificada de Patey-Dyson).
- *Radioterapia*: sim ou não.
- *Quimioterapia*: sim ou não. Os regimes quimioterápicos foram analisados segundo:
 - Tipos de esquema: categorizados em CMF, antracíclicos e taxanos (FAC, FEC, AC, EC, AC-T e TAC)
 - Número de ciclos realizados: completos ou incompletos

As doses utilizadas, assim como a periodicidade e o número de ciclos de quimioterapia e encontram-se descritos no Anexo A. O tratamento quimioterápico foi completo quando o número de ciclos de quimioterapia preconizados pela literatura foi realizado, e incompleto quando foi menor que o indicado (Anexo A).

- *Hormonioterapia*: sim ou não.

As doses utilizadas, periodicidade e número de ciclos encontram-se descritos no Anexo B.

- *Grupos de tratamento complementar realizado*: radioterapia exclusiva; quimioterapia exclusiva; hormonioterapia exclusiva; quimioterapia e radioterapia; quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia; radioterapia e hormonioterapia; quimioterapia e hormonioterapia.
- Intervalo de tempo em semanas entre a cirurgia e a quimioterapia adjuvante, categorizado em menor que 4, entre 4 e 12, ou maior que 12 semanas; e dicotomizado em menor ou igual a 12 ou maior que 12 semanas.

5.4.4 Características relativas ao desfecho

- *Ocorrência de recidiva*: sim ou não. Também foram considerados como recidiva os óbitos em decorrência da doença e foram censurados os casos com perda de seguimento, óbito em consequência do tratamento ou quaisquer outras causas ou ainda quando as pacientes encontravam-se vivas e sem progressão de doença por ocasião do término do seguimento.
- *Periodicidade do acompanhamento clínico no 1º, 2º, 3º, 4º e 5º anos e periodicidade da realização de exames de imagem*. Esta foi categorizada em intervalos de: até 6 meses, anual, irregular e ignorado, durante os cinco primeiros anos. Tais informações foram consideradas até a data da ocorrência da recidiva ou óbito.
- *Tempo de sobrevida livre de doença*: Considerando como data inicial a data do início do tratamento complementar e como data final a data da ocorrência de recidiva, óbito por qualquer causa ou perda de seguimento.

5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A realização do presente estudo foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora – Parecer n. 151.219 (Anexo C). A utilização das informações provenientes dos registros médicos foi autorizada pela direção dos serviços de saúde incluídos no estudo. Ressalte-se que todas as informações obtidas serão totalmente confidenciais para todos os casos e utilizadas estritamente para fins científicos.

5.6 ANÁLISE DOS DADOS

A distribuição das variáveis do estudo e as diferenças observadas na distribuição destas em relação ao desfecho foram avaliadas pelo teste de χ^2 e,

quando necessário, pelo teste exato de Fisher, considerando-se estatisticamente significativas aquelas com p -valor menor que 0,05.

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 (data do diagnóstico clínico ou por exame de imagem) e os óbitos por quaisquer causas.

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 ainda quando as pacientes encontravam-se vivas e sem progressão por ocasião do término do seguimento, 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 das variáveis de efeito prognóstico, 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 = $p < 0,05$) e a relevância na literatura (ABREU; KOIFMAN, 2002). Primeiramente, foi realizada a análise multivariada de cada bloco de variáveis separadamente: sociodemográficas (modelo 1); tumorais (modelo 2) e relativas ao tratamento (modelo 3). Para a permanência das variáveis no modelo final de cada bloco, também foram considerados o nível de significância e a relevância destas. Em seguida, foram selecionadas para o processo de análise multivariada do modelo final apenas as variáveis que permaneceram nos modelos de cada bloco. O critério adotado para permanência das variáveis neste modelo foi o mesmo considerado para o modelo final de cada bloco. A significância dos parâmetros dos modelos reduzidos e do modelo final 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 10.0, para a análise de sobrevida livre de doença.

6 RESULTADOS

A população estudada apresentou média de idade de 57,4 anos e a mediana de 58 anos, com idades variando de 26 a 91 anos. A maioria das mulheres (47%) encontrava-se na faixa etária de maior incidência da doença, de 50 a 69 anos. 7,8% apresentavam idade inferior a 40 anos. Predominou a cor branca (81,1%), ressaltando-se que se trata da cor autorreferida no momento do preenchimento das informações. Em relação à escolaridade, 35,9% apresentavam baixa escolaridade.

Entre as pacientes que apresentavam relato de história familiar no prontuário (n = 428), apenas 28,7% tinham história familiar de câncer de mama, não tendo sido identificado o grau de parentesco. Em relação ao status menopausal, 65,4% encontravam-se no período pós-menopausa. No que se refere a questões relativas ao serviço de saúde, 50,1% utilizaram o serviço público e 48,8% possuíam plano de saúde privado.

Quanto às características relativas ao tumor, 59% apresentavam tumores com tamanho superior a 2 cm e, entre estas pacientes, 45 % apresentavam tumor entre 2 e 5 cm e 14% apresentavam tumor superior a 5 cm. O estágio II foi o predominante, sendo identificado em 198 mulheres (43,1%), seguido do estágio III com 135 (27,5%) e do estágio I com 126 pacientes (27,5%). Em 45,8% dos casos, o comprometimento linfonodal estava presente. Das pacientes com comprometimento linfonodal, 36,2% apresentavam de 1 a 9 linfonodos comprometidos e 9,6% apresentavam comprometimento linfonodal em mais de 10 linfonodos.

Os subtipos tumorais classificados de acordo com a imunohistoquímica foram assim distribuídos: Luminal A em 56,2% das pacientes (n = 258), luminal B em 7,0% (n = 32), superexpressão de HER2 em 5,4% (n = 25) e triplo negativo em 18,1% (n = 83). Em 13,3% (n = 61) da população do estudo, este perfil era desconhecido.

O tipo histológico mais frequente foi o ductal invasivo (79,5%). A invasão linfovascular estava presente em apenas 14,8% das pacientes. Quanto ao grau tumoral, o predominante foi o grau 2 (35,5%), seguido dos graus 1 (24,2%) e 3 (16,6%), sendo que para 23,3% das pacientes não foi identificada tal informação.

Em relação aos tratamentos, a distribuição das pacientes quanto ao tipo de cirurgia foi balanceada, com 50,9% das pacientes submetidas à cirurgia conservadora e 49,1% à radical.

No que se refere ao tratamento complementar, 70,4% das pacientes receberam quimioterapia (n = 323), 80,9% foram submetidas à radioterapia (n = 368) e 71,2% à hormonioterapia (n = 327). Entre as pacientes submetidas à quimioterapia, 10,8% (n = 40) fizeram esquema quimioterápico neoadjuvante.

Os tipos de tratamento categorizados foram distribuídos da seguinte maneira: quimioterapia isolada (5,9%), radioterapia isolada (2,4%), hormonioterapia isolada (6,1%), hormonioterapia + radioterapia (21,1%), quimioterapia + hormonioterapia (7,8%), quimioterapia + radioterapia (20,5%), quimioterapia + radioterapia + hormonioterapia (36,2%). Dentre as pacientes que foram submetidas à quimioterapia, os esquemas utilizados foram: antracíclico (69,6%), antracíclico + taxanos (17,2%) e CMF (13,2%). Quanto ao tempo entre a cirurgia e o início do tratamento adjuvante, a maioria das mulheres (62,5%) iniciou a terapia complementar entre 4 e 12 semanas após a cirurgia, sendo verificados tempos menor que 4 semanas em 24,6% e após 12 semanas somente em 12,9%.

Com relação ao acompanhamento clínico, 72,4% das pacientes realizaram exames anuais, sendo que destas 85,3% realizaram todos os exames previstos. No primeiro ano, 84,1% realizaram o seguimento em até seis meses. Esse percentual diminuiu progressivamente a cada ano, com 58,1% no segundo ano, 43,9% no terceiro, 32,6% no quarto e 28,3 % no quinto ano.

Da população do estudo, 129 mulheres foram classificadas como recidiva da doença. Destas pacientes, 17,8% apresentaram recidiva locorregional, 54,3 % evoluíram com recidiva à distância e 27,9% faleceram. Todas as pacientes que foram a óbito no período considerado nesse estudo (60 meses contados a partir do início da terapia complementar) tiveram como causa da morte a neoplasia de mama.

Em relação às características sociodemográficas, apenas as variáveis cor da pele ($p = 0,004$) e grau de escolaridade ($p = 0,03$) apresentaram diferenças significativas em relação à ocorrência de recidiva da doença (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição das características sociodemográficas na população de estudo, segundo recorrência da doença.

Variáveis	Recorrência da Doença				p-valor*
	Presente (n = 129)		Ausente (n = 330)		
	n	%	n	%	
<i>Idade ao diagnóstico</i>					0,160
Até 39 anos	15	11,6	21	6,4	
40 - 49 anos	33	25,6	83	25,2	
50 - 59 anos	22	17,1	75	22,7	
60 - 69 anos	29	22,5	90	27,3	
≥ 70 anos	30	23,3	61	18,5	
<i>Cor da pele[#]</i>					0,004
Branca	90	72,6	262	84,5	
Não branca	34	27,4	48	15,5	
<i>Serviço de atendimento</i>					0,080
Público	73	56,6	157	47,6	
Privado	56	43,4	173	52,4	
<i>Status menopausal</i>					0,470
Pós-menopausa	81	62,8	219	66,4	
Pré-menopausa	48	37,2	111	33,6	
<i>Escolaridade</i>					0,030
Alta escolaridade	12	9,3	68	20,6	
Média escolaridade	45	34,9	110	33,3	
Baixa escolaridade	53	41,1	112	33,9	
Ignorada	19	14,7	40	12,1	
<i>História familiar de câncer de mama[#]</i>					0,100
Ausente	91	77,1	214	69,0	
Presente	27	22,9	96	31,0	
<i>Plano de saúde</i>					0,100
Não	74	57,4	160	48,8	
Sim	55	42,6	168	51,2	

Fonte: A autora

Legenda: * Teste qui-quadrado (ou exato de Fisher, quando indicado); significativo se $p < 0,05$.

[#] A soma é menor em função de dados ausentes sobre: cor da pele - 21 (4,5%), história familiar de câncer de mama -31 (6,7%) e plano de saúde - 2 (0,43%).

Os dados da Tabela 2 mostram a distribuição das variáveis tumorais em relação à ocorrência de recidiva. Observou-se que quanto mais avançado era o estadiamento do tumor, maior era a ocorrência de recidiva. Entre as pacientes que apresentaram recidiva, 11,6% eram estágio I e 50,4% eram estágio III ($p < 0,001$). O tamanho tumoral maior que 2cm e o comprometimento linfonodal positivo apresentaram relação estatisticamente significativa com a maior recorrência da

doença ($p < 0,001$). Já no que se refere ao grau histológico, 45% das pacientes que exibiam tumores de grau 2 apresentaram recorrência da doença. Entre as pacientes que tiveram recidivas, 41,9% apresentavam tumores luminais A e 27,1% possuíam tumores classificados como triplo negativos. Quando analisada a distribuição da recorrência da doença entre cada subtipo tumoral, contudo, foram verificados percentuais maiores entre os tumores com superexpressão de HER2 (60,0%) e triplo negativos (42,2%), em relação aos tumores luminais (A = 20,9%; B = 21,9%) (Dados não apresentados).

Tabela 2. Distribuição das características tumorais na população de estudo, segundo recorrência da doença

Variáveis	Recorrência da Doença				p-valor*
	Presente (n = 129)		Ausente (n = 330)		
	n	%	n	%	
<i>Estadiamento</i>					< 0,001
I	15	11,6	111	33,6	
II	49	38,0	149	45,2	
III	65	50,4	70	21,2	
<i>Tamanho tumoral #</i>					< 0,001
≤ 2cm	33	26,4	152	46,6	
> 2cm	92	73,6	174	53,4	
<i>Comprometimento linfonodal#</i>					< 0,001
Não	44	35,8	200	61,2	
Sim	79	64,2	127	38,8	
<i>Número de linfonodos comprometidos</i>					< 0,001
0	45	36,6	199	60,9	
1-3	29	23,6	66	20,2	
4-9	25	20,3	43	13,1	
≥10	24	19,5	19	5,8	
<i>Tipo histológico#</i>					0,130
Ductal invasivo	110	85,3	254	77,2	
Lobular invasivo	10	7,8	45	13,7	
Outros tipos	9	7,0	30	9,1	
<i>Grau tumoral</i>					0,030
1	23	17,8	88	26,7	
2	45	34,9	118	35,8	
3	31	24,0	45	13,6	
Ignorado	30	23,3	79	23,9	

Continuação

Conclusão

Variáveis	Recorrência da Doença				p-valor*
	Presente (n = 129)		Ausente (n = 330)		
	n	%	n	%	
<i>Invasão neurovascular</i>					0,080
Ausente	104	80,64	287	87,0	
Presente	25	19,4	43	13,0	
<i>Perfil imunohistoquímico</i>					<0,001
Desconhecido	18	14,0	43	13,0	
Luminal A	54	41,9	204	61,8	
Luminal B	7	5,4	25	7,6	
Superexpressão de HER2	15	11,6	10	3,0	
Tripla negativo	35	27,1	48	14,5	

Fonte: A autora

Legenda: * Teste qui-quadrado (ou exato de Fisher, quando indicado); significativo se $p < 0,05$.

A soma é menor em função de dados ausentes sobre: tamanho tumoral - 8 (1,7%); comprometimento linfonodal - 9 (2,0%); tipo histológico-1 (0,2%)

Em relação ao tratamento realizado (Tabela 3), 58,9% das pacientes que apresentaram recidiva foram submetidas à cirurgia radical ($p = 0,01$). No que concerne ao uso de tratamento complementar entre as pacientes com recorrência da doença, 82,2% usaram a quimioterapia, 51,9% receberam hormonioterapia e 78,6% foram submetidas à radioterapia. Entre as pacientes que realizaram a quimioterapia e que apresentaram recidiva, o tipo de esquema utilizado foi o antracíclico exclusivo em 63,1% e antracíclicos associado a taxanos em 26,2%, sendo que 74,7% destas mulheres receberam o tratamento completo, ou seja, o número preconizado de ciclos. Para a variável tempo entre a cirurgia e o início do tratamento adjuvante, as diferenças observadas segundo a presença de recidiva não foram significativas ($p = 0,47$).

Tabela 3. Distribuição das características relativas ao tratamento na população de estudo, segundo recorrência da doença

Variáveis	Recorrência da Doença				p-valor*
	Presente (n = 129)		Ausente (n = 330)		
	n	%	n	%	
<i>Tipo de cirurgia</i> #					0,010
Conservadora	51	41,1	180	54,5	
Radical	73	58,9	150	45,5	
<i>Quimioterapia</i>					< 0,001
Uso	106	82,2	217	65,8	
Não uso	23	17,8	113	34,2	
<i>Qt</i> ### <i>neoadjuvante</i>					0,030
Uso	17	13,2	23	7,0	
Não uso	112	86,8	307	93,0	
<i>Hormonioterapia</i>					< 0,001
Uso	67	51,9	260	78,8	
Não uso	62	48,1	70	21,2	
<i>Radioterapia</i> #					0,440
Uso	99	78,6	269	81,8	
Não uso	27	21,4	60	18,2	
<i>Tipos de tratamento adjuvante</i>					< 0,001
Hmt ### + Rxt ###	12	9,3	85	25,8	
Hmt isolada	7	5,4	21	6,4	
Qt ### + Hmt	9	7,0	27	8,2	
Qt + Hmt + Rxt	39	30,2	127	38,5	
Qt + Rxt	44	34,1	50	15,2	
Qt isolada	14	10,9	13	3,9	
Rxt isolada	4	3,1	7	2,1	
<i>Tipos de esquemas quimioterápicos</i> **					0,010
Antracíclico	65	63,1	157	72,7	
Antracíclico + Taxano	27	26,2	28	13,0	
CMF	11	10,7	31	14,4	
<i>Número de ciclos de quimioterapia</i> **					0,001
Completo	71	74,7	166	89,2	
Incompleto	24	25,3	20	10,8	
<i>Tempo entre a cirurgia e o início do tratamento adjuvante</i>					0,470
< 4 semanas	35	27,1	78	23,6	
Entre 4 e 12 semanas	75	58,1	212	64,2	
> 12 semanas	19	14,7	40	12,1	

Fonte: A autora

Legenda: * Teste qui-quadrado (ou exato de Fisher, quando indicado); significativo se $p < 0,05$.

A soma é menor em função de dados ausentes sobre: tipo de cirurgia - 5 (1,1%); radioterapia - 4 (0,9%)

** Somente para as pacientes que foram submetidas a tratamento quimioterápico, tendo sido excluídas 3 pacientes que fizeram uso de taxano isolado. ### Hmt = hormonioterapia; Rxt = radioterapia; Qt = quimioterapia.

Das pacientes com recidiva da doença, 77% realizaram exames anuais, não sendo verificada diferença significativa na sua distribuição em relação aquelas que não apresentaram recidiva ($p = 0,1$). No primeiro ano de seguimento, 84,9% das pacientes que recidivaram fizeram acompanhamento pelo menos de 6 em 6 meses e este número diminuiu a cada ano.

A Tabela 4 mostra os dados do acompanhamento clínico das pacientes segundo a recorrência em amostra da população de estudo. Até o segundo ano de acompanhamento, não foram verificadas diferenças significativas da periodicidade das visitas segundo a presença de recidiva. A partir do terceiro ano, entretanto, foram constatadas diferenças significativas na distribuição dessa variável entre as pacientes que apresentaram ou não recidiva.

Tabela 4. Distribuição das principais características relativas ao seguimento em amostra da população de estudo (n = 152), segundo recorrência da doença

Variáveis	Recorrência da Doença				p-valor [§]
	Presente (n = 100)		Ausente (n = 52)		
	n	%	n	%	
<i>Periodicidade anual de exames*</i>					0,100
Dados ignorados**	15	15,0	9	17,3	
Sim	77	77,0	33	63,5	
Não	8	8,0	10	19,2	
<i>Seguimento no 1º ano #</i>					0,300
Dados ignorados	12	12,1	5	9,6	
Até de 6/6 meses	84	84,9	43	82,7	
Irregular	3	3,0	4	7,7	
<i>Seguimento no 2º ano#</i>					0,900
Dados ignorados	30	32,0	16	30,8	
Até de 6/6 meses	56	59,6	30	57,7	
Anual	1	1,0	1	1,9	
Irregular	7	7,4	5	9,6	
<i>Seguimento no 3º ano#</i>					< 0,001
Dados ignorados	49	55,7	17	32,7	
Até de 6/6 meses	37	42	28	53,9	
Anual	0	0	2	3,8	
Irregular	2	2,3	5	9,6	

Continuação

Conclusão

Variáveis	Recorrência da Doença				p-valor [§]
	Presente (n = 100)		Ausente (n = 52)		
	n	%	n	%	
<i>Seguimento no 4º ano#</i>					
Dados ignorados	67	75,3	19	36,5	< 0,001
Até de 6/6 meses	20	22,5	29	55,8	
Anual	0	0	1	1,9	
Irregular	2	2,2	3	5,8	
<i>Seguimento no 5º ano#</i>					
Dados ignorados	70	83,3	23	42,2	< 0,001
Até de 6/6 meses	13	15,5	29	55,8	
Irregular	1	1,2	0	0	

Fonte: A autora

Legenda: * Ultrassonografia de abdômen total, raio x de tórax e cintilografia óssea.

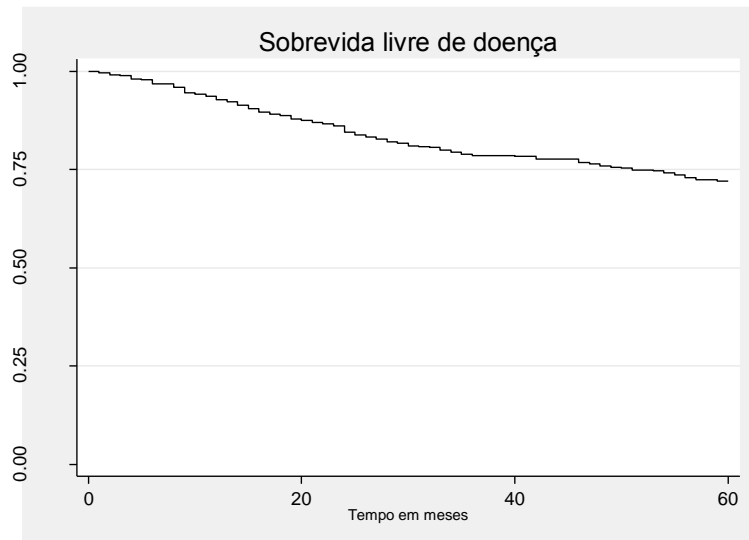
** Dados ignorados: perda de seguimento ou ocorrência do desfecho.

A soma é menor em função da retirada dos dados ignorados de seguimento correspondentes aos óbitos ocorridos para cada ano: 1º ano = 1; 2º ano = 5; 3º ano = 7; 4º ano = 2; 5º ano = 4.

§ Teste exato de Fisher.

A sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos para a população de estudo, estimada pelo método Kaplan-Meier, foi de 72% (IC95%: 67,6 – 75,9), como mostra a Figura 2.

Figura 2. Curva da sobrevida livre de doença em cinco anos - Juiz de Fora/MG, 2003-2005



Fonte: A autora

Com relação às variáveis sociodemográficas, as funções de sobrevida (Tabela 5) apresentaram os maiores percentuais para as mulheres brancas (74,4%) e para aquelas com alta e média escolaridade (85,0% e 70,9%, respectivamente).

Tabela 5. Função de sobrevida livre de doença não ajustada para as variáveis sociodemográficas

<i>Variáveis</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>%</i>	<i>SLD 60m% #</i>	<i>IC95% *</i>	<i>p-valor **</i>
<i>Idade</i>					0,08
Até 39 anos	36	7,8	58,3	(40,7 – 72,4)	
40-49 anos	116	25,3	71,5	(62,4 – 78,9)	
50-59 anos	97	21,1	78,1	(68,5 – 85,1)	
60-69 anos	119	25,9	75,5	(66,8 – 82,3)	
≥ 70 anos	91	19,8	66,9	(56,1 – 75,5)	
<i>Cor da pele</i>					0,003
Branca	352	81,1	74,4	(69,5 – 78,7)	
Não branca	82	18,9	59,1	(47,6 – 68,9)	
<i>Serviço de atendimento</i>					0,100
Público	230	50,1	68,4	(62,0 – 74,0)	
Privado	229	49,9	75,5	(69,5 – 80,6)	
<i>Status menopausal</i>					0,400
Pré-menopausa	159	34,6	69,9	(62,0 – 76,3)	
Pós-menopausa	300	65,4	73,1	(67,8 – 77,8)	
<i>Escolaridade</i>					0,04
Alta escolaridade	80	17,4	85,0	(75,1 – 91,1)	
Média escolaridade	155	33,8	70,9	(63,1 – 77,4)	
Baixa escolaridade	165	35,9	68,2	(60,5 – 74,7)	
Ignorada	59	12,9	76,0	(54,0 – 77,9)	
<i>História familiar câncer de mama</i>					0,09
Ausente	305	71,3	70,0	(64,6 – 74,9)	
Presente	123	28,7	78,0	(69,7 – 84,4)	

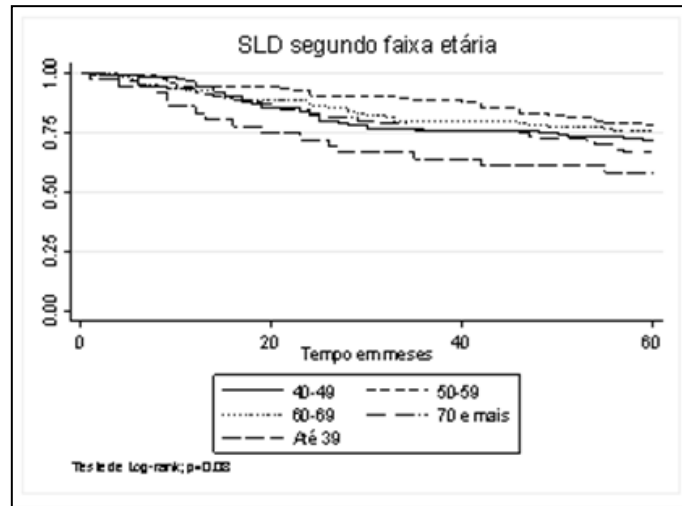
Fonte: A autora

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

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

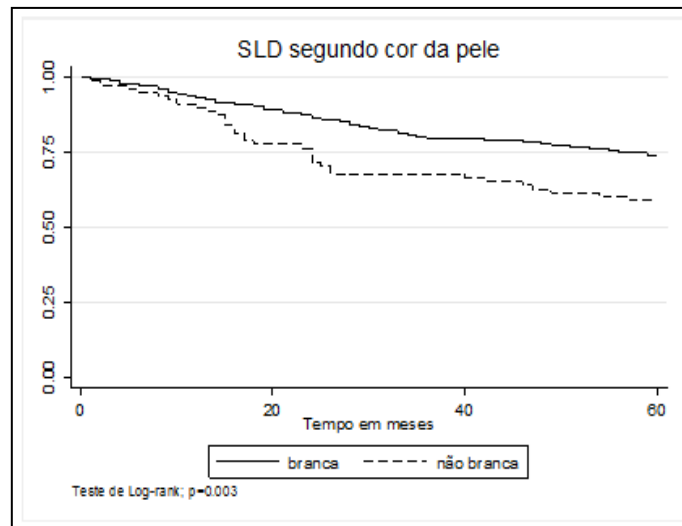
As Figuras 3, 4, 5, 6, 7 e 8 apresentam as curvas de sobrevida das variáveis sociodemográficas, com respectivos *p*-valores segundo o Teste de Log-Rank.

Figura 3. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável sociodemográfica: faixa etária



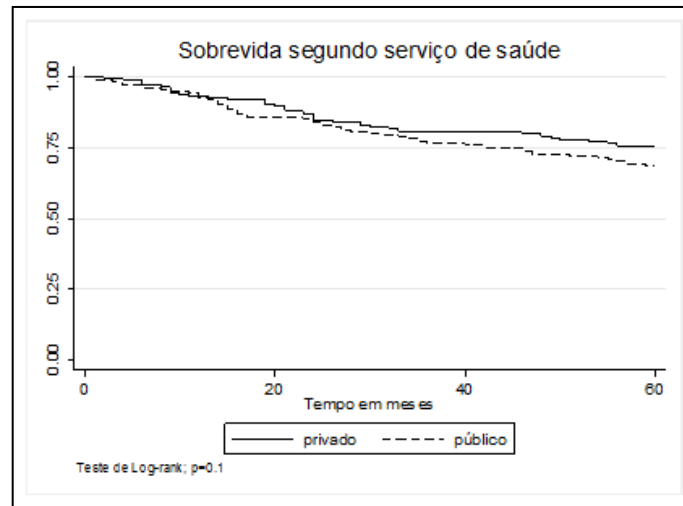
Fonte: A autora

Figura 4. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável sociodemográfica: cor da pele



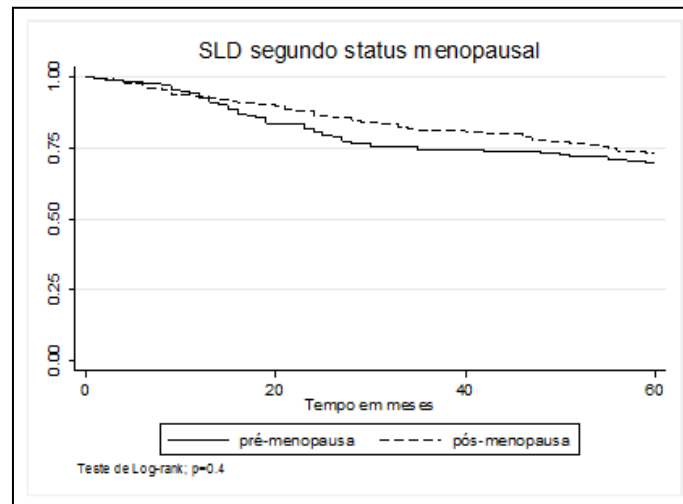
Fonte: A autora

Figura 5. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável sociodemográfica: serviço de saúde



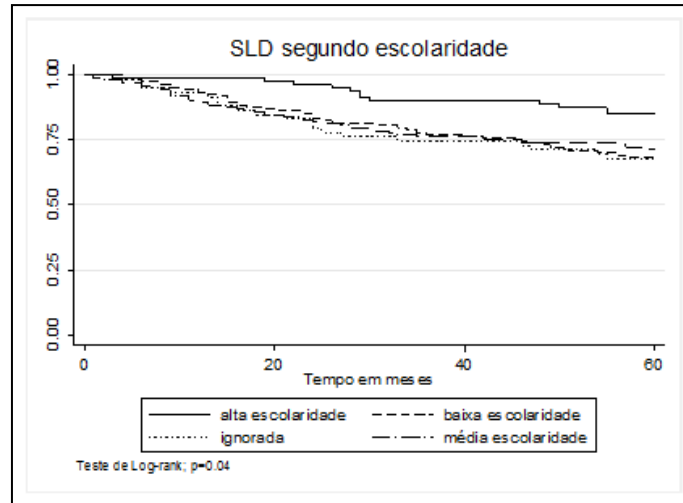
Fonte: A autora

Figura 6. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável sociodemográfica: *status* menopausal



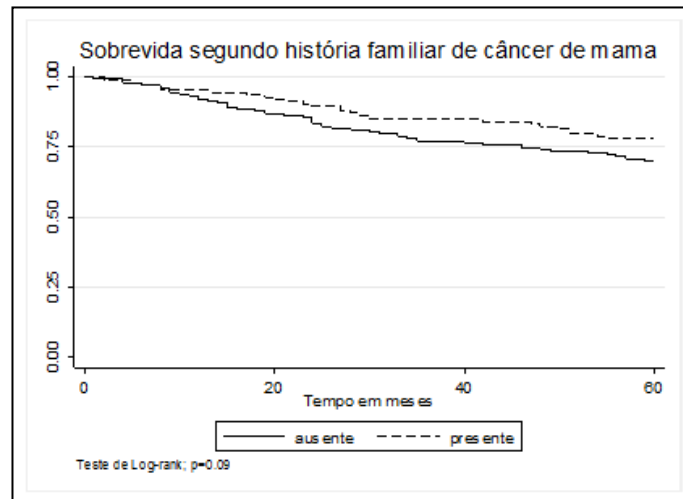
Fonte: A autora

Figura 7. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável sociodemográfica: escolaridade



Fonte: A autora

Figura 8. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável sociodemográfica: história familiar de câncer de mama



Fonte: A autora

As melhores taxas de SLD foram para as mulheres que apresentavam tumores menores ou iguais a 2cm (82,2%), ausência de comprometimento linfonodal (81,9%), grau tumoral 1 (79,2%) e portadoras de tumores luminais A (79,0%). As demais variáveis relativas ao tumor não obtiveram significância estatística (Tabela 6).

Tabela 6. Função de sobrevida livre de doença não ajustada para as variáveis tumorais

Variáveis	Nº de casos	%	SLD 60m%#	IC95%*	p-valor**
<i>Estadiamento</i>					< 0,001
I	126	27,5	88,1	(81,0 – 92,7)	
II	198	43,1	75,2	(68,5 – 80,6)	
III	135	29,4	52,1	(43,3 – 60,1)	
<i>Tamanho tumoral</i>					< 0,001
≤ 2cm	185	41,0	82,2	(75,8 – 87,0)	
> 2cm	266	59,0	65,5	(59,5 – 70,9)	
<i>Comprometimento linfonodal</i>					< 0,001
Ausente	244	54,2	81,9	(76,5 – 86,3)	
Presente	206	45,8	61,9	(54,8 – 68,1)	
<i>Número de linfonodos comprometidos</i>					< 0,001
0	244	54,2	81,5	(76,0 – 85,9)	
1-3	95	21,1	70,2	(59,9 – 78,4)	
4-9	68	15,1	63,0	(50,4 – 73,3)	
≥ 10	43	9,6	44,2	(29,2 – 58,2)	
<i>Tipo histológico</i>					0,200
Ductal invasivo	364	79,5	69,9	(64,9 – 74,4)	
Lobular invasivo	55	12	81,8	(68,8 – 89,9)	
Outros tipos	39	8,5	76,6	(56,0 – 87,1)	
<i>Grau tumoral</i>					0,010
1	111	24,2	79,2	(70,4 – 85,6)	
2	163	35,5	72,4	(64,9 – 78,6)	
3	76	16,6	59,2	(47,3 – 69,3)	
Ignorado	109	23,7	73,0	(63,5 – 80,4)	
<i>Invasão neurovascular</i>					0,100
Ausente	391	85,2	73,3	(68,7 – 77,5)	
Presente	68	14,8	64,2	(51,5 – 74,4)	
<i>Perfil imunohistoquímico</i>					< 0,001
Desconhecido	61	13,3	70,5	(57,3 – 80,3)	
Luminal A	258	56,2	79,0	(73,5 – 83,5)	
Luminal B	32	7,0	77,8	(59,0 – 88,7)	
Superexpressão de HER2	25	5,4	40,0	(21,2 – 58,1)	
Triplo negativo	83	18,1	58,5	(47,1 – 68,3)	

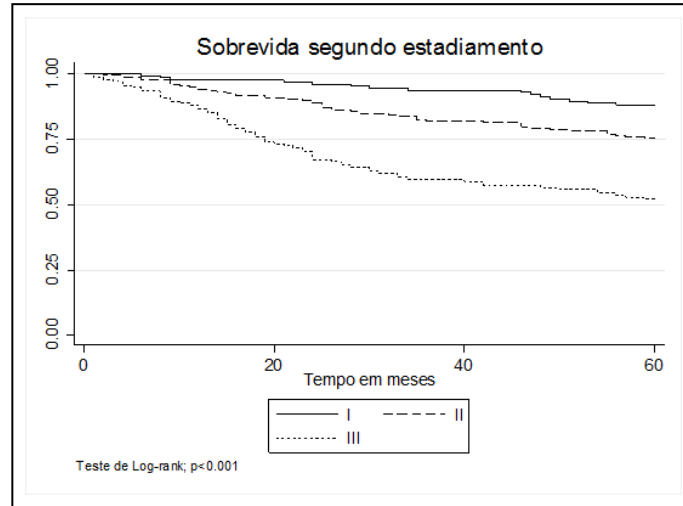
Fonte: A autora

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

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

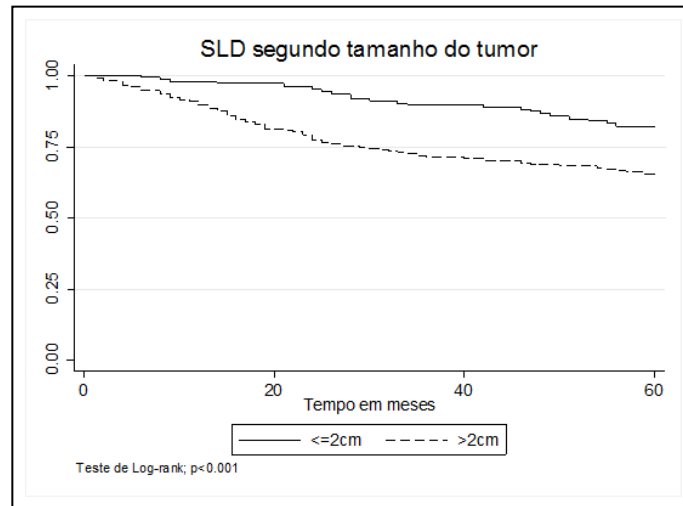
As Figuras 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 15 apresentam as curvas de sobrevida das variáveis tumorais, com respectivos p-valores segundo o Teste de Log-Rank.

Figura 9. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: estadiamento



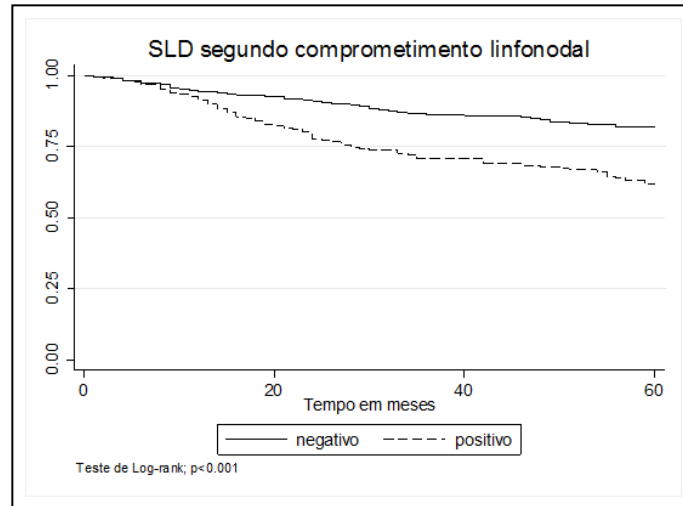
Fonte: A autora

Figura 10. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: tamanho do tumor



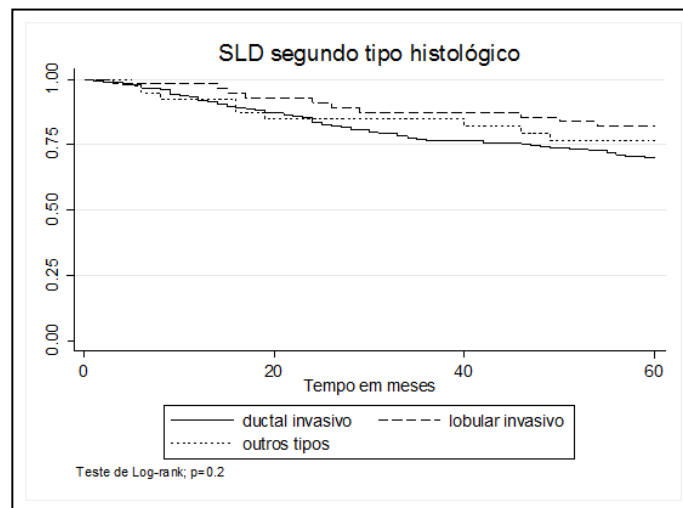
Fonte: A autora

Figura 11. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: comprometimento linfonodal



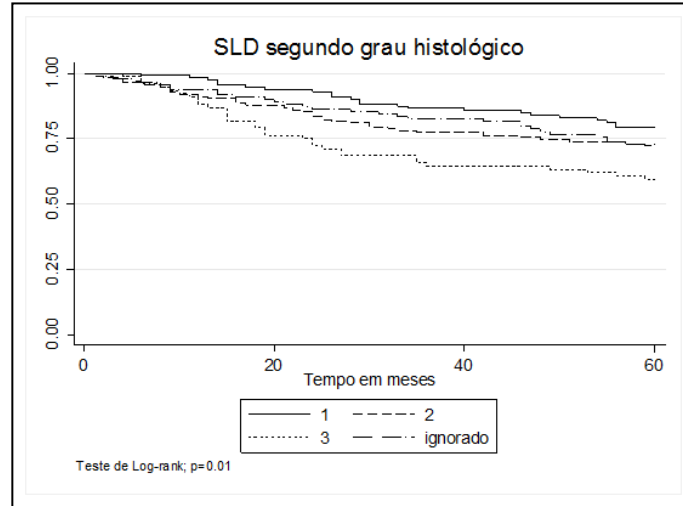
Fonte: A autora

Figura 12. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: tipo histológico



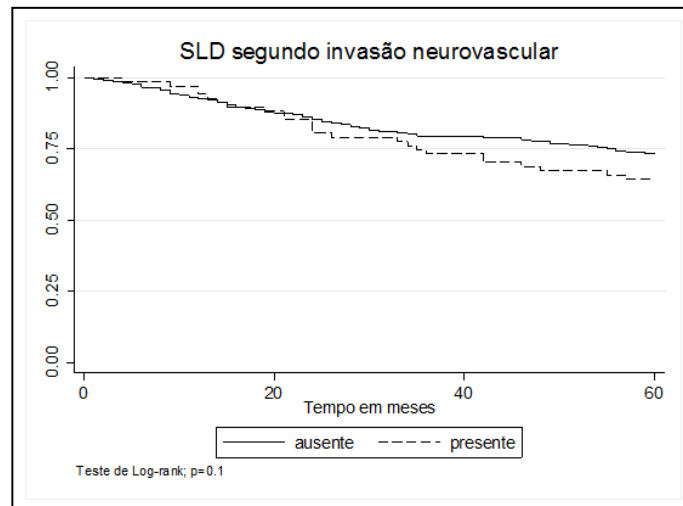
Fonte: A autora

Figura 13. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: grau histológico



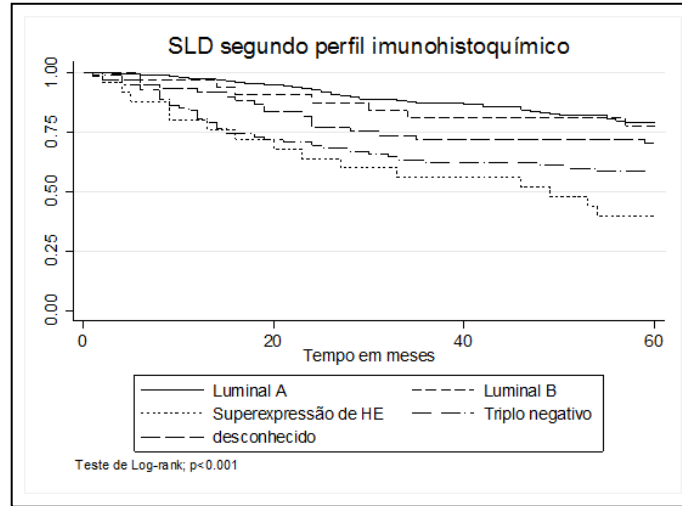
Fonte: A autora

Figura 14. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: invasão neurovascular



Fonte: A autora

Figura 15. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável tumoral: perfil imunohistoquímico



Fonte: A autora

No que concerne às variáveis relativas ao tratamento (Tabela 7), as melhores taxas de SLD foram identificadas nas mulheres que foram submetidas à cirurgia conservadora (77,9%), que não receberam quimioterapia (83%) e que fizeram hormonioterapia (79,4%). O grupo de tratamento que obteve melhor taxa de SLD foi o de mulheres que foram submetidas à hormonioterapia associada à radioterapia (87,6%).

Tabela 7. Função de sobrevida livre de doença não ajustada para as variáveis relativas ao tratamento

Variáveis	Nº de casos	%	SLD 60m% [§]	IC95% [*]	p -valor ^{**}
<i>Tipo de cirurgia</i>					0,006
Conservadora	231	50,9	77,9	(72,0 – 82,7)	
Radical	223	49,1	67,5	(60,9 – 73,2)	
<i>Quimioterapia</i>					< 0,001
Uso	323	70,4	67,3	(61,9 – 72,2)	
Não uso	136	29,6	83,0	(75,6 – 88,3)	
<i>Qt# neoadjuvante</i>					0,020
Uso	40	8,7	57,5	(40,8 – 71,0)	
Não uso	419	91,3	73,4	(68,9 – 77,4)	
<i>Hormonioterapia</i>					< 0,001
Uso	327	71,2	79,4	(74,6 – 83,4)	
Não uso	132	28,8	53,4	(44,5 – 61,5)	

Continuação

Variáveis	Nº de casos	%	SLD 60m% [§]	IC95%*	p-valor**
<i>Conclusão</i>					
<i>Radioterapia</i>					
Uso	368	80,9	73,0	(68,2 – 77,3)	0,500
Não uso	87	19,1	69,6	(58,7 – 78,2)	
<i>Esquemas de tratamento adjuvante</i>					
< 0,001					
Hmt [#] + Rxt [#]	97	21,1	87,6	(79,2 – 92,8)	
Hmt isolada	28	6,1	74,6	(54,1 – 87,0)	
Qt [#] + Hmt	36	7,8	75,0	(57,5 – 86,1)	
Qt + Hmt + Rxt	166	36,2	76,5	(69,2 – 82,2)	
Qt + Rxt	94	20,5	53,2	(42,6 – 62,7)	
Qt isolada	27	5,9	50,0	(29,9 – 67,2)	
Rxt isolada	11	2,4	63,7	(29,7 – 84,1)	
<i>Tempo de início de tratamento complementar</i>					
0,500					
< 4 semanas	113	24,6	69,7	(60,2 – 77,2)	
Entre 4 e 12 semanas	59	12,9	73,8	(68,3 – 78,5)	
> 12 semanas	287	62,5	67,5	(54,0 – 77,9)	

Fonte: A autora

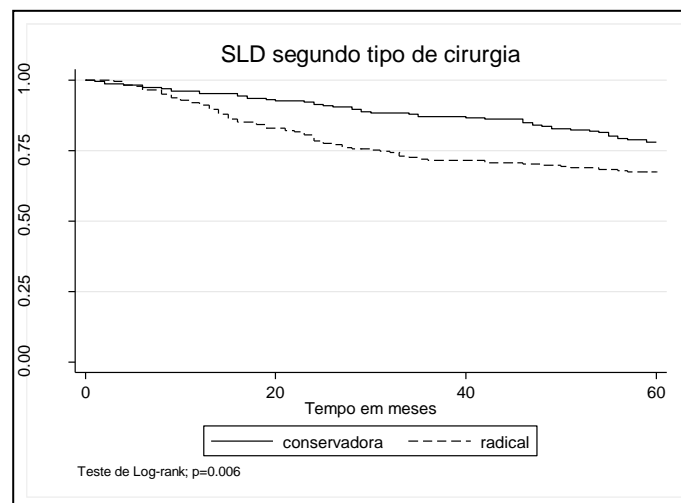
Legenda: [§] SLD 60m% = sobrevida livre de doença em 60 meses (em percentual).

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

Hmt = hormonioterapia; Rxt = radioterapia; Qt = quimioterapia.

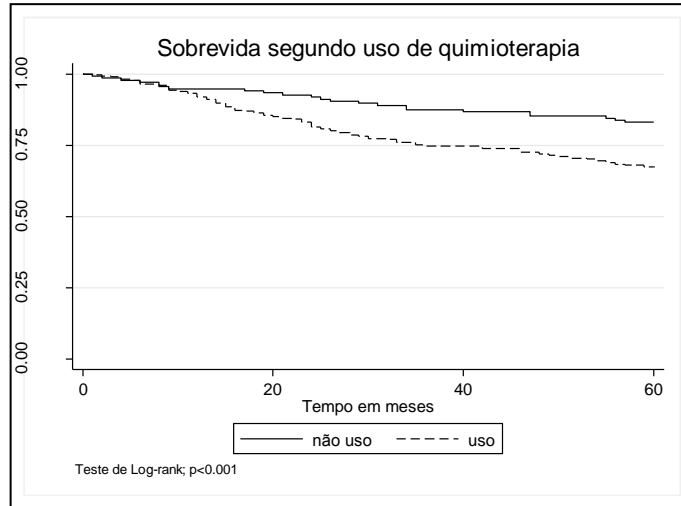
As Figuras 16, 17, 18, 19, 20 e 21 apresentam as curvas de sobrevida das variáveis relacionadas ao tratamento, com respectivos *p*-valores segundo o Teste de Log-Rank.

Figura 16. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável relacionada ao tratamento: tipo de cirurgia



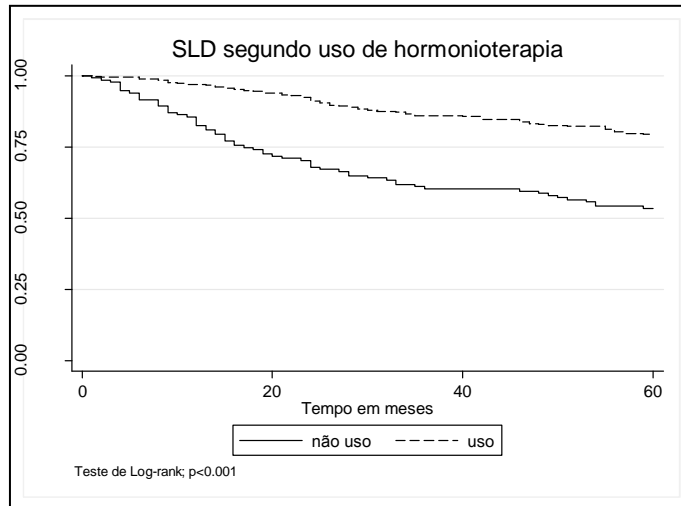
Fonte: A autora

Figura 17. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável relacionada ao tratamento: uso de quimioterapia



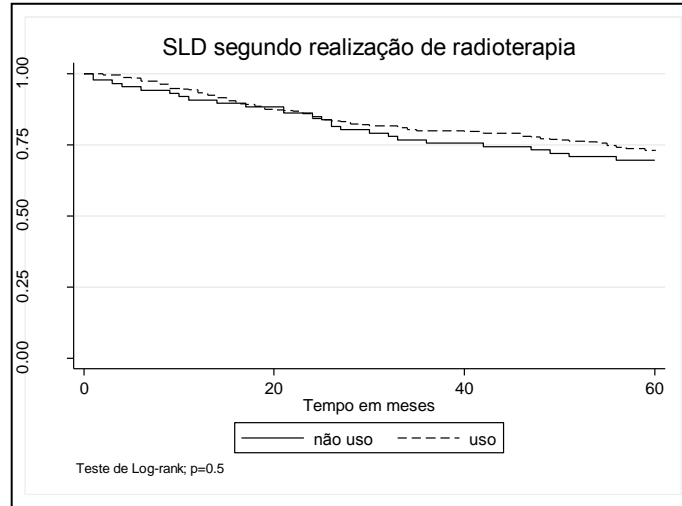
Fonte: A autora

Figura 18. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável relacionada ao tratamento: uso de hormonioterapia



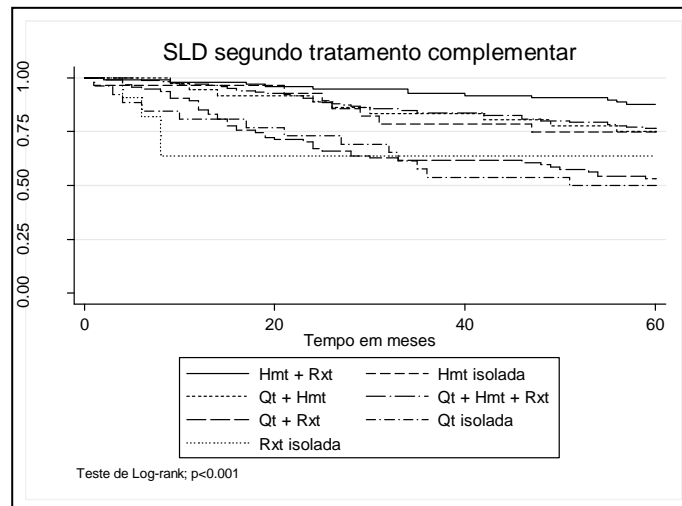
Fonte: A autora

Figura 19. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável relacionada ao tratamento: realização de radioterapia



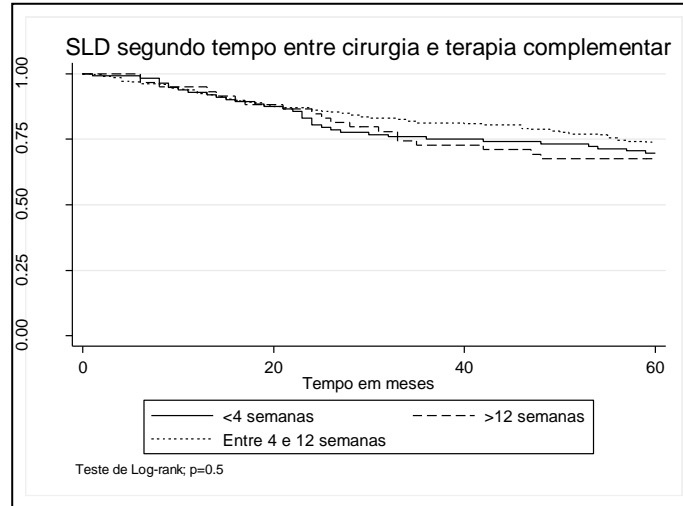
Fonte: A autora

Figura 20. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável relacionada ao tratamento: tratamento complementar



Fonte: A autora

Figura 21. Curvas da sobrevida livre de doença para a variável relacionada ao tratamento: tempo de cirurgia e terapia complementar



Fonte: A autora

As Tabelas 8, 9 e 10 exibem o modelo de risco proporcional de Cox univariado para as variáveis sociodemográficas, tumorais e relativas ao tratamento, respectivamente. Nessa análise, verificou-se que a cor da pele não branca (HR = 1,81, IC95%: 1,21-2,70; $p = 0,03$) e as escolaridades baixa (HR = 2,36, IC95%: 1,26-4,43; $p = 0,007$) e ignorada (HR = 2,47, IC95%: 1,20-5,10; $p = 0,01$) estavam relacionadas ao maior risco de recidiva (Tabela 8).

Tabela 8. Modelo de risco proporcional de Cox univariado para as variáveis sociodemográficas.

Variáveis	HR bruta	IC95%*	p-valor**
<i>Idade ao diagnóstico</i>	0,99	0,98-1,01	0,900
<i>Cor da pele</i>			
Branca	1,00		
Não branca	1,81	1,21-2,70	0,030
<i>Serviço de saúde</i>			
Privado	1,00		
Público	1,33	0,94-1,90	0,100
<i>Status menopausal</i>			
Pós menopausa	1,00		
Pré menopausa	1,17	0,82-1,68	0,400

Continuação

Variáveis	HR bruta	IC95%*	p-valor**
<i>Escolaridade</i>			
Alta	1,00		
Média	2,19	1,16-4,14	0,010
Baixa	2,36	1,26-4,43	0,007
Ignorada	2,47	1,20-5,10	0,010
<i>História familiar de câncer de mama</i>			
Ausente	1,00		
Presente	0,69	0,45-1,06	0,090
<i>Plano de saúde</i>			
Sim	1,00		
Não	1,33	0,93-1,89	0,100

Fonte: A autora

Legenda: * IC95%: intervalo de confiança de 95%.

**P-valor de cada categoria, em relação à categoria de referência da variável.

Em relação aos dados tumorais, tumores maiores que 2cm (HR = 2,25, IC95%: 1,51-3,35; $p < 0,001$), comprometimento linfonodal presente (HR = 2,38, IC95%: 1,64-3,44; $p < 0,001$), estádios mais avançados (estádio III - HR = 5,36, IC95%: 3,05-9,40; $p < 0,001$), grau tumoral 3 (HR = 2,33, IC95%: 1,36-4,00; $p < 0,001$) associaram-se ao maior risco de recaída da doença (Tabela 9).

Tabela 9. Modelo de risco proporcional de Cox univariado para as variáveis tumorais

Variáveis	HR bruta	IC95%*	p-valor**
<i>Estadiamento</i>			
I	1,00		
II	2,26	1,27-4,02	0,006
III	5,36	3,05-9,40	< 0,001
<i>Comprometimento linfonodal</i>			
Ausente	1,00		
Presente	2,38	1,64-3,44	< 0,001
<i>Tamanho do tumor</i>			
Até 2 cm	1,00		
> 2 cm	2,25	1,51-3,35	< 0,001

Continuação

Variáveis	HR bruta	IC95%*	p-valor**
<i>Perfil imunohistoquímico</i>			
Luminal A	1,00		
Luminal B	1,09	0,49-2,39	0,800
Superexpressão de HER2	3,95	2,23-7,01	< 0,001
Triplo negativo	2,49	1,62-3,83	< 0,001
Ignorada	1,57	0,92-2,67	0,090
<i>Invasão neurovascular</i>			
Ausente	1,00		
Presente	1,38	0,89-2,16	0,100
<i>Grau tumoral</i>			
1	1,00		
2	1,43	0,87-2,37	0,100
3	2,33	1,36-4,00	0,002
Ignorado	1,36	0,79-2,35	0,300
<i>Número de linfonodos comprometidos</i>			
0	1,00		
1-3	1,67	1,04-2,67	0,030
4-9	2,30	1,41-3,75	0,001
> 10	3,94	2,40-6,48	< 0,001

Fonte: A autora

Legenda: * IC95%: intervalo de confiança de 95%.

** p-valor de cada categoria, em relação à categoria de referência da variável.

No que se refere à terapêutica, a realização de cirurgia radical (HR = 1,64, IC95%: 1,15-2,36, $p = 0,006$), a não realização de hormonioterapia e o uso de quimioterapia (HR = 2,11, IC95%: 1,35-3,33, $p = 0,001$) estão relacionados a um maior risco de recidiva (Tabela 10).

Tabela 10. Modelo de risco proporcional de Cox univariado para as variáveis relativas ao tratamento

Variáveis	HR bruta	IC95%*	p-valor**
<i>Tipo de cirurgia</i>			
Conservadora	1,00		
Radical	1,64	1,15- 2,36	0,006
<i>Radioterapia</i>			
Não uso	1,00		
Uso	0,86	0,56-1,33	0,500

Continuação

Variáveis	HR bruta	IC95%*	p-valor**
<i>Hormonioterapia</i>			
Não uso	1,00		
Uso	0,35	0,25-0,50	< 0,001
<i>Quimioterapia</i>			
Não uso	1,00		
Uso	2,11	1,35-3,33	0,001
<i>Esquemas de tratamento adjuvante</i>			
Hmt# + Rxt#	1,00		
Hmt isolada	2,23	0,88-5,65	0,090
Qt# + Hmt	2,17	0,91-5,15	0,080
Qt + Hmt + Rxt	2,02	1,06-3,86	0,030
Qt + Rxt	4,97	2,62-9,42	< 0,001
Qt isolada	5,45	2,48-11,95	< 0,001
Rxt isolada	4,15	1,33-12,89	0,010
<i>Quimioterapia neoadjuvante</i>			
Não realizada	1,00		0,020
Realizada	1,84	1,10-3,70	

Fonte: A autora

Legenda: * IC95%: intervalo de confiança de 95%.

** p-valor de cada categoria, em relação à categoria de referência da variável.

Hmt = hormonioterapia; Rxt = radioterapia; Qt = quimioterapia.

As variáveis selecionadas para o processo de modelagem, segundo respectivos critérios de seleção, assim como os resultados do modelo de riscos proporcionais de Cox de acordo com os blocos de variáveis são apresentadas nas Tabelas 11 e 12, respectivamente.

Tabela 11. Variáveis introduzidas no processo de modelagem, segundo os respectivos critérios de seleção

Variáveis	p-valor*
BLOCO DE VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS	
<i>Significativas (p < 0,05) e relevantes</i>	
Cor da pele	0,005
Escolaridade	0,020
<i>Relevantes e com significância entre 0,05 < p ≤ 0,2#</i>	
Serviço de saúde	0,100
História familiar de câncer de mama	0,080
Plano privado de saúde	0,100

Continuação

Variáveis	p-valor*
BLOCO DE VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS	
<i>Apenas relevante</i>	
Idade ao diagnóstico	0,900
BLOCO DE VARIÁVEIS TUMORAIS	
<i>Significativas (p < 0,05) e relevantes</i>	
Estadiamento	< 0,001
Tamanho tumoral	< 0,001
Comprometimento de linfonodos	< 0,001
Perfil imunohistoquímico	< 0,001
Grau tumoral	0,020
Número de linfonodos comprometidos	< 0,001
<i>Relevantes e com significância entre 0,05 < p ≤ 0,2[#]</i>	
Tipo histológico	0,100
Invasão neurovascular	0,200
BLOCO DE VARIÁVEIS RELACIONADAS AO TRATAMENTO	
<i>Significativas (p < 0,05) e relevantes</i>	
Tipo de cirurgia	0,005
Hormonioterapia	< 0,001
Quimioterapia	< 0,001
Esquemas de tratamento adjuvante	< 0,001
Quimioterapia neoadjuvante	0,020
<i>Apenas relevante</i>	
Radioterapia	0,500
Tempo de início de tratamento complementar	0,500

Fonte: A autora

Legenda: * p-valor do Modelo de Riscos Proporcionais de Cox univariado;

1. # p-valor entre 0,15 e 0,2 considerado para o processo de modelagem (COLE, 1991).

Tabela 12. Hazard ratios (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, segundo bloco de variáveis

Variáveis	HR bruta	IC95%*	HR ajustada	IC95%*
MODELO 1**				
<i>Idade ao diagnóstico</i>	1,00	0,99-1,01	1,00	0,98-1,01
<i>Cor da pele</i>				
Branca	1,00		1,00	
Não branca	1,81	1,21-2,70	1,62	1,07-2,45
<i>Escolaridade</i>				
Alta	1,00		1,00	
Média	2,19	1,16-4,14	2,05	1,05-4,00
Baixa	2,36	1,26-4,43	2,13	1,08-4,20
Ignorada	2,47	1,20-5,10	2,32	1,07-5,03

Continuação

Conclusão				
Variáveis	HR bruta	IC95%*	HR ajustada	IC95%*
MODELO 2**				
<i>Estadiamento</i>				
Estádio I	1,00			
Estádio II	2,26	1,27- 4,02	2,16	1,20-3,85
Estádio III	5,36	3,05-9,40	4,82	2,73-8,50
<i>Perfil imunohistoquímico</i>				
Luminal A	1,0			
Luminal B	1,09	0,49-2,39	0,83	0,37-1,84
Superexpressão HER2	3,95	2,23-7,01	3,27	1,83-5,81
Tripló negativo	2,49	1,62-3,83	2,08	1,35-3,21
Ignorado	1,57	0,92-2,67	1,45	0,85-2,48
MODELO 3**				
<i>Hormonioterapia</i>				
Não uso	1,00			
Uso	0,35	0,25-0,50	0,35	0,24-0,50
<i>Tipo de cirurgia</i>				
Conservadora	1,00			
Radical	1,70	1,15-2,36	1,48	1,03-2,13

Fonte: A autora

Legenda: * IC95%: intervalo de confiança de 95%.

** Modelo 1 = bloco de variáveis sociodemográficas;

Modelo 2 = bloco de variáveis tumorais; Modelo 3 = bloco de variáveis relacionadas ao tratamento.

Qt = quimioterapia.

A Tabela 13 exibe o resultado do modelo final de Cox. As variáveis que permaneceram no modelo final não violaram o princípio de proporcionalidade de riscos, com resultado global do p -valor do teste de resíduos de Schoenfeld igual a 0,14 e sem significância estatística ($p < 0,05$) para nenhuma das variáveis inseridas no modelo.

Tabela 13. Hazard ratios (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox

Variáveis	HR bruta	IC95%*	HR ajustada**	IC95%*
<i>Escolaridade</i>				
Alta	1,00		1,00	
Média	2,19	1,16-4,15	1,60	0,84-3,08
Baixa	2,37	1,26-4,43	1,84	0,96-3,52
Ignorada	2,48	1,20-5,10	2,05	0,97-4,34
<i>Comprometimento de linfonodos</i>				
Ausente	1,00		1,00	
Presente	2,38	1,64-3,44	2,35	1,61-3,42
<i>Hormonioterapia</i>				
Não realizada	1,00		1,00	
Realizada	0,35	0,25-0,49	0,37	0,26-0,53

Fonte: A autora

Legenda: * IC95%: intervalo de confiança de 95%.

** Ajustada por idade ao diagnóstico, além das três variáveis da Tabela.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo analisou a sobrevida livre de doença em cinco anos para portadoras de câncer de mama não metastático e evidenciou um resultado de 72% (IC95%: 67,6-75,9). Os estudos que trazem resultados de sobrevida livre de doença para câncer de mama ainda são escassos no Brasil. Em nossa revisão, identificamos apenas o estudo de Crippa e outros (2002) que encontraram uma taxa de SLD de 56,1%, em mulheres com idade inferior a 35 anos. Em estudo retrospectivo de 2.040 mulheres operadas entre 1990 e 1999 na Coreia, foi evidenciada SLD de 69,6% para pacientes com idade inferior a 35 anos e de 81,3% para mulheres com idade superior a 35 anos (HAN et al., 2004).

Nas análises não ajustadas, as taxas de sobrevida livre de doença menos favoráveis foram verificadas para as pacientes com idade ao diagnóstico inferior a 40 anos (58,3%), de cor de pele não branca (59,1%) e com baixa escolaridade (68,2%). Em relação às características tumorais, as piores taxas de SLD foram para os tumores maiores de 2cm (65,5%), com presença de comprometimento linfonodal (61,9%), estadiamento mais avançado (estádio II - 75,2% e estágio III - 52,1%), tumores triplo negativos (58,5%) e HER2 superexpresso (40%), além de grau tumoral 3 (59,2%). Já no tocante ao tratamento empregado, as taxas mais desfavoráveis foram para pacientes que foram submetidas à cirurgia radical (67,5%), à quimioterapia (67,3%), além das pacientes que receberam quimioterapia isolada (50%) e quimioterapia associada à radioterapia (53,2%) e para as que não receberam hormonioterapia (53,4%). Embora a maioria destas variáveis não foram mantidas no modelo final, é importante ressaltar a importância na prática clínica oncológica, assim como a possível relação destas com o estágio da doença.

No modelo final de regressão para riscos proporcionais de Cox, os fatores prognósticos mais importantes foram: o comprometimento de linfonodos, que se relacionou ao aumento de 2,35 vezes no risco de recidiva da doença e a realização de hormonioterapia que, por outro lado, foi responsável por uma redução de 63% no risco de recidiva. Foi observado ainda aumento no risco de recidiva à medida que diminuía o nível de escolaridade, embora com significância apenas marginal.

Estádios mais avançados da neoplasia de mama estão relacionados a menor SLD e sobrevida global (GIORDANO et al., 2004; GUERRA et al., 2009;

VOOGD et al., 2001). Uma pesquisa com mulheres com câncer de mama estágio III submetidas ao mesmo tipo de tratamento mostrou uma diferença de SLD em cinco anos para as pacientes estágio IIIA (84%) e IIIB (33%) (HORTOBAGYI et al., 1988). Em estudo que compilou dados do EUROCORE e SEER, foi evidenciado um risco de óbito crescente à medida que o estadiamento aumentou (T2-3N0M0- risco de 4,87; T1-3N+M0 – risco de 10,44; T4M0 – risco de 17,22; todos em relação ao T1N0M0) (SANT et al., 2004). Allemani e outros (2013) observaram estimativas de sobrevida de 89% para pacientes com tumores confinados à mama e de 62% para tumores com envolvimento linfonodal. Kim e outros (2012) evidenciaram uma SLD para paciente com câncer de mama sem nenhum envolvimento linfonodal de 113 meses e para as que apresentavam metástases linfonodais a SLD foi de 84 meses.

A hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno foi responsável por uma redução do risco de recidiva de 41% e do risco de morte por câncer de mama de 34% em mulheres em estudo realizado pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (2005). Uma metanálise, envolvendo pacientes na pós-menopausa com receptores de estrogênio positivos, mostrou uma superioridade dos inibidores de aromatase sobre o tamoxifeno, com uma redução relativa de 23% no risco de recidiva para a primeira droga, mas sem diferença significativa na mortalidade por câncer de mama ou por qualquer outra causa (DOWSETT et al., 2010). Para as pacientes avaliadas nesse estudo, o uso de hormonioterapia possibilitou uma redução de 63% do risco de recidiva em cinco anos ($p < 0,001$), na análise de SLD ajustada, sem identificação do tipo de medicação utilizada, o que reforça a importância desta modalidade terapêutica no câncer de mama.

Cabe comentar que a população do estudo apresentou uma situação socioeconômica desfavorável quando considerada a escolaridade, visto que 35,9% apresentaram baixa escolaridade e 12,9% escolaridade ignorada. Para a população de Juiz de Fora com mais de 15 anos, 12,6% apresentam baixa escolaridade e 8,7% escolaridade ignorada (BRASIL, [c2008]b). Das pacientes com escolaridade ignorada, 55,9% apresentavam tumor maior que 2cm e a maioria apresentava estádios mais avançados (40,7% estágio II e 30,5% estágio III) (dados não apresentados). Na análise multivariada, a redução do grau de escolaridade esteve associada ao aumento no risco de recidiva da doença, embora com significância apenas marginal. Tais achados reforçam a possibilidade de relação entre a baixa

escolaridade e o menor acesso aos serviços especializados e ao atraso no diagnóstico.

A variável idade ao diagnóstico foi mantida no ajuste do modelo final, apesar de não significativa, por ser fator prognóstico relevante na análise de SLD, embora de efeito controverso na literatura especializada (GARICOHEA et al., 2009; MACHADO et al., 2010; SOERJOMATARAM et al., 2008), além de ter propiciado melhor ajuste do modelo. Para a nossa coorte, o valor encontrado para mulheres com idade inferior a 40 anos foi de 58,7%, porém sem significância estatística ($p = 0,08$). Tal resultado foi semelhante ao estudo brasileiro publicado por Crippa e outros (2002), que mostrou uma sobrevida livre de doença em cinco anos em mulheres com câncer de mama com idade igual ou inferior a 35 anos de 56,1%.

Em relação à cor da pele, a SLD foi superior para as pacientes brancas (74,4%) quando comparadas as não brancas (59,1%), o que vai ao encontro dos dados de alguns estudos (CAREY et al., 2006; JEMAL et al., 2007). Ressalta-se que a cor da pele foi característica autorreferida e que a maioria da população do estudo era de pacientes brancas (81,1%). Esta variável não foi mantida no modelo final devido à perda de sua significância, o que pode ter sido devido à dificuldade de sua caracterização precisa em nosso país devido à intensa miscigenação da população brasileira, além de ter sido obtida a partir de percepção individual da própria paciente.

O uso de quimioterapia em estudos internacionais mostrou um aumento de sobrevida livre de doença em cinco anos que varia de 60% para uso de CMF, 66% para uso de antraciclinas e 86% com a incorporação de taxanos às antraciclinas (BONADONNA et al., 1995; FRENCH ADJUVANT STUDY GROUP, 2001; JONES et al., 2006). Nesta coorte, as pacientes que foram submetidas à quimioterapia apresentaram SLD de 67,3% comparada à de 83% para as que não receberam tal tratamento. É importante ressaltar que todos os esquemas quimioterápicos estão compreendidos nesta análise, sendo que a maioria da população (69%) recebeu esquema contendo antraciclina. Geralmente o uso de quimioterapia está ligado a um estadiamento mais avançado e a um perfil tumoral de maior agressividade, o que pode explicar a menor sobrevida livre de doença observada, em relação às pacientes que não receberam o tratamento. Após a análise multivariada, esta variável não obteve significância no processo de modelagem.

No presente estudo, o uso da radioterapia adjuvante foi responsável pela diminuição no risco de recidiva de 14% (HR = 0,86, IC95%: 0,56-1,33), porém sem significância estatística. Segundo a metanálise do *Early Breast Trialists' Collaborative Group*, a radioterapia diminui o risco de recidiva locorregional ou sistêmica do câncer de mama ao longo de 10 anos de 35% para 19,3% (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP et al., 2011).

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados encontrados no presente estudo. Primeiramente, o fato de este ter sido realizado a partir de dados secundários retrospectivos, portanto, influenciado pela ausência de informações nos registros médicos. Além disso, a identificação precisa da data de ocorrência da recidiva pode ter sido prejudicada em função da irregularidade do acompanhamento das pacientes verificada nesse estudo. Neste sentido, foi efetuado um estudo complementar sobre o acompanhamento de uma amostra das pacientes dessa coorte e evidenciou-se que a maioria das pacientes realizou acompanhamento pelo menos semestral nos dois primeiros anos (1º ano = 84,1% e 2º ano = 59,6%), com periodicidade de realização de exames de imagem pelo menos anual (72,3%). Já a partir do terceiro ano, foi constatado um progressivo aumento no percentual de dados ignorados referentes ao acompanhamento (3º ano = 47,1%; 4º ano = 61% e 5º ano = 61,7%), o que pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo fato da coleta desta variável ter sido interrompida no momento em que se constatava a recidiva ou óbito das pacientes.

Finalmente, deve-se levar em conta que as diferenças observadas nas comparações de SLD em cinco anos desta pesquisa com a obtida em outros trabalhos referenciados podem estar influenciadas pelas diferenças nas populações estudadas, nos períodos selecionados para os estudos, nos critérios de elegibilidade, nos métodos adotados para a análise e também nos esquemas quimioterápicos adotados, que podem ter sido distintos.

8 CONCLUSÃO

O câncer de mama é um problema de saúde pública mundial e estudos que ajudam na compreensão da doença e sua evolução e fatores associados são de extrema importância.

A sobrevida livre de doença em cinco anos para portadoras de câncer de mama não metastático submetidas a tratamento complementar desta coorte foi de 72% (IC95%: 67,6-75,9). O comprometimento linfonodal, a realização de hormonioterapia e o nível de escolaridade foram os fatores prognósticos mais importantes.

As outras variáveis consideradas, apesar de não terem sido mantidas no modelo final, apresentam importante relevância clínica no que se refere à SLD. Estas variáveis podem ser influenciadas pela gravidade da doença ao diagnóstico, assim como pelas condições socioeconômicas desfavoráveis.

A análise da sobrevida livre de doença em cinco anos efetuada nesse estudo nos possibilitou uma melhor compreensão do perfil de pacientes brasileiras tratadas em serviço de oncologia, da história natural da doença e de fatores implicados no prognóstico. As taxas de sobrevida livre de doença observadas estão dentro dos parâmetros aceitáveis em relação a estudos internacionais.

A garantia do rastreamento com vistas ao diagnóstico precoce do câncer de mama representa importante estratégia para se alcançar uma melhor SLD e sobrevida global da doença, associada ao rápido e melhor acesso das mulheres ao tratamento adequado, condições estas particularmente importantes na população analisada. O conhecimento das principais características das pacientes e dos fatores associados à evolução da doença fortalece a necessidade de novos estudos em centros de tratamento oncológico brasileiros.

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.
- ABREU, E. et al. Sobrevida de dez anos de câncer de mama feminino em coorte populacional em Goiânia (GO), Brasil, 1988?1990. **Cadernos de saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 3, p. 305-313, 2012.
- ALLEMANI, C. et al. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002. **International journal of cancer**, New York, v. 132, n. 10, p. 2404-2412 May 2013.
- AMENDOLA, L. C. B.; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 4, p. 325-330, set. 2005.
- 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.
- ANDERSSON, J. et al. Worse survival for TP53 (p53)-mutated breast cancer patients receiving adjuvant CMF. **Annals of Oncology**, London, v. 16, p. 743-748, Mar 2005.
- ARIMIDEX, TAMOXIFEN, ALONE OR IN COMBINATION (ATAC) TRIALISTS' GROUP et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. **The Lancet. Oncology**, London, v. 9, n. 1, p. 45-53, Jan 2008.
- ARRIAGADA, R. et al. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. **Cancer**, New York, v. 106, n. 4, p. 743-750, Feb 2006.
- AUTIER, P. et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality data-base. **British medical journal**, London, v. 341, n. 7768, p. 3620, Aug 2010.
- BABYSHKINA, N. et al. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population. **Medical oncology**, Totowa, v. 31, n. 9, p. 165, Sep 2014.
- BAGO-HORVATH, Z. et al. Adjuvant sequencing of tamoxifen and anastrozole is superior to tamoxifen alone in postmenopausal women with low proliferating breast cancer. **Clinical cancer research**, Denville, v. 17, n. 24, p. 7828-7834, Oct 2011.
- BARNSTEIN, L. et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 97, n. 22, p.1671-1679, 2005.

BASELGA, L. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomized, open-label, multicentre, phase3 trail. **Lancet**, London, v. 379, n. 9816, p. 633-640, Feb 2012.

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.

BAUM, M. et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. **Lancet**, London, v. 359, n. 9324, p. 2131-2139, Jun 2002.

BEAR, H. D. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 24, n. 13, p. 2019-2027, May 2006.

BEAUCHEMIN, C. et al. Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. **OncoTargets and therapy**, Auckland, v. 7, p. 1101-1110, 2014.

BERRINO, F. et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. **The Lancet. Oncology**, London, v. 8, n. 9, p. 773-783, Sep 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.

BIG 1-98 COLLABORATIVE GROUP et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 361, n. 8, p. 766-776, Aug 2009.

BIGANZOLI, L. et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 20, n. 14, p. 3114-3121, Jul 2002.

BONADONNA, G. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 332, n. 14, p. 901-906, Apr 1995.

BONADONNA, G. et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 294, n. 8, p. 405-410, Feb 1976.

BORGES, G. S. et al. Avaliação da sobrevida em cinco anos para câncer de mama. **Revista brasileira de oncologia clínica**, São Paulo, v. 7, n. 23, p. 23-29, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. Informações de saúde: demográficas e

socioeconômicas. **População residente, Minas Gerais.** [c2008]a. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popMG.def>>. Acesso em: 20 jul. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. Informações de Saúde: demográficas e socioeconômicas. **Escolaridade da população de 15 anos ou mais, Minas Gerais.** [c2008]b. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/censo/cnv/escaMG.def>>. Acesso em: 20 jul. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: Inca, 2011. 118 p.

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.

BRAY, F. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. **The Lancet. Oncology**, London, v. 13, n. 8, p. 790-780, Aug 2012.

BRAY, F. et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. **International journal of cancer**, New York, v. 132, n. 5, p. 1133-1145, Mar 2013.

BRAY, F.; McCARRON, P.; PARKIN, D .M. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. **Breast Cancer Research**, London, v. 6, n. 6, p. 229-239, Aug 2004.

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.

BULL, J. M. et al. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. **Cancer**, New York, v. 41, n. 5, p. 1649-1657, May 1978.

CADY, B. Use of primary breast carcinoma characteristics to predict lymph node metastases. **Cancer**, New York, v. 79, n. 12, p. 1856-1861, Jun 1997.

CAREY, L. A. et al. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. **JAMA**, Chicago, v. 295, n. 21, p. 2492-2502, Jun 2006.

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.

CINTRA, J. R. D. **Sobrevida de pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante nos serviços de oncologia em Juiz de Fora, Minas Gerais.** 2007. 150f. (Mestrado em Saúde Brasileira)– Faculdade de Medicina,

Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2007.

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. 235f. Tese (Doutorado em Saúde Brasileira)– Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

CITRON, M. L. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 21, n. 8, p. 1431-1439, Apr 2003.

CLAGNAN, W. S. et al. Age as an independent prognostic factor in breast cancer. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, Rio de Janeiro v. 30, n. 2, p. 67-74, Feb 2008.

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

COATES, A. S. Breast cancer: delays, dilemmas, and delusions. **Lancet**, London, v. 353, n. 9158, p. 1112-1113, Apr 1999.

COLE, T. J. Applied logistic regression. D. W. Hosmer and S. Lemeshow, Wiley, New York, 1989. No. of pages: xiii + 307. Price: £36.00. **Statistics in Medicine**, New York, v. 10, n. 7, p. 1162-1163, Jul 1991.

COLEMAN, M. P. et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). **The Lancet. Oncology**, London, v. 9, n. 8, p. 730-756, Aug 2008.

COLLEONI, M. et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 18, p. 584, Feb 2000.

COOMBES, R. C. et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 350, n. 11, p. 1081-1092, Mar 2004.

CRIPPA, C. G. et al. Câncer de mama em mulheres jovens: um estudo de probabilidade de sobrevida livre de doença. **Revista brasileira de mastologia**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, p. 23-28, out./dez. 2002.

CRISPO, A. et al. Molecular profiles of screen detected vs. symptomatic breast cancer and their impact on survival: results from a clinical series. **BMC cancer**, London, v. 13, p. 15, Jan 2013.

CUZICK, J. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. **The Lancet. Oncology**, London, v. 11, n. 12, p. 1135-1141, Dec 2010.

DE ANGELIS, R. et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. **The Lancet. Oncology**, London, v. 15, n. 1, p. 23-34, Jan 2014.

DE LAURENTIIS, M. et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 26, n. 1, p. 44-53, Jan 2008.

DOUGHTY, J. C. A review of the BIG results: the Breast International Group 1-98 trial analyses. **The Breast**, Amsterdam, v. 17, p. S9–S14, Jan 2008. Supplement 1.

DOWSETT, M. et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 103, n. 22, p. 1656-1664, Nov 2011.

DOWSETT, M. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 28, n. 3, p. 509-518, Jan 2010.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. **Lancet**, London, v. 365, n. 9472, p. 1687-1717, May 2005.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. **Lancet**, London, v. 378, n. 9804, p. 1707-1716, Nov 2011.

EIFEL, P. et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. **Journal of the National Cancer Institute**, Washington, v. 93, n. 13, p. 979-989, Jul 2001.

EISENBERG, A. L. A.; PINTO, I. V.; KOIFMAN, S. Triple-Negative Breast Cancer in Brazilian Women without Metastasis to Axillary Lymph Nodes: Ten-Year Survival and Prognostic Factors. **British journal of medicine and medical research**, Gurgaon, v. 3, n. 4, p. 880-896, 2013.

ELLEDGE, R. M. et al. bcl-2, p53, and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group study. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 15, n. 5, p. 1916-1922, May 1997.

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

EMI, Y. et al. Metastatic breast cancer with HER2/neu-positive cells tends to have a morbid prognosis. **Surgery**, St. Louis, v. 131, n. 1 p. 217-221, Jan 2002. Supplement.

FAN, C. et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 355, n. 6, p. 560-569,

Aug 2006.

FERLAY, J. et al. **GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide**: IARC Cancer Base No. 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em: 18 out. 2012.

FERNANDES, G. S.; CALABRICH, A.; KATZ, A. Câncer de mama triplo-negativo: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos. **Revista brasileira de mastologia**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 76-82, abr. 2009.

FISHER, B.; SLACK, N. H.; BROSS, I. D. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. **Cancer**, New York, v. 24, n. 5, p. 1071-1080, Nov 1969.

FISHER, B. et al. Systemic adjuvant therapy in treatment of primary operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. **NCI monographs**, Bethesda, n. 1, p. 35-43, 1986.

FISHER, B. et al. Treatment of axillary lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: updated findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, 2004; v. 96, n. 24, p. 1823-1831, Dec 2004.

FITZGIBBONS, P. L. et al. Prognostic Factors in Breast Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Archives of pathology & laboratory medicine**, Chicago, v. 124, n. 7, p. 966-978, Jul 2000.

FRENCH ADJUVANT STUDY GROUP. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 19, n. 3, p. 602-611, Feb 2001.

FRENCH EPIRUBICIN STUDY GROUP. Epirubicin-Based Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer Patients: Role of Dose-Intensity and Duration of Treatment. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 18, n. 17, p. 3115-3124, Sep 2000.

FUMOLEAU, P. et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of Epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 Trial. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 21, n. 2, p. 298-305, Jan 2003.

GARICOCHEA, B. et al. Age as a prognostic factor in early breast cancer. **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 311-317 abr. 2009.

GEHL, J. et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. **Annals of oncology**, Dordrecht, v. 7, n. 7, p. 687-693, Sep 1996.

GIANNI, L. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant petuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2 – positive breast cancer (NeoSphere): randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. **The Lancet. Oncology**, London, v. 13, n. 1, p. 25-32, Jan 2012.

GIORDANO, S. H. et al. Is breast cancer survival improving? **Cancer**, New York, v. 100, n. 1, p. 44-52, Jan 2004.

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.

GOSS, P.E. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 349, n. 19, p. 1793-1802, Nov 2003.

GUARNIERI, V. et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2 –positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 30, n. 18, p. 1989-1995, Jun 2012.

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. 11, p. 2455-2466, nov. 2009.

GUERRA, M. R. **Sobrevida e fatores prognósticos para o câncer de mama em Juiz de Fora, Minas Gerais, na coorte diagnosticada entre 1998 e 2000**. 2007. 157f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva)– Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

HAN, W. et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. **BMC cancer**, London, v. 4, p. 82, Nov 2004.

HENDERSON, I. C. et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 21, n. 6, p. 976-983, Mar 2003.

HORTOBAGYI, G. N. et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. **Cancer**, New York, v. 62, n. 12, p. 2507-2516, Dec 1988.

HUTCHINS, L. F. et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: first results of Intergroup trial INT 0102. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, 34., 1998, Los Angeles. **Proceedings...** New York: American Society of Clinical Oncology, 1998. v. 17, p. 1a (abstract 2).

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca, 2014. 124p

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012**. c2014. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>. Acesso em:

20 jul. 2014.

JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2007. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 57, n. 1, p. 43-66, Jan/Feb 2007.

JEMAL, A. et al. Global Cancer Statistics. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 61, n. 2, p. 69-90, Mar/Abr 2011.

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.

JOHNSON-THOMPSON M. C., GUTHRIE J. Ongoing research to identify environmental risk factors in the breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 88, n. 5, p. 1224-1229, 2000. Supplement.

JONES, S. E. et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 24, n. 34, p. 5381-5387, Dec 2006.

KAWAI, M. et al. Effect of screening mammography on breast cancer survival in comparison to other detection methods: a retrospective cohort study. **Cancer science**, Oxford, v. 100, n. 8, p. 1479-84, Aug 2009.

KIM, H.S. et al. Analysis of the Potent Prognostic Factors in Luminal-Type Breast Cancer. **Journal of Breast Cancer**, Seoul, v. 15, n. 4, p. 401-406, Dec 2012.

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

KUERER, H. M. et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. **American journal of surgery**, New York, v. 176, n. 6, p. 502-509, Dec 1998.

LEITNER, S. P. et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). **Cancer**, New York, v. 76, n. 11, p. 2266-2274, Dec 1995.

LI, C. I. et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. **American journal of epidemiology**, Cary, v. 167, n. 2, p. 230-239, Jan 2008.

LINHARES, J. J. et al. Polimorfismo em gene do receptor da progesterona (PROGINS) e da glutationa S-transferase (GST) e risco de câncer da mama: revisão de literatura. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 4, p. 387-393, out./dez. 2006.

LOPES, L. A. F. et al. Valor prognóstico do grau histológico (GH), grau nuclear (GN) e índice mitótico (IM) para pacientes com carcinoma da mama estádios II e III com linfonodos axilares comprometidos. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 3, p. 245-251, 2006.

LÜCK. H.J. et al: Paclitaxel and epirubicin as first-line therapy for patients with

metastatic breast cancer. **Oncology**, New York, v. 11, n. 4, p. 34-3797, Apr 1997. Supplement 3.

MACHADO, K. K. et al. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 5, p. 493-516, fev. 2010.

MAHONEY, M. C. et al. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 58, n. 6, p. 347-371, Nov/Dec 2008.

MARTIN, M. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 352, n. 22, p. 2302-2013, Jun 2005.

MARTINDALE, S. et al. Racial Disparities in Survival and Age-Related Outcome in Postsurgery Breast Cancer Patients in a New York City Community Hospital. **International scholarly research notices oncology**, Cairo, v. 2014, ID 694591, 2014. 9 p. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/694591/>>. Acesso em: 20 de julho de 2014.

MATSUBARA, N. et al. Prognostic significance of reduction rate of Ki-67 after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with non-pCR. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, 2013. Supplement. Abstract n. 1113.

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.

MILLER, A. B. et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. **British medical journal**, London, v. 348, p. g366, Feb 2014.

MORAES, A. B. et al. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 22, p. 2219-2228, 2006.

MOURA-GALLO, C. V. et al. Mutações no gene TP53 em tumores malignos de mama: associação com fatores de risco e características clínico-patológicas, inclusive risco de óbito, em pacientes residentes no Rio de Janeiro. **Revista brasileira de epidemiologia**, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 167-175, 2004.

MUNZONE, E. et al. Prognostic relevance of peritumoral vascular invasion in immunohistochemically defined subtypes of node-positive breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, Dordrecht, v. 146, n. 3, p. 573-582, Aug 2014.

MURFF, H. J.; SPIGEL, D. R.; SYNGAL, S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. **JAMA**, Chicago, v. 292, n. 12, p. 1480-1489, Sep 2004.

NABHOLTZ, J.M. et al. A phase III randomized trial comparing docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) to FAC as first line chemotherapy for

patients with metastatic breast cancer. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 21, n. 6, p. 968-975, Mar 2003.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. US National Institutes of Health. **Surveillance, Epidemiology and End Results** (SEER program). 2013. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov>>. Acesso em: 22 jun. 2014.

PAYNE, S. J. L. et al. Predictive markers in breast cancer – the present. **Histopathology**, Oxford, v. 52, n. 1, p. 82-90, Jan 2008.

PEGRAM, M. D. et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 96, n. 10, p. 739-749 May 2004.

PENAULT-LLORCA, F. M.; BALATON, A. J. Monoclonal antibodies in oncology: applications in diagnosis, prognosis and prediction of response to therapy on tissue specimens. **Bulletin du cancer**, Paris, v. 87, n. 11, p. 794-803, Nov 2000.

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

PHILLIPS, H. A. The role of the p53 tumour suppressor gene in human breast cancer. **Clinical oncology**, London, v. 11, n. 3, p. 148-155, 1999.

PICCART-GEBHART, M. J. et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T->L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 32, n. 18, p. 5s, Jun 2014. Supplement (abstr LBA4).

PICCART-GEBHART, M. J. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 353, n. 16, p. 1659-1672, Oct 2005.

PICO, C. et al. Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. **Annals of oncology**, London, v. 15, n. 1, p. 79-87, Jan 2004.

RAMIREZ, A. J. et al. Factors predicting delayed presentation of symptomatic breast cancer: a systematic review. **Lancet**, London, v. 353, n. 9159, p. 1127-1131, Apr 1999.

RASTOGI, P. et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 26, n. 5, p. 778-85, Feb 2008.

RIPPERGER, T. et al. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling. **European journal of human genetics**, London, v. 17, n. 6, p. 722-731, Jun 2009.

ROBERTSON, J. F. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. **Cancer**, New York, v. 98, n. 2, p. 229-238, Jul 2003.

ROCHÉ, H. et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 24, n. 36, p. 5664-5671, Dec 2006.

ROSSOUW, J. E. et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in health postmenopausal women: principals results from the Women's Health Initiative randomized controlled Trial. **JAMA**, Chicago, v. 288, n. 3, p. 321-333, Jul 2002.

SAAD, E. D. et al. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. **Annals of oncology**, London, v. 21, n. 1, p. 7-12, Jan 2010.

SAAD, E. D.; KATZ, A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. **Annals of oncology**, London, v. 20, n. 3, p. 460-464, Mar 2009.

SANT, M. et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. **Cancer**, New York, v. 100, n. 4, p. 715-722, Feb 2004.

SARGENT, D. J. General and statistical hierarchy of appropriate biologic endpoints. **Oncology**, Manhasset, v. 20, n. 6, p. 5-9, May 2006. Supplement 5.

SCHNEEWEISS, A. et al. Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab Concurrent or Sequential with an Anthracycline-Containing or Concurrent with an Anthracycline-Free Standard Regimen: A Randomized Phase II Study (TRYPHAENA). **Cancer research**, Baltimore, v. 71, n. 24, p. S5-6, 2011. Supplement.

SCHNEIDER, I. J. C.; D'ORSI, E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 6, p. 1285-1296, jun. 2009.

SCHWARTZ, M. D. et al. Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 22, n. 10, p. 1823-1829, May 2004.

SHANNON, C.; ASHLEY, S.; SMITH, I. E. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 21, n. 20, p. 3792-3797, Oct 2003.

SIEGEL, R. et al. Cancer statistics, 2014. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 64, n. 1, p. 9-29, Jan/Feb 2014.

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

SLAMON, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. **Science**, Washington, v. 235, n. 4785, p.

177-182, Jan1987.

SLAMON, D. J. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. **Science**, Washington, v. 244, n. 4905, p. 707-12, May 1989.

SLOANE, J. P. et al. Consistency of histopathological reporting of breast lesions detected by screening: findings of the U.K. National External Quality Assessment (EQA) Scheme. U. K. National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. **European journal of cancer**, Oxford, v. 30A, n. 10, p. 1414-1419, 1994.

SMID, M. et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. **Cancer research**, Chicago, v. 68, n. 9, p. 3108-3114, May 2008.

SMITH, B. D. et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Tarrytown, v. 74, n. 4, p. 987-1001, Jul 2009.

SOERJOMATARAM, I. et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, Dordrecht, v. 107, n. 3, p. 309-330, Feb 2008.

SORLIE, T. et al. Repeted 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.

SUNDQUIST, M. et al. Incidence and prognosis in early onset breast cancer. **The Breast**, Amsterdam, v. 11, n. 1, p. 30-35, Feb 2002.

TABÁR, L. et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. **Radiology**, Easton, v. 260, n. 3, p. 658-663, Sep 2011.

TAMOXIFEN for early breast cancer: An overview of the randomised trials. **Lancet**, London, v. 351, n. 9114, p. 1451-1467, 1998.

TANCINI, G. et al. Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. **Journal of clinical oncology**, New York, v.1, n.1, p.2-10, Jan 1983.

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.

VALERO, V. Primary chemotherapy with docetaxel for the management of breast cancer. **Oncology**, New York, v. 16, n. 6, p. 35-43, Jun 2002. Supplement 6.

VERDECCHIA, A. et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. **The Lancet. Oncology**, London, v.8, n. 9, p. 784-796, Sep 2007.

VIALE, G. et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98.

Journal of clinical oncology, Alexandria, v. 25, n. 25, p. 3846-3852, Sep 2007.

VINEIS, P.; WILD, C. P. Global cancer patterns: causes and prevention. **Lancet**, London, v. 383, n. 9916, p. 549-557, Feb 2014.

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

VOOGD, A. C. et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 19, n. 19, p. 1688-1697, Mar 2001.

WEISS, R.B. et al. Adjuvant chemotherapy after conservative surgery plus irradiation versus modified radical mastectomy. Analysis of drug dosing and toxicity. **The American journal of medicine**, New York, v. 35, n. 3, p. 455-463, Sep 1987.

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 the National Cancer Institute**, Cary, v. 103, n. 3, p. 250-263, Feb 2011.

YU, K. D. et al. Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, London, v. 13, p. 240, May 2013.

ZAORSKY, N. G. et al. Differentiating lymphovascular invasion from retraction artifact on histological specimen of breast carcinoma and their implications on prognosis. **Journal of breast cancer**, Seoul, v. 15, n. 4, p. 478-480, Dec 2012.

ZHANG, G. C. et al. Axillary lymph node status, adjusted for pathologic complete response in breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy, predicts differential disease-free survival in breast cancer. **Current oncology**, Toronto, v. 20, n. 3, p. 180-192, Jun 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Ficha Hospitalar

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.; 2-1ºgrau Incompl.; 3-1ºgrau; 4-2ºgrau; 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: ____ 1-1ºgrau (pais, irmãos e filhos); 2-2º e 3ºgraus; 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; 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? _____

Crítérios 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-precocoe; 2-imediate; 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.:

APÊNDICE B – Ficha de coleta

SOBREVIDA PARA O CÂNCER DE MAMA EM JUIZ DE FORA – TRATAMENTO DOENÇA METASTÁTICA

FICHA DE COLETA

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Prontuário: _____

Nome da mãe: _____

METÁSTASE SISTÊMICA AO DIAGNÓSTICO

Data do diagnóstico da doença metastática: __/__/__

Na data do diagnóstico apresentava: (1- Sintomática; 2- Assintomática; 9- Ignorado)

Houve confirmação da metástase: (1-biópsia; 2-Imagem; 3-Biópsia+imagem; 4-Marcadores)

Sítio da metástase: (1-óssea; 2-pulmonar; 3-SNC; 4-hepática; 5- crise visceral; 6- partes moles/cutânea; 7-linfonodos não regionais; 8-derrame pleural; 9-derrame pericárdico; 10-outros)

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

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

(1-Manutenção após estabilização; 2-Progressão; 3-Toxicidade proibitiva; 4-Dose máxima; 5-Outros).

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

(1-Manutenção após estabilização; 2-Progressão; 3-Toxicidade proibitiva; 4-Dose máxima; 5-Outros).

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

(1-Manutenção após estabilização; 2-Progressão; 3-Toxicidade proibitiva; 4-Dose máxima; 5-Outros).

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

(1-Manutenção após estabilização; 2-Progressão; 3-Toxicidade proibitiva; 4-Dose máxima; 5-Outros)

RECIDIVA LOCO-REGIONAL:

Apresentou recidiva loco regional durante o tratamento: (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado)

Se sim: (1-Local; 2-Regional) - Data da recidiva: __/__/__

Tratamento loco-regional instituído: (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado)

Se sim, especifique: (1- Cirurgia; 2-RXT; 3-Cirurgia+RXT; 9-Ignorado)

Tratamento sistêmico instituído: (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado);

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

(1-Manutenção após estabilização; 2-Progressão; 3-Toxicidade proibitiva; 4-Dose máxima; 5-Outros).

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

(1-Manutenção após estabilização; 2-Progressão; 3-Toxicidade proibitiva; 4-Dose máxima; 5-Outros).

Seguimento: _____ (1-remissão completa; 2-parcial; 3- estabilização; 4-progressão).

METÁSTASE À DISTÂNCIA NO CURSO DO TRATAMENTO/ OU ACOMPANHAMENTO:

Data da metástase: __/__/__ Paciente apresentava: (1-Sintomática; 2-Assintomática; 9-Ignorado).

Houve confirmação da metástase: (1-Biopsia; 2-Imagem; 3-Biopsia-Imagem; 4-Marcadores)

Sítio da metástase: (1-óssea; 2-pulmonar; 3-SNC; 4-hepática; 5-crise visceral; 6-partes moles/cutânea; 7-linfonodos não regionais; 8-derrame pleural; 9-derrame pericárdico; 10-outros)

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

(1-Manutenção após estabilização; 2-Progressão; 3-Toxicidade proibitiva; 4-Dose máxima; 5-Outros).

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

(1-Manutenção após estabilização; 2-Progressão; 3-Toxicidade proibitiva; 4-Dose máxima; 5-Outros).

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

(1-Manutenção após estabilização; 2-Progressão; 3-Toxicidade proibitiva; 4-Dose máxima; 5-Outros).

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

(1-Manutenção após estabilização; 2-Progressão; 3-Toxicidade proibitiva; 4-Dose máxima; 5-Outros).

Seguimento: _____ (1-remissão completa; 2-parcial; 3- estabilização; 4-progressão).

Observações:

APÊNDICE C – Ficha de coleta complementar de seguimento

FICHA DE COLETA COMPLEMENTAR DE SEGUIMENTO

NOME: _____ PRONTUÁRIO: _____

NOME DA MÃE _____

SEGUIMENTO

1º ANO	<input type="checkbox"/>	3/3 MESES	<input type="checkbox"/>	6/6 MESES	<input type="checkbox"/>	ANUAL	<input type="checkbox"/>	IRREGULAR
2º ANO	<input type="checkbox"/>	3/3 MESES	<input type="checkbox"/>	6/6 MESES	<input type="checkbox"/>	ANUAL	<input type="checkbox"/>	IRREGULAR
3º ANO	<input type="checkbox"/>	3/3 MESES	<input type="checkbox"/>	6/6 MESES	<input type="checkbox"/>	ANUAL	<input type="checkbox"/>	IRREGULAR
4º ANO	<input type="checkbox"/>	3/3 MESES	<input type="checkbox"/>	6/6 MESES	<input type="checkbox"/>	ANUAL	<input type="checkbox"/>	IRREGULAR
5º ANO	<input type="checkbox"/>	3/3 MESES	<input type="checkbox"/>	6/6 MESES	<input type="checkbox"/>	ANUAL	<input type="checkbox"/>	IRREGULAR

EXAMES

ANUAL SIM NÃO

SE SIM: COMPLETOS INCOMPLETOS

SE NÃO: PERIODICIDADE: _____

DIAGNÓSTICO DE RECIDIVA / METÁSTASE

DATA: _____ SIM NÃO

ANEXOS

ANEXO A – Esquemas quimioterápicos

CMF

Repetir a cada quatro semanas, por seis ciclos

Ciclofosfamida	100 mg/m ²	VO	Dias 1-14
Metotrexate	40 mg/m ²	IV	Dias 1 e 8
Fluorouracil	600 mg/m ²	IV	Dias 1 e 8

Fonte: Bonadonna et al. (1976).

CMF MODIFICADO

Repetir a cada três semanas, por seis ciclos

Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	Dia 1
Metotrexate	40 mg/m ²	IV	Dia 1
Fluorouracil	600 mg/m ²	IV	Dia 1

Fonte: Weiss et al. (1987).

FAC

Repetir a cada três semanas, por seis ciclos

Fluorouracil	500 mg/m ²	IV	Dia 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Dia 1
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	IV	Dia 1

Fonte: Bull et al. (1978).

FEC

Repetir a cada três semanas, por seis ciclos

Fluorouracil	500 mg/m ²	IV	Dia 1
Epirubicina	50 ou 75 mg/m ²	IV	Dia 1
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	IV	Dia 1

Fonte: Fumoleau et al. (1993).

FEC 100			
<i>Repetir a cada três semanas, por quatro ciclos</i>			
Fluorouracil	500 mg/m ²	IV	Dia 1
Epirubicina	100 mg/m ²	IV	Dia 1
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	IV	Dia 1

Fonte: French Epirubicin Study Group (2000)

AC			
<i>Repetir a cada três semanas, por quatro ou seis ciclos</i>			
Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	Dia 1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	Dia 1

Fonte: Fisher et al. (2004)

EC			
<i>Repetir a cada três semanas, por quatro ou seis ciclos</i>			
Epirubicina	60 mg/m ²	IV	Dia 1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	Dia 1

Fonte: French Epirubicin Study Group (2000)

DOXORRUBICINA/PACLITAXEL			
<i>Repetir a cada três semanas</i>			
Doxorrubicina	50-60 mg/m ²	IV	Dia 1
Paclitaxel	155-200 mg/m ²	IV	Infusão de 3 horas

Fonte: Gehl et al. (1996).

EPIRRUBICINA/PACLITAXEL			
<i>Repetir a cada três semanas</i>			
Epirubicina	60 mg/m ²	IV	Dia 1
Paclitaxel	75 mg/m ²	IV	Infusão de 3 horas

Fonte: Lück et al. (1997).

AC-T (PACLITAXEL)			
<i>Repetir a cada três semanas, por quatro ciclos</i>			
Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	Dia 1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	Dia 1
<i>Seguir a cada três semanas com:</i>			
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	Infusão de 3 horas

Fonte: Henderson et al. (2003).

AC-T (PACLITAXEL – DOSE DENSA)			
<i>Repetir a cada duas semanas, por quatro ciclos</i>			
Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	Dia 1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	Dia 1
<i>Seguir a cada duas semanas, por quatro ciclos com:</i>			
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	Infusão de 3 horas

Fonte: Citron et al. (2003).

AC-T (DOCETAXEL)			
<i>Repetir a cada três semanas, por quatro ciclos</i>			
Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	Dia 1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	Dia 1
<i>Seguir a cada três semanas, por quatro ciclos com:</i>			
Docetaxel	75 mg/m ²	IV	Infusão de 1 hora

Fonte: Valero (2002).

TAC			
<i>Repetir a cada três semanas</i>			
Docetaxel	75 mg/m ²	IV	Dia 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Dia 1
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	IV	Dia 1

Fonte: Nabholz et al. (2002).

ANEXO B – ESQUEMAS HORMONAIIS

ESQUEMAS HORMONAIIS			
DROGA	DOSE	INTERVALO	FONTE
Tamoxifeno	20 mg VO	DIÁRIO	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005).
Exemestano	25 mg VO	DIÁRIO	Coombes et al. (2004).
Anastrozol	1 mg VO	DIÁRIO	Arimidex, tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trialists' group et al. (2008).
Letrozol	2,5 mg VO	DIÁRIO	Goss et al. (2003).
Fulvestranto	250 mg IM	28/28 DIAS	Robertson et al. (2003).

ANEXO C – Parecer consubstanciado do CEP/UFJF

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 ASSESSORIA, 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 196/96, manifesto pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N

Bairro: SAO PEDRO

CEP: 38.036-900

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2102-3788

Fax: (32)1102-3788

E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA/MG



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: 36.038-900

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2102-3788

Fax: (32)1102-3788

E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br