

Jane Rocha Duarte Cintra

Sobrevida e fatores associados em pacientes com câncer de mama, com diagnóstico entre 2003 e 2005 no município de Juiz de Fora – Minas Gerais

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde: área de Concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Saúde.

Orientadora: Doutora Maria Teresa Bustamante Teixeira

Co-orientador: Doutor Maximiliano Ribeiro Guerra

Juiz de Fora

2012

JANE ROCHA DUARTE CINTRA

SOBREVIDA E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA,
COM DIAGNÓSTICO ENTRE 2003 E 2005, NO MUNICÍPIO DE JUIZ DE FORA –
MINAS GERAIS

Tese de Doutorado apresentada ao curso de Doutorado, área de concentração em Saúde Brasileira, do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde.

Orientadora: Doutora Maria Teresa Bustamante Teixeira

Co-orientador: Doutor Maximiliano Ribeiro Guerra

Juiz de Fora

2012

JANE ROCHA DUARTE CINTRA

SOBREVIDA E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA,
COM DIAGNÓSTICO ENTRE 2003 E 2005, NO MUNÍCIPIO DE JUIZ DE FORA –
MINAS GERAIS

Tese de Doutorado apresentada ao curso de Doutorado, área de concentração em Saúde Brasileira, do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Teresa Bustamante Teixeira, Universidade Federal de Juiz de Fora.

Prof. Dr. Sérgio Koifman, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

Profa. Dra. Gulnar Azevedo e Silva, Instituto de Medicina Social, Universidade Estadual do Rio de Janeiro e Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro.

Profa. Dra. Isabel Cristina Gonçalves Leite, Universidade Federal de Juiz de Fora.

Prof. Dr. Alexandre Ferreira Oliveira, Universidade Federal de Juiz de Fora.

Dedicatória

Aos meus filhos **Andrea, Antonio Gustavo e Arthur**, que são minha fonte de inspiração para que me torne uma pessoa sempre melhor, e consiga dar a eles o melhor exemplo para que se tornem pessoas dignas.

Ao amor da minha vida, meu marido **Royce**, um grande companheiro, amigo, consultor, paciente com a minha total ausência. Muito obrigada por toda sua compreensão, amor incondicional e carinho.

A grande mulher **Maria Teresa Bustamante Teixeira**, mãe, esposa e avó, professora, doutora, coordenadora do Núcleo de Assessoria e Treinamento em Educação e Saúde – NATES/UFJF, Juiz de Fora, também coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Sempre estive ao meu lado, inicialmente para orientar o meu mestrado, e atualmente o meu doutorado. Para mim ela representa a amizade, o afeto, o companheirismo, o norteamento e a assertividade. Faço de suas palavras as minhas - “você é meu melhor presente”.

Ao meu grande amigo e irmão do coração **Maximiliano Ribeiro Guerra**. Foi através dele que tudo começou. Um dia, há muito tempo, lá estava ele, a minha frente, com seu doutorado em curso e precisando de alguém para mostrar o funcionamento do hospital em que eu trabalhava. Foi muita sorte ter a minha vida confrontada com a dele, por mero acaso. O bom da vida é exatamente aguardar o que o futuro reserva para você. Obrigada por sua compreensão, carinho e bondade, por ser essa pessoa com maior retidão de caráter, amigo leal, companheiro de todas as horas.

Agradecimentos

A Doutora **Gulnar Azevedo e Silva**, por aceitar participar da minha banca de qualificação e de defesa de tese de doutorado, presente em minha vida em momentos sempre muito importantes. Sempre dispensou orientações que nortearam a melhoria do estudo.

Ao Doutor **Sérgio Koifman**, por quem tenho a maior admiração, pelo aceite em participar da minha defesa de tese de doutorado. Tenho certeza que suas orientações contribuirão para melhorias deste estudo.

Aos doutores **Isabel Cristina Gonçalves Leite e Alexandre Ferreira Oliveira** pela disponibilidade de participar da minha defesa de tese de doutorado. Muito me envaidece tê-los ter como participantes da minha banca.

A professora **Darcília Maria Nagen da Costa**, Coordenadora Adjunta e de Ensino do Programa de Pós-Graduação em Saúde – Área de Concentração em Saúde Brasileira, pelo carinho, orientação e atenção que me dispensou durante todos esses anos.

Aos acadêmicos da faculdade de medicina, da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF e da Universidade Presidente Antonio Carlos – UNIPAC, **Luiz Raphael, Thiago, Marcela, Paola, Camila, e Talita**, pela amizade, dedicação, pela colaboração e disponibilidade de ajuda, no momento mais difícil, que é a coleta e digitação dos dados da pesquisa.

Ao acadêmico **Guilherme**, meu especial agradecimento. Tenho certeza que você será, além de excelente médico, também um grande pesquisador. Muito obrigada mil vezes.

Ao Doutor **Christian Domenge**, nosso maior incentivador, por todo apoio e por toda disponibilidade de tempo oferecida, no sentido de estar sempre contribuindo para a melhoria deste estudo.

Aos doutores **Roberta Wolp Diniz e Afrânio Cunha**, sem vocês eu não teria conseguido terminar o estudo. Agradeço todo o apoio dispensado e toda a disponibilidade, por me substituírem em todas as minhas atividades, para que eu pudesse concluir esta pesquisa. Terão minha amizade e gratidão eterna.

A professora e escritora **Marisa Timponi**, que prontamente se disponibilizou a realizar as correções ortográficas da minha tese.

Ao Dr. **Homero Gonçalves Junior** pela parceria formalizada para que trabalhássemos cada vez mais e melhor.

Aos funcionários do **Núcleo de Assessoria, Treinamento e Estudos em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora** (NATES/UFJF), pela compreensão e colaboração e, aos funcionários do arquivo do **Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Oncológico e Hospital 9 de Julho** por toda disponibilidade, boa vontade e presteza em nos ajudar.

À Enfermeira **Maria da Consolação Magalhães** pela atenção e auxílio na obtenção dos dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

Ao acadêmico **Róberti Uili** pela disponibilidade e auxílio na utilização do Programa RecLink .

A administradora dos hospitais 9 de Julho e Instituto Oncológico, **Marli de Aquino Guedes**, que disponibilizou salas para que o trabalho fosse realizado e também a autorização para a utilização do Registro Hospitalar de Câncer, para que pudéssemos efetuar as ligações telefônica que foram imprescindíveis para o resgate dos dados faltosos no prontuário.

Aos meus amigos e a minha família, muito obrigada pela compreensão em decorrência da minha ausência, durante todo esse período.

RESUMO

Objetivo: Analisar as taxas de sobrevida de cinco anos e os principais fatores associados ao perfil imunohistoquímico, em mulheres com câncer de mama. **Métodos:** A população foi composta a partir de coorte hospitalar formada por mulheres com diagnóstico de câncer de mama efetuado entre 2003 e 2005 (n=563) e atendidas em centro de referência em assistência oncológica de Juiz de Fora/MG. A data do diagnóstico histopatológico da doença foi considerada como início do tempo de sobrevida e a data do óbito pela doença foi considerada como o evento adverso. Foram censuradas as mulheres que permaneceram vivas até dezembro de 2010, data final do seguimento. Para aquelas que interromperam o seguimento, a data da censura foi referente ao último acompanhamento no registro médico. As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e o modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para a avaliação prognóstica. **Resultados:** A idade média das pacientes foi de 58,1 anos, sendo a maioria das pacientes (81,1%) da raça branca e pós-menopausa (66,8%). Os estádios clínicos predominantes foram o II (36,7%) e III (25,3%). Os subtipos mais frequentes foram os luminais A (n=295 casos – 52,4%) e os casos com perfil desconhecido (n=107 – 19%). A função de sobrevida específica para o câncer de mama, no período de cinco anos, foi de 79,9%. Entre as principais características associadas com uma melhor sobrevida não ajustada, na população de estudo, destacaram-se: subtipos imunohistoquímicos luminais (A e B) (p<0,0001), raça branca (p<0,0001), tamanho do tumor $\leq 2,0$ cm (p<0,0001), ausência de comprometimento linfonodal (p<0,0001), estádios mais precoces da doença (p<0,0001), realização de tratamento sistêmico (p=0,01) e uso de hormonioterapia (p<0,0001). Os principais fatores prognósticos associados à pior sobrevida foram: subtipos triplo negativo (p<0,001), HER2 superexpresso (p=0,01) e perfil imunohistoquímico desconhecido (p=0,01); raça não branca (p=0,02); doença avançada (estágio III e IV – p<0,001); tratamento sistêmico não realizado (p=0,009) e não utilização de quimioterapia de 1ª linha (p=0,09). **Conclusão:** Esta pesquisa possibilitou uma melhor caracterização do perfil imunohistoquímico e da sobrevida de pacientes com câncer de mama.

Palavras-chave: Câncer da mama. Imuno-histoquímica. Receptores de Progesterona. Receptores Estrogênicos. Receptor erbB-2. Antígeno Ki-67. Fatores prognósticos. Análise de sobrevivência.

ABSTRACT

Purpose: Analyze the 5-year breast cancer specific-survival rate and according to the immunohistochemical profile of women diagnosed with breast cancer. **Methods:** The population was composed from a hospital-based cohort of all women diagnosed with breast cancer between 2003 and 2005 (n= 563), and treated at cancer care reference center in the city of Juiz de Fora/MG, Brazil. Survival time was counted from the date of the histopathological diagnosis and the date of death due to breast cancer was considered the adverse event. Women alive until December 2010, the final date of the follow-up, were censored. For those who interrupt treatment, censor date was the last follow-up in the medical records. Kaplan-Meier survival curves were estimated, and multivariate analysis was performed by the Cox proportional hazard model. **Results:** Mean age was 58,05 years, and the majority were white skin color (81,1%) and postmenopausal (66,8%). Clinical Stages II (36,7%) and III (25,3%) predominated. The most common subtypes were luminal A (n= 295 cases – 52,4%) and cases with unknown profile (n= 107 – 19%) Breast cancer specific five-year survival rate was 79,93%. A better unadjusted survival was observed among women with disease diagnostic, immunohistochemical subtypes luminal A and B (p<0,0001), white skin color (p<0,0001), with tumor size ≤ 2.0 cm (p<0,0001), without lymph node involvement (p<0,0001), in a less advanced disease stage (p<0,001), and of systemic treatment (p=0,01), and who used hormone therapy (p<0.0001). The main prognostic factors associated with poor survival were: subtypes triple negative (p<0.001), HER2 overexpression (p=0.01) and immunohistochemical profile unknown (p=0.01), no white race (p=0.02), advanced disease (stage III and IV – p<0.001), no realization of systemic treatment (p=0.009) and no use of first line chemotherapy (p=0.09). **Conclusion:** This research allowed identification of the profile and disease survival of breast cancer patients, according to immunohistochemical profile.

Key words: Breast Neoplasms. Immunohistochemistry. Receptors, Progesterone. Receptors, Estrogen. Receptor, erbB-2; Ki-67. Antigen. Prognosis. Survival analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1.1	Célula normal com duas cópias de receptores do fator de crescimento epidérmico HER2	33
Figura 1.2	Célula neoplásica com amplificação das cópias de receptores do fator de crescimento epidérmico HER2.	34
Figura 4.1	Fluxograma de segmento para as pacientes recrutadas para o estudo.	45
Figura 5.1	Curvas de sobrevida estratificada para as variáveis sociodemográficas.	84

Gráficos

Gráfico 5.1	Distribuição da população relacionada ao serviço de assistência de saúde e a presença de plano privado de saúde	64
Gráfico 5.2	Distribuição da população com marcadores imunohistoquímicos.	66
Gráfico 5.3	Distribuição da população total segundo os subtipos tumorais	75
Gráfico 5.4	Curvas de sobrevida por câncer de mama estratificada pelo estadiamento.	86
Gráfico 5.5	Curvas de sobrevida por câncer de mama estratificada pela gravidade da doença.	87
Gráfico 5.6	Sobrevida específica de cinco anos (Kaplan-Meier) segundo os casos com painel imunohistoquímico.	95
Gráfico 5.7	Sobrevida específica de cinco anos (Kaplan-Meier) segundo estadiamento.	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1	Perfil imunohistoquímico para aproximação da classificação molecular em câncer de mama	37
Tabela 5.1	Distribuição das características clínicas e sociodemográficas de acordo com a presença ou ausência de marcadores tumorais	55
Tabela 5.2	Distribuição das características anatomopatológicas de acordo com a presença ou ausência de marcadores tumorais	59
Tabela 5.3	Distribuição das características relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento, de acordo com a presença ou ausência de marcadores tumorais.	61
Tabela 5.4	Distribuição dos casos de câncer de mama classificados segundo os critérios imunohistoquímicos adotados para definição dos subtipos	67
Tabela 5.5	Distribuição das características clínicas e sociodemográficas segundo subtipos de câncer da mama classificados pela imunohistoquímica	68
Tabela 5.6	Distribuição das características anatomopatológicas segundo subtipos de câncer da mama classificados pela imunohistoquímica.	70
Tabela 5.7	Distribuição das características relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento, segundo subtipos de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica.	73
Tabela 5.8	Distribuição dos casos de câncer de mama segundo os critérios imunohistoquímicos adotados para a definição dos subtipos tumorais	76
Tabela 5.9	Distribuição das características clínicas segundo subtipos de câncer da mama classificados pela imunohistoquímica.	77
Tabela 5.10	Distribuição das características patológicas segundo subtipos de câncer da mama classificados pela imunohistoquímica.	78
Tabela 5.11	Distribuição das características relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento, segundo subtipos de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica.	80

Tabela 5.12	Funções de sobrevida não ajustadas para as variáveis sociodemográficas, para população total do estudo.	83
Tabela 5.13	Funções de sobrevida (Kaplan-Meier) para as variáveis anatomopatológicas, para a população total do estudo.	88
Tabela 5.14	Funções de sobrevida (Kaplan-Meier) para as variáveis relativas aos serviços de saúde, para população total do estudo.	90
Tabela 5.15	Funções de sobrevida (Kaplan-Meier) para as variáveis sociodemográficas do estudo, para a população com imunohistoquímica completa.	93
Tabela 5.16	Funções de sobrevida (Kaplan-Meier) para as variáveis anatomopatológicas do estudo, para a população com imunohistoquímica completa.	96
Tabela 5.17	Funções de sobrevida (Kaplan-Meier) para as variáveis relativas aos serviços de saúde do estudo, para a população com imunohistoquímica completa.	98
Tabela 5.18	Variáveis introduzidas no processo de modelagem da população total do estudo, segundo os respectivos critérios de seleção.	101
Tabela 5.19	Hazard ratios (HR) brutos e ajustados das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, para a população total.	102
Tabela 5.20	Variáveis introduzidas no processo de modelagem da população com perfil imunohistoquímico completo, segundo os respectivos critérios de seleção.	105
Tabela 5.21	Hazard ratios (HR) brutos e ajustados das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, para a população com imunohistoquímica completa.	106

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIRADS:	Breast Imaging Reporting and Data System.
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention.
CK:	Citoqueratinas
CPF:	Cadastro de Pessoas Físicas.
DAI:	Declaração Anual de Isento.
DIRPF:	Declaração de Imposto de Renda da Pessoa Física.
EGFR:	Fator de Crescimento Epidérmico.
EUROCARE:	European Concerted Action on Survival and Care of Cancer Patients.
FISH:	Hibridização in situ fluorescente
HER2:	Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2.
IARC:	International Agency for Research on Cancer.
IDB:	Indicadores e dados básicos.
IMHQ	Imunohistoquímica.
IPN:	Índice Prognóstico de Nottingham.
NCI:	National Cancer Institute.
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network.
NCH:	National Center for Health.
RCBP:	Registro de Câncer de Base Populacional.
RE:	Receptores de estrogênios.
RP:	Receptores da progesterona.
RH:	Receptores hormonais.
SEER:	Surveillance Epidemiology and End Results Program.
SIM:	Sistema de Informação sobre mortalidade.
TMA:	TISSUE MICROARRAYS: Microvarredura tecidual.
TNM:	Classificação de Tumores Malignos.
TN:	Tripla negativo.
UICC:	International Union Against Cancer.

SUMÁRIO

Resumo	VII
Abstract	VIII
Lista de ilustrações	IX
Lista de tabelas	X
Lista de abreviaturas e siglas	XII

APRESENTAÇÃO DA TESE XVIII

1. INTRODUÇÃO	20
Aspectos gerais	20
Sobrevida: panorama mundial e brasileiro	21
Prevenção secundária e pesquisa de linfonodo sentinela	23
Fatores prognósticos	24
Idade ao diagnóstico	25
Tamanho do tumor	25
Envolvimento linfonodal axilar	25
Estadiamento	26
Tipo histológico	26
Grau histológico	27
Marcadores moleculares e imunohistoquímicos	28
Receptores hormonais de estrógeno	30
Receptores hormonais da progesterona	31
Gene p53	31
Antígeno Ki67	31
Receptor do fator de crescimento humano epidérmico receptor-2 (HER2)	32
Citoqueratinas	34
Classificação molecular do câncer de mama	34
Classificação imunohistoquímica do câncer da mama	37
Tumores luminiais A e B	37
Tumores HER2 amplificados ou superexpresso	38
Tumores triplos negativos	38

2. JUSTIFICATIVA	40
3. OBJETIVOS	41
Objetivo geral	41
Objetivos específicos	41
4. METODOLOGIA	42
Descrição da área de estudo	42
População de estudo	42
Material e métodos	43
Coleta de dados e instrumentos	43
Definição das variáveis do estudo	48
Análise dos dados	52
Considerações éticas	53
5. RESULTADOS	54
5.1. Descrição das características sociodemográficas, anatomopatológicas e relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento:	55
Segundo a presença e ausência dos marcadores tumorais para definição dos subtipos, para toda a população.	55
Segundo a presença dos marcadores tumorais definindo subtipos de tumores da mama em quatro categorias: Luminal A, luminal B, superexpressão de HER2 e triplo negativo.	66
Segundo a presença dos marcadores tumorais definindo subtipos de tumores da mama em cinco categorias: Luminal A, luminal B-HER2 negativo, luminal B-HER2 positivo, superexpressão de HER2 e triplo negativo.	75

5.2. Análise de sobrevida não ajustadas para as variáveis sociodemográficas, anatomopatológicas e relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento:	82
Segundo a presença e ausência dos marcadores tumorais para definição dos subtipos, para toda a população.	82
Segundo a presença dos marcadores tumorais definindo subtipos de tumores da mama em quatro categorias: Luminal A, luminal B, superexpressão de HER2 e triplo negativo.	92
5.3. Análise multivariada computando os Hazard ratios (HR) brutos e ajustados que permaneceram no modelo final.	100
Hazard ratios (HR) brutos e ajustados das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, para a população total.	100
Hazard ratios (HR) brutos e ajustados das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, para a população com imunohistoquímica completa.	104
6. DISCUSSÃO	108
Primeiro artigo:	109
“Perfil imunohistoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer da mama”.	
Resumo	109
Abstract	110
Introdução	111
Métodos	113
Resultados	115
Discussão e conclusão	122
Referências bibliográficas	126

Segundo artigo:	133
“Sobrevida específica de cinco anos e fatores associados ao perfil imunohistoquímico em pacientes com câncer de mama”.	
Resumo	133
Abstract	134
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	136
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA TESE	141
9. ANEXOS	150
Anexo I	150
Ficha de coleta de dados	
Anexo II	156
Esquemas quimioterápicos utilizados	
Anexo III	159
Esquemas hormonioterápicos utilizados	
Anexo IV	160
Aceite da Revista da Associação Médica Brasileira para publicação do artigo “Perfil imunohistoquímico e variáveis clínicopatológicas no câncer da mama”.	
Anexo V	161
Gráficos de sobrevida específica não ajustada, para a população total do estudo, segundo as características clínicas, sociodemográficas, histopatológicas e referentes aos serviços de saúde e tratamento.	

Anexo VI	176
Gráficos de sobrevida específica não ajustada, para a população com perfil imunohistoquímico, segundo as características clínicas, sociodemográficas, histopatológicas e referentes aos serviços de saúde e tratamento.	
Anexo VII	192
Gráficos de sobrevida global e específica para toda a população de estudo.	
Anexo VIII	194
Gráficos de sobrevida global e específica para a população com perfil imunohistoquímico.	

APRESENTAÇÃO

A presente tese tem como tema a análise de sobrevida e fatores associados em pacientes com câncer de mama assistidas no município de Juiz de Fora – Minas Gerais, com diagnóstico da doença entre 2003 e 2005, descrevendo as características clínicas, sociodemográficas, anatomopatológicas e relativas à utilização de serviços de saúde e ao tratamento nesta população. Trata-se de uma pesquisa desenvolvida no âmbito do Núcleo de Assessoria e Treinamento em Educação e Saúde – NATES, no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora.

Segundo o regimento deste Programa, é necessário que pelo menos um artigo tenha sido aceito ou publicado em revistas indexadas para a defesa da tese. No momento do término da coleta e de posse dos dados relativos às características das pacientes, optamos por submeter um primeiro artigo baseado na Classificação Imunohistoquímica proposta pelo Consenso de *St. Gallen* de 2011 (Goldhirsch *et al*, 2011), denominado **Perfil imunohistoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer da mama**. O que nos motivou a realizar tal artigo foi a inclusão, proposta pelo consenso, de mais um marcador (Ki67), útil para a avaliação da proliferação celular, com a finalidade de possibilitar um melhor entendimento das características e da evolução dos subtipos de tumores classificados como luminais.

A estrutura da tese foi composta por uma **introdução** que contém os aspectos gerais, onde são abordadas as principais questões relacionadas ao panorama mundial e brasileiro referente à incidência, mortalidade e sobrevida por câncer de mama. Descreve os principais fatores prognósticos relacionados à doença, com abordagem da classificação molecular e imunohistoquímica do câncer da mama. Segue-se uma **justificativa** para o estudo, com ênfase na necessidade do desenvolvimento de pesquisas vinculadas aos serviços de saúde, que possibilitem uma melhor compreensão acerca da doença e dos marcadores mais adequados para serem utilizados na prática clínica em nosso país. Posteriormente, foram apresentados os **objetivos** considerados e a **metodologia** adotada.

Para a exposição dos **resultados**, optamos por uma descrição detalhada, subdividida nos seguintes tópicos: principais características da população de estudo, análises das sobrevidas não ajustadas (*Kaplan-Meier*) e modelo de regressão multivariada de Cox, de acordo com o

perfil imunohistoquímico. A **discussão** da pesquisa foi apresentada sob a forma de dois artigos:

- ✓ Primeiro artigo: **Perfil imunohistoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer da mama** (artigo submetido em 23/08/11 e aceito para publicação na Revista da Associação Médica Brasileira em 18/12/11. Publicado no V. 58, N. 2, março/abril, 2012. ISSN 0104-4230. ISSN 1806-9282 – On-line) (Anexo IV).

- ✓ Segundo artigo: **Sobrevida específica de cinco anos e fatores associados ao perfil imunohistoquímico em pacientes com câncer de mama** (Será abordado apenas o resumo e o abstract, pois o artigo será submetido à publicação posterior, visando manter a originalidade).

Ao término, foram tecidas as **considerações finais**, contendo as reflexões e recomendações com base no estudo realizado, seguidas das **referências bibliográficas** da tese e dos **anexos**.

1. INTRODUÇÃO

Aspectos gerais

Atualmente, o câncer de mama constitui-se em uma das doenças de maior impacto, devido à elevada e preocupante incidência, grandes custos sociais, graves consequências psíquicas e físicas, além de altas taxas de mortalidade.

Com base nos dados da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), para todos os tipos de câncer, em 2008, estimou-se cerca de 12,7 milhões de casos novos e 7,6 milhões de mortes no mundo, concentrando 56% dos casos e 64% dos óbitos em países economicamente em desenvolvimento (JEMAL, 2011).

Nos Estados Unidos, a *American Cancer Society* reúne informações sobre a incidência, mortalidade e sobrevida através de dados dos registros do *National Cancer Institute* (NCI), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *North American Association of Central Cancer Registries* e *National Center for Health* (NCH), sendo verificado, entre os anos de 2004 e 2008, que a incidência de câncer nas mulheres se manteve estável, enquanto as taxas de mortalidade reduziram 1,6% ao ano (SIEGEL *et al*, 2012).

O câncer de mama é a doença que mais acomete a população feminina mundial (GLOBOCAN, 2008; FERLAY *et al*, 2010; JEMAL *et al*, 2011). No mundo, foram esperados, para o ano de 2008, cerca de 1,4 milhões de casos novos dessa neoplasia, representando 23% de todos os tipos de tumores (FERLAY *et al*, 2010; JEMAL *et al*, 2011; BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, Estimativa 2012). O câncer de mama nos homens é raro, ou seja, representa apenas 1% de todas as neoplasias mamárias, tendo como fatores de risco o hiperestrogenismo, história familiar, idade e síndrome de *klinefelter* (SILVA *et al*, 2008).

Nos Estados Unidos, para 2012, estima-se 226.870 casos novos de câncer de mama (29% da incidência total por câncer), sendo o mais incidente na população feminina, e 39.510 (14%) óbitos pela doença. Apesar do considerável avanço no diagnóstico e tratamento, o câncer de mama representa permanente desafio, pois ainda é a principal causa de óbito feminino por câncer (SIEGEL *et al*, 2012).

Em 2012, esperam-se, para o Brasil, 52.680 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres. O Brasil encontra-se dividido em cinco regiões distintas, com diferenças no que se refere aos aspectos físicos, econômicos e culturais. É o tumor mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (69/100 mil), Sul (65/100 mil), Centro-Oeste (48/100 mil) e Nordeste (32/100 mil) e o segundo mais incidente na região Norte (19/100 mil), sendo a maior incidência verificada em São Paulo (80,8/100 mil mulheres, ajustada por idade pela população mundial) (SAÚDE BRASIL 2008; BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, Estimativa 2012).

Trata-se da principal causa de óbito por câncer feminino no país, tendo sido estimados 11.968 óbitos pela doença em 2009. Os estados com os maiores percentuais de óbito por 100 mil habitantes foram encontrados em São Paulo (3.222), Rio de Janeiro (1.821), Minas Gerais (1.071) e Rio Grande do Sul (1.045), sendo as menores taxas observadas no Acre (5), Amapá (6) e Roraima (9) (BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, Indicadores e dados básicos, 2010).

Sobrevida: panorama mundial e brasileiro

No âmbito mundial, tem sido observado um aumento da sobrevida para o câncer de mama (SANT *et al*, 2006). No estudo Concord, que utilizou de informações de 101 registros de câncer de base populacional (RCBP), de 31 países, foi possível uma comparação sistemática de análise de sobrevida entre os cinco continentes, onde foi verificada sobrevida relativa de cinco anos para o câncer de mama, entre 1985 a 1989, de 73% na Europa e 84% nos Estados Unidos (COLEMAN *et al*, 2008). A sobrevida de dois registros do Brasil, que foram incluídos no estudo, foi de 58,4%, representados pelas cidades de Goiânia e Campinas, onde as sobrevidas foram 65,4% e 36,6%, respectivamente. A sobrevida menor atribuída para Campinas foi justificada pelas altas proporções de casos identificados apenas por meio da declaração de óbito e de doença metastática (COLEMAN *et al*, 2008).

O estudo europeu, *European Concerted Action on Survival and Care of Cancer Patients* (EUROCARE - 4), é formado por uma parceria estabelecida com o *Istituto Nazionale Tumori – Milão*, *Istituto Superiore de Sanità – Roma*, Itália e outros registros de câncer de base populacional europeu. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de câncer de 23 países, que contribuíram com dados de 93 RCBP para a referida pesquisa, desde o diagnóstico entre 1995

e 2002 e com seguimento até 2003. Foi evidenciado aumento de sobrevida relativa por câncer de mama, principalmente no Leste Europeu, onde anteriormente, entre 1990 a 1994, verificaram-se taxas menores do que em outras partes da Europa. Isso possivelmente pode ter ocorrido em decorrência de maior atenção a saúde e programas de rastreios (BERRINO *et al*, 2007; VERDECCHIA *et al*, 2007).

Utilizando-se dos registros de base populacional do programa norte-americano *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), foi verificado que a sobrevida relativa de cinco anos, para todas as raças, variava entre 78 a 90%, entretanto, quando se avaliou a sobrevida com a especificação da cor da pele, definida em branca e negra, pode-se observar sobrevidas ajustadas pela idade menores para os negros (70.9%) em comparação com os brancos (84,7%), (COLEMAN *et al*, 2008).

Na Inglaterra e País de Gales, as taxas de sobrevivência aumentaram nos últimos 30 anos, sendo verificada sobrevida de 82% em cinco anos, para pacientes com diagnóstico entre 2001 a 2006. A disponibilização de programas de rastreamento, a partir da década de 80, pode explicar parte da melhora da sobrevida dessas mulheres devido ao diagnóstico mais precoce. Na Inglaterra, a sobrevida relativa de um ano, para o câncer de mama feminino ajustada por idade, aumentou de 82% no período de 1971-1975 para 96% no período de 2004-2006 (RACHET *et al*, 2009).

Existe uma associação entre a sobrevida dos pacientes com câncer e as condições socioeconômicas da população (SANT *et al.*, 2006). Uma avaliação, realizada a partir dos dados dos estudos *Eurocare*, demonstrou como a sobrevida dos tumores da mama encontra-se associada aos níveis dos investimentos em saúde, indicando que o caminho para diminuição das desigualdades na expectativa de vida dos pacientes oncológicos depende do aumento dos investimentos na saúde, de modo a atingir os padrões das áreas mais ricas da Europa (RACHET *et al*, 2009). A interpretação destes achados deve ser cuidadosa, pois podem refletir mudanças que, na realidade, não contribuem para um aumento real do tempo de vida dos pacientes (Bustamante-Teixeira *et al*, 2002), que acontece quando o rastreamento detecta a doença precocemente, mas a terapêutica instituída precocemente não altera a sobrevida (Sant *et al.*, 2006).

Na cidade do Rio de Janeiro, pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional do Câncer, no período entre maio de 1995 e julho de 1996, em pós-operatório, foram recrutadas para fazerem parte de um estudo caso-controle. Tiveram a sobrevida de cinco anos

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

Outro estudo de sobrevida conduzido em centros de referência oncológica, na Zona da Mata Mineira, através de dados de uma coorte hospitalar, entre 1998 e 2000, obteve sobrevida, pela estimativa de Kaplan-Meier, de 81,8% (IC95%: 78,8-84,5). Foi verificado pior sobrevida nas pacientes com tumores maiores que dois centímetros e em estádios mais avançados (III e IV). Na análise multivariada, o tamanho tumoral e a presença de linfonodos comprometidos pela doença mostraram-se como fatores prognósticos importantes, aumentando o risco de óbito por câncer de mama em cerca de duas vezes para o tamanho do tumor maior que 2,0 cm e quatro vezes quando havia linfonodo comprometido (GUERRA *et al*, 2009).

Outro estudo brasileiro conduzido no Vale do Itajaí, em Santa Catarina, também de uma coorte hospitalar, com período estabelecido entre 2001 a 2004, evidenciou sobrevida geral de 84,7% em pacientes de sexo feminino, com diagnóstico histopatológico de câncer estabelecido há pelo menos cinco anos. A pior sobrevida também foi verificada nas pacientes com pelo menos 10 linfonodos comprometidos (64,2%), enquanto a melhor sobrevida foi para aquelas que apresentavam axila negativa (91,8%) (BORGES *et al*, 2011).

Prevenção secundária e pesquisa de linfonodo sentinela

O exame mamográfico anual, realizado após os 50 anos de idade para a população feminina, pode apresentar um grau de sensibilidade que varia de 71% a 96% (HARRIS, 2005). No Brasil, entre 1980 e 2005, as taxas de mortalidade por câncer de mama vêm apresentando aumento progressivo, entretanto foi verificado diminuição da utilização do exame mamográfico. (AZEVEDO e SILVA *et al*, 2008; THE LANCET – SAÚDE NO BRASIL, 2011). Ainda existem limitações para que todas as mulheres tenham acesso às medidas preventivas secundárias, principalmente a falta de capacitação das equipes de saúde básica para a realização do exame clínico e da mamografia, em especial nas regiões Norte e Nordeste (AZEVEDO E SILVA, *et al*, 2009).

Para as mulheres entre 50 e 69 anos de idade, que se submeteram a realização de mamografia nos últimos dois anos, foi verificada as maiores taxas nas cidades de Vitória (86,4%) e Folorianópolis (82,1%), e as menores em Palmas (57,3%), Boa Vista (57,7%) e Rio Branco (58,8%). Existe uma relação entre a escolaridade mais elevada e a frequência com que a mamografia é realizada, sendo de 87,9% para a faixa de 12 anos ou mais de estudo. Para as pacientes com menos anos de estudo a utilização do exame mamográfico apresenta uma menor frequência, em torno de 68,3% (BRASIL – VIGITEL, 2010).

O *American College Radiology*, na tentativa de correlacionar os achados mamográficos com o risco de câncer de mama, aprovou um sistema categorizado chamado *Breast Imaging Reporting and Data System* (BIRADS), graduado entre zero a 6 (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2003). Existe uma correlação entre os achados mamográficos e a histologia da lesão, estando a categoria dois relacionada com 100% de lesões benignas e a categoria cinco com 97,2% com lesões malignas (GIANNOTTI *et al*, 2003).

Existe uma tendência atual principalmente no que se refere à diminuição da radicalidade dos procedimentos cirúrgicos. A adoção de técnicas cirúrgicas conservadoras tem mostrado melhora do resultado estético, produzindo efeito curativo semelhante aos das mastectomias radicais (SPINA *et al*, 2000). Até mesmo em procedimentos radicais é possível conservar maior quantidade de pele, usando técnicas de reconstrução imediata, sem que se tenha comprometimento do efeito terapêutico esperado (CHAGPAR, 2004).

A identificação do comprometimento axilar nos tumores mamários se constituiu em um dos mais importantes fatores prognósticos. No entanto, existe uma maior ocorrência de linfedema no membro superior e lesões neurovasculares associado ao esvaziamento axilar radical, comprometendo a qualidade de vida das pacientes. Nos tumores de mama iniciais e axilas clinicamente negativas foi introduzida nova técnica cirúrgica, a pesquisa do linfonodo sentinela, que é o primeiro linfonodo de drenagem tumoral, possibilitando reduzir essa morbidade. A ressecção de um número menor de linfonodos possibilita uma avaliação histopatológica mais acurada e reduz o tempo de cirurgia (TUTTLE, 2004).

Fatores prognósticos

O Conhecimento dos fatores prognósticos faz-se necessário para que terapias específicas possam ser indicadas e individualizadas. Esses fatores prognósticos, além de clássicos, são

muito utilizados na prática clínica oncológica, para predizer o risco de recidiva e metástases (LESTER *et al*, 2000, ABREU e KOIFMAN, 2002).

Dentre os fatores clássicos que interferem na sobrevida do câncer da mama, destacamos:

Idade ao diagnóstico

Mulheres jovens, com até 35 anos, apresentaram sobrevida mais pobre que mulheres com 70 anos ou mais, entretanto verifica-se melhor sobrevida para aquelas na faixa etária entre 40 a 69 anos (SOERJOMATARAM *et al*, 2008). Muito provavelmente, isso possa ser justificado pelo diagnóstico estabelecido mais precocemente para esse grupo de mulheres do que nos demais grupos etários, por pertencerem à faixa etária de maior incidência para câncer de mama, de acordo com o relatado na literatura. Segundo os dados da Secretária de Vigilância em Saúde, a mamografia pode reduzir a mortalidade por câncer de mama em torno de 20-35%, para a população com maior risco de adoecimento (entre 50-69 anos) (AZEVEDO e SILVA, *et al*, 2009), pois o rastreamento possibilita a identificação de tumores menores e com axilas negativas, se comparados aos tumores diagnosticados ao exame físico.

Tamanho do tumor

O tamanho tumoral ao diagnóstico é determinante para a indicação do tratamento conservador ou radical, além de se constituir em preditor de metástases e de recidivas. É um dos fatores prognósticos mais importantes, principalmente por tumores maiores frequentemente estarem associados à presença de linfonodos comprometidos (ABREU e KOIFMAN, 2002). O tamanho tumoral, maior que dois centímetros, esteve associado a um maior risco de óbito tanto para as pacientes que receberam assistência de saúde pública, quanto privada, em uma coorte hospitalar estudada por Guerra e col. (2009), e foi observado diminuição da sobrevida em função do aumento tumoral (até 2,0 cm: 89,5%; maior que 2,0 cm: 76,8%).

Envolvimento linfonodal axilar

O comprometimento linfonodal é o mais importante indicador de sobrevida em longo prazo (ARRIAGADA *et al*, 2006). Em estudo desenvolvido para avaliar sobrevida, em cinco anos, para pacientes com carcinoma ductal infiltrante, em Santa Catarina, com diagnóstico entre

2001 a 2004, evidenciou-se sobrevida geral de 84,7% e o tempo de sobrevida média de 55,7 meses. Nessa coorte, a sobrevida esteve associada com o comprometimento linfonodal, sendo de 64,2% nas pacientes com pelo menos 10 linfonodos comprometidos (pN3) e de 91,8% para os casos com axila negativa. As pacientes com linfonodos axilares positivos apresentam risco de óbito aumentado em cerca de 4 a 8 vezes (SOERJOMATARAM *et al*, 2008).

Estadiamento

O estadiamento representa um importante instrumento de avaliação do prognóstico em mulheres com câncer de mama, considerando, em conjunto, as características anatomopatológicas do tumor primário, o comprometimento linfonodal regional e as metástases à distância (SOBIN e WITTERKIND, 2002). Para a definição da localização anatômica, dispomos de duas classificações, segundo regras do Sistema TNM (T: tamanho de tumor; N: número de linfonodos comprometidos e M: disseminação da doença para outros órgãos), a saber:

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

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

No Brasil, no momento do diagnóstico, as taxas de mortalidade por câncer de mama permanecem elevadas, em decorrência do diagnóstico em estádios mais avançados. A sobrevida média para países desenvolvidos, após cinco anos, é cerca de 85%, enquanto nos países em desenvolvimento, a sobrevida permanece em 60%, com predomínio dos casos diagnosticados no estágio III (BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, INCA, 2012).

Tipo histológico

A classificação histopatológica dos carcinomas de mama está classicamente subdividida em neoplasia do tipo ductal e do tipo lobular (*in situ* ou infiltrante). O tipo histológico predominante em vários estudos realizados para avaliar sobrevida em mulheres com câncer de

mama no país é o carcinoma ductal infiltrante (AZEVEDO e SILVA *et al*, 2004; BRITO *et al*, 2005; DE MORAES *et al*, 2006, GUERRA *et al*, 2009).

Segundo Soerjomataram *et al*, (2008), de uma maneira geral, os subtipos histológicos podem ser reunidos em quatro grupos, baseado no prognóstico. O primeiro grupo é classificado como de muito bom ou excelente prognóstico, que inclui as variantes histológicas cribiforme invasivo, tubular, túbulo-lobular e mucinoso. A sobrevida verificada, para esses subtipos, é maior que 80% em 10 anos. Os subtipos tubular misto, ductal misto com atipia medular e carcinoma lobular alveolar apresentam bom prognóstico, com sobrevida de 10 anos em torno de 60-80%. Verifica-se menor sobrevida nos subtipos papilar invasivo, lobular clássico e o carcinoma medular. Finalmente, as variantes de pior prognóstico e com a pior sobrevida (<50% em 10 anos) são os carcinomas ductal, lobular sólido e ductal e lobular misto. O carcinoma inflamatório apresenta sobrevida em torno de 30% em 10 anos. Enquanto os carcinomas medulares são mais incidentes entre as mulheres mais jovens, com menos de 35 anos (RIDOLFI *et al*, 1977), os carcinomas papilíferos e mucinosos ocorrem frequentemente em mulheres mais idosas, com mais de 60 anos (SHAFFER, *et al*, 1984).

Grau histológico

O grau e o tipo histológico do tumor são parâmetros prognósticos da maior importância, após o estadiamento da neoplasia. Na avaliação do grau, que pode ser feita para todos os tipos de carcinoma infiltrante de mama, concorrem três elementos: formação de túbulos, atipia nuclear e número de mitoses, que podem ser avaliados de modo quantitativo, permitindo assim a formulação do grau da neoplasia em alto, intermediário e baixo (ELSTON e ELLIS, 1991). Bloom, Richardson e Harrier, em 1962, demonstraram que tumores do mesmo tipo histológico e com estadiamento clínico semelhante, apresentavam sobrevidas distintas, que variavam de poucos meses a anos.

Um estudo retrospectivo, conduzido por Haybittle *et al* (1982), para analisar a aplicação de um índice prognóstico para pacientes com câncer de mama atendidas no hospital de Nottingham e no *Tenovus Institute for Cancer Research*, em Cardiff, onde foi avaliada a associação de fatores prognósticos com a recidiva tumoral e o risco de óbito, por análise multivariada (regressão de Cox), e somente três variáveis se mantiveram no modelo, com efeito independente: tamanho tumoral, status linfonodal axilar e grau histológico. Na tentativa

de prever o comportamento tumoral baseado no grau histológico, foi criado o Índice Prognóstico de Nottingham (IPN), que também inclui o tamanho do tumor e o comprometimento linfonodal, objetivando melhor entendimento do comportamento tumoral (HAYBITTLE *et al*, 1982).

$$I = 0,2 \times \text{tamanho tumoral} + \text{estádio} + \text{grau histológico}$$

O tamanho tumoral é medido em centímetros. O estágio é categorizado em A=1 (LN negativos), B=2 (LN positivos no 1º nível) e C=3 (LN positivos na cadeia do ápice axilar ou da mama interna). Esses autores categorizaram o IPN, baseado nos três fatores prognóstico, em: bom: $IPN \leq 3,4$; moderado: $IPN > 3,4$ a $5,4$; pobre $\geq 5,4$ (TODD *et al*, 1987). Os tumores classificados como de alto grau, apresentam maior risco de óbito por câncer de mama, se comparados aos de baixo e intermediário grau (FITZGIBBONS *et al*, 2000; CHEANG *et al*, 2009; SOERJOMATARAM *et al*, 2008).

Marcadores moleculares e imunohistoquímicos

Múltiplos outros fatores estão envolvidos na patogênese desta doença. Destacam-se aqueles relacionados com as características patológicas quantitativas (necrose tumoral, ploidia, índice mitótico, etc.) e resposta endócrina (receptores hormonais de estrogênio e progesterona). Em outra categoria são incluídos os fatores moleculares reguladores do crescimento, tais como os amplificadores de oncogenes (neu/C-erbB-2 e myc) e supressores (p53 e nm23), as proteases (cathepsina D) e outros (fator de crescimento do hepatócito, glicoproteína LA.135). Por último, são incluídos os fatores que são preditores de metástases para vários órgãos (micrometástases em medula óssea, polimorfismo de L-myc, Vimentin) (ABREU e KOIFMAN, 2002).

A heterogeneidade tumoral do carcinoma da mama é um dos maiores desafios a serem enfrentados, tendo em vista que tumores com os mesmos tipos histológicos, estádios e graus de diferenciação podem apresentar desfechos distintos em relação aos fatores prognósticos e às respostas aos tratamentos instituídos (SORLIE, 2004; REIS FILHO *et al*, 2006). Percebe-

se que, para melhor entendimento e caracterização dos tumores da mama, a classificação morfológica tradicional atualmente utilizada, tem-se mostrado insuficiente (REIS FILHO *et al*, 2006).

Os critérios morfológicos para avaliar a agressividade tumoral no câncer da mama baseiam-se, especificamente, no tipo histológico, presença de resposta inflamatória, número de mitoses, polimorfismo nuclear e no comprometimento dos vasos sanguíneos e linfáticos (VIALE, 2011). Na prática, as tendências mais atuais em oncopatologia consideram tal classificação morfológica insuficiente para determinar, de forma fidedigna, o comportamento biológico tumoral do câncer da mama (PUTTI *et al*, 2005).

Entre 5 e 10% de todos os casos de câncer de mama estão relacionados à herança de mutações genéticas, tendo como característica a instalação da doença em mulheres jovens. Os avanços observados nas técnicas de biologia molecular têm proporcionado melhor conhecimento sobre os mecanismos que regulam a diferenciação e a proliferação celulares (HANAHAN e WEINBERG, 2000; AMENDOLA e VIEIRA, 2005).

Acúmulo de mutações, alterações genéticas e instabilidades cromossômicas que estimulam a proliferação e o dano celular, prejudicam continuamente o sistema de regulação do crescimento e da apoptose, e provocam o surgimento do câncer. O primeiro gene de predisposição ao câncer da mama foi mapeado no braço longo do cromossomo 17, chamado de *BRCA1*, a partir de estudos envolvendo famílias com vários casos de câncer de mama, e o segundo gene, *BRCA2*, foi mapeado no braço curto do cromossoma 13. Os genes *BRCA 1* e *2* mutados são responsáveis por, aproximadamente, 20% do total do risco familiar de câncer de mama, enquanto os genes p53, PTEN e ATM (cerca de 1%) e outros ainda não descritos, estão relacionados ao restante do risco familiar, decorrentes de combinação de efeitos produzidos por mutações (AMENDOLA e VIEIRA, 2005).

Esses fatores têm sido frequentemente reconhecidos e novos biomarcadores preditivos e prognósticos têm sido testados em amostras de tumor, por meio do método imunohistoquímico, onde técnicas quantitativas de imunocoloração em partes de tecido tumoral têm como objetivo localizar, topograficamente, o antígeno na célula ou tecido (SORLIE, 2004; HAMMOND *et al*, 2010).

Alguns marcadores tumorais são pesquisados para esclarecimento dos mecanismos moleculares que envolvem genes relacionados com a progressão da doença e aparecimento de

metástases à distância, entre eles o p53, c-erbB-2 (HER2), receptores de estrógeno e progesterona. A expressão dos receptores hormonais (receptores de estrógeno - RE e receptores de progesterona - RP), bem como a superexpressão ou amplificação do fator de crescimento humano epidérmico receptor-2 (HER2) foram identificadas como importantes fatores preditivos entre as pacientes com câncer da mama (SALLES *et al*, 2009; KARGER e FREIBURG, 2010). Existe uma associação entre o agravamento da doença e a ausência de expressão dos genes de receptores de estrogênio e de progesterona, bem como a amplificação do receptor HER2.

Atualmente, esses marcadores são comumente usados para definição do tratamento da doença, associados a variáveis clínicas e patológicas, tais como o envolvimento linfonodal, tamanho do tumor, tipo histológico, grau do tumor e margens cirúrgicas (VALLEJOS *et al*, 2010; LLOYD *et al*, 2010).

Receptores hormonais de estrogênio

Os receptores de estrogênio são proteínas e estão localizados no núcleo celular de órgãos hormoniodependentes, tais como a mama e o útero, e podem mediar a transcrição de genes específicos que contenham elementos para a resposta tumoral. Apresentam afinidade pelo estradiol, dietilbestrol e hexestrol, entretanto não são específicos para os hormônios femininos, apresentando a capacidade de se ligarem a outras substâncias como o tamoxifeno, toremifeno e o clomifeno (GALLO e KAUFMAN, 1997; MCGREGOR e JORDAN, 1998; BARDON *et al*, 2003).

Pode-se determinar, através de técnicas de DNA recombinante, a sequência de genes para a síntese de receptores. Existem dois tipos de receptores de estrogênio: o alfa (α), no cromossomo 6 e o beta (β), no cromossomo 14. O alfa foi inicialmente isolado e identificado nos anos 60 e o beta, na década de 90, em ratos e humanos (JORDAN, 2003). Enquanto na célula epitelial mamária normal há predomínio de receptores beta, na célula cancerosa essa proporção se inverte, sendo identificado maior predomínio de receptores alfa. A proliferação celular é promovida pelos receptores alfa, enquanto os receptores beta estimulam a apoptose (JORDAN, 2003). Segundo Eisemberg e Koifman (2001), vários estudos demonstram uma associação positiva entre um prognóstico mais favorável e a presença dos receptores

hormonais, principalmente para as pacientes que apresentam comprometimento linfonodal axilar extenso.

Receptores hormonais da progesterona

O receptor da progesterona pertence à família dos receptores esteróides derivados do ácido retinóico. O RP constitui-se em um regulador do crescimento da glândula mamária e encontra-se envolvido na gênese de tumores malignos da mama.

A expressão do receptor da progesterona é regulada pelos estrógenos e sua presença na célula tumoral está associada a melhor resposta à terapêutica hormonal (LINHARES *et al*, 2006). Aproximadamente, dois terços dos tumores da mama expressam ativação para RE e RP no núcleo tumoral e, portanto, são candidatos à terapia antiestrogênica (DOWSETT *et al*, 2006).

Gene p53

É conhecido como gene supressor de tumor cuja ação está ligada ao bloqueio da multiplicação de células que sofreram danos no DNA. Está localizado no braço curto do cromossomo 17 e suas mutações estão associadas à maior agressividade tumoral e a um prognóstico mais desfavorável (ABREU e KOIFMAN, 2002; UEMURA, 2002).

O *TP53* codifica uma fosfoproteína que se liga ao DNA, atuando como fator de transcrição. Mutações nesse gene são verificadas em, aproximadamente, 50% dos cânceres em geral e, entre 20 a 30% nos tumores malignos da mama, tornando-se alvo de modificações genéticas no processo neoplásico (MOURA-GALLO *et al*, 2004).

Um estudo de sobrevida conduzido por Silva e col. (2002), entre 1992 a 1998, incluiu pacientes com câncer de mama não metastático, atendidas no Hospital Araújo Jorge, em Goiânia – Goiás. O acompanhamento foi realizado durante 36 meses após o diagnóstico. Para as pacientes que entraram no estudo, não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre os índices de sobrevida, tanto para aquelas que apresentavam p53 positivo quanto negativo. A expressão do p53, para alguns autores, não é importante para avaliação da sobrevida global (PARADISO *et al*, 1999).

Antígeno Ki67

Ki67 é uma proteína nuclear presente em todas as fases do ciclo celular, exceto a fase G zero (G0), tornando-se, portanto, marcador útil na avaliação da proliferação celular de tumores malignos.

Em geral, os índices de Ki67 correlacionam-se com o grau histológico e têm íntima associação com o comportamento biológico do carcinoma de mama. A superexpressão do Ki67, caracterizado pela elevada proliferação celular, está relacionada a pior prognóstico para as pacientes com câncer de mama (CROSIER *et al*, 1999; PAPANTONIOU *et al*, 2004)

Receptor do fator de crescimento humano epidérmico receptor-2 (HER2)

O HER2, também denominado c-erbB-2 ou HER2/*neu*, é um oncogene membro da família do receptor de fator de crescimento epidérmico, localizado no cromossomo 17, que codifica uma glicoproteína trans-membrana com domínio intracelular e atividade tirosinoquinase. A proteína HER2 tem ação biológica relacionada com a diferenciação, crescimento e sobrevivência de células epidérmicas (SLAMON *et al*, 1989;).

Normalmente, na célula normal, são encontradas duas cópias do gene HER2, que produz proteína em sua superfície. Quando amplificado ou superexpresso são encontradas diversas cópias do gene, com produção excessiva da proteína HER2, produzindo sinais para que a célula se multiplique e cresça com velocidade superior à célula normal (YARDEN, 2001; HICKS e TUBBS, 2005).

Em torno de 15 a 20% dos tumores de mama apresentam amplificação para HER2 e podem se beneficiar de terapia alvo dirigida, com a droga trastuzumab, que é um anticorpo monoclonal, podendo ser usado isolado ou associado à quimioterapia, reduzindo o risco de recaída em 50%, quando usado em indicação de adjuvância (PERES *et al*, 2011; PICCART-GEHBART *et al*, 2005; GUARNERI *et al*, 2008).

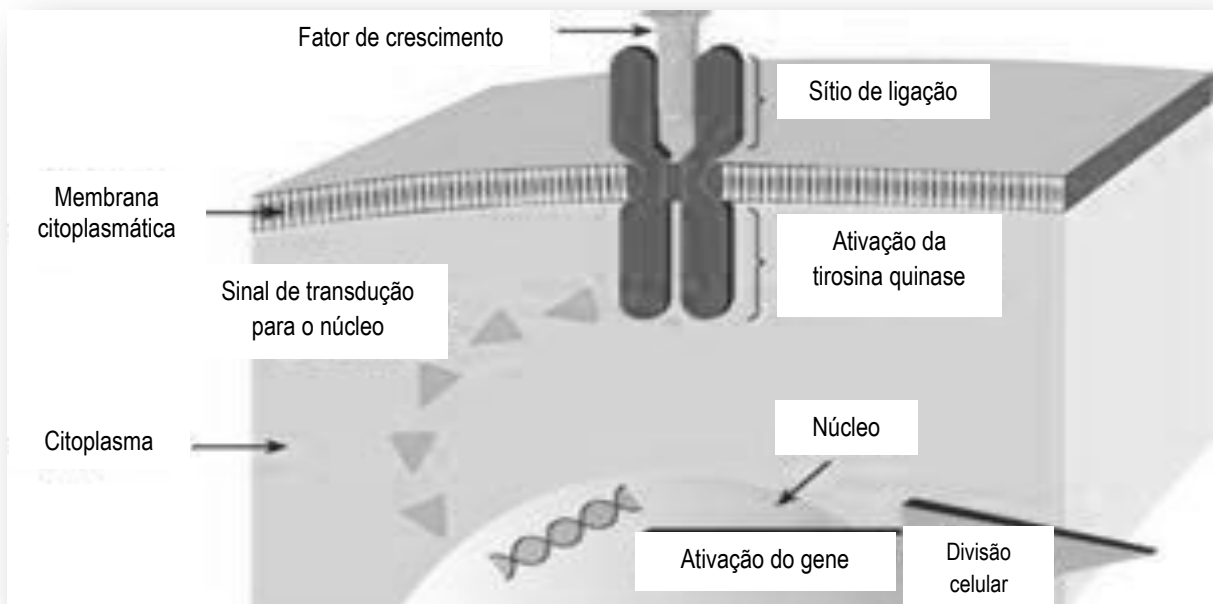
Um estudo conduzido pelo Instituto Português de Oncologia, em Lisboa, entre 1990 e 1996, com 306 mulheres com carcinoma de mama invasivo e submetidas à cirurgia, identificaram pacientes com mau prognóstico entre aquelas com receptores hormonais positivos, associados à presença de HER2, fração de fase S e ploidia celular. A análise multivariada mostrou significância estatística na relação entre HER2 e o número de linfonodos comprometidos,

tendendo a apresentar menor sobrevida livre de progressão e sobrevida global nas pacientes com maior número de linfonodos positivos (PINTO *et al*, 2001).

As pacientes com HER2 positivo ou superexpresso são mais propensas a apresentarem doença metastática mais grave, principalmente em fígado e pulmão (YAZUNORI *et al*, 2002). Alguns estudos mostram resistência ao tratamento hormonal com tamoxifeno para pacientes que apresentam tumores que expressam receptores positivos concomitante com HER2 superexpresso (KNOPP *et al*, 2001).

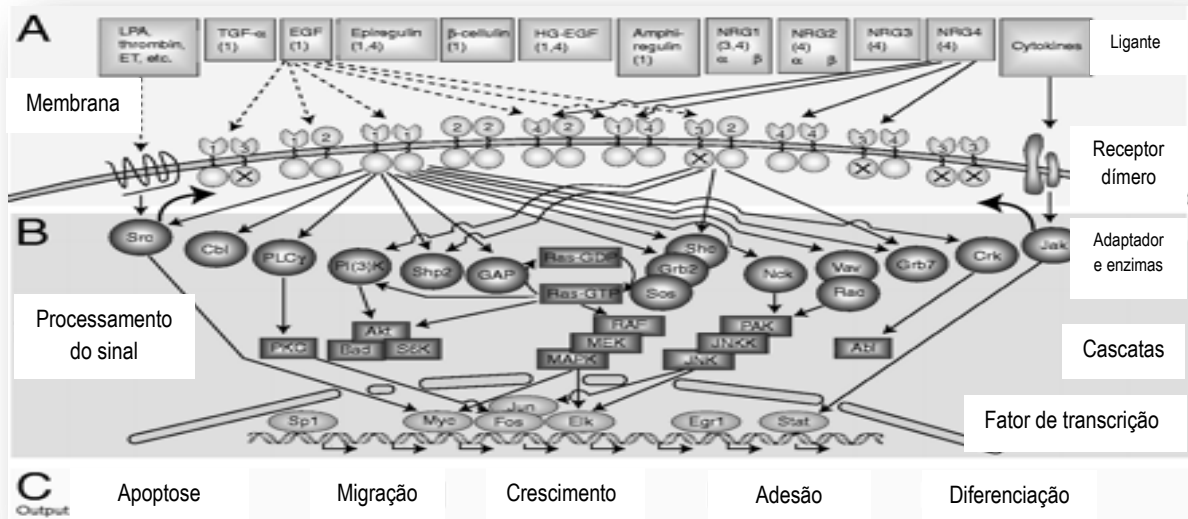
Alguns estudos da literatura indicam que o HER2 atua como fator prognóstico independente e capaz de prever a resposta à quimioterapia para o câncer metastático de mama baseado no uso de quimioterapia (antracíclicas) seguido de trastuzumab (SLAMON *et al*, 2001). A figura 1.1 mostra as células normais com as duas cópias de receptores de crescimento epidérmico enquanto a figura 1.2 mostra a célula neoplásica com a amplificação das cópias de receptores do fator de crescimento epidérmico HER2.

Figura 1.1 - Célula normal com duas cópias de receptores do fator de crescimento epidérmico HER2.



Adaptado: Homepage Roche. Câncer de mama HER2+: O que é o HER2? Disponível em: <http://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/her2> e [o cancro/o-que-e-o-her2/](http://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/o-cancro/o-que-e-o-her2/)

Figura 1.2 - Célula neoplásica com amplificação das cópias de receptores do fator de crescimento epidérmico HER2.



Adaptado: YARDEN Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. Signaling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer*, v. 37, (suppl 4), S3–S8, 2001.

Citoqueratinas

A expressão de citoqueratinas (CK), que são proteínas expressas em células da glândula mamária, não está limitada às células basais (CK 5/6 ou 17), podendo estar presente, também, na porção luminal (CK 7, 8, 18 e 19). A expressão aumentada de CK5/6 nos tumores de mama corresponde ao fenótipo basal, que é caracterizado por maior potencial de agressividade biológica (FREITAS *et al*, 2008; BROT *et al*, 2009). Foi confirmado, em tumores classificados como basais, a negatividade de expressão de receptores estrogênio e progesterona e baixo nível de receptores HER2 (CASSOL, 2007).

Classificação molecular do câncer de mama

Com o melhor entendimento da estrutura da sequência do DNA humano e com o desenvolvimento de métodos de alta tecnologia, como o TMA - *tissue microarrays*, capaz de efetuar a análise de milhares de genes de uma só vez, grandes mudanças nas pesquisas relacionadas com o câncer têm sido possíveis (SIMON *et al*, 2003). Vários estudos já estão

utilizando essa técnica de sequenciamento de DNA para melhor entendimento da grande diversidade presente entre os tumores histologicamente semelhantes (SORLIE *et al*, 2006).

Baseado na biologia molecular, os subtipos específicos de câncer de mama são preditores do comportamento da neoplasia, principalmente da sobrevida livre de progressão e sobrevida global (SORLIE *et al*, 2001, SORLIE *et al*, 2003). Através de um estudo de microvarredura genética, onde foram estudados um conjunto de 456 cDNAs, identificaram-se 4 grupos moleculares, que se mostraram distintos quanto aos desfechos de cada subtipo (SORLIE *et al*, 2003).

Ficaram assim definidos: basalóide que apresentavam alta expressão de genes de citoqueratinas e níveis baixos ou ausentes de genes que expressavam RE, RP e HER2; o segundo grupo denominado superexpressão de HER2 apresentavam alta expressão de genes HER2 e ausência de genes que expressavam receptores hormonais (RH); o terceiro subtipo foi classificado como normal representado por alto nível de genes do tecido adiposo e tipos celulares não epiteliais; e, por último o subgrupo luminal RE+, que expressavam altos níveis de RH. As mulheres que participaram deste estudo permaneceram, ao longo do tempo, em acompanhamento oncológico, tendo sido observado diferenças na análise da sobrevida e no intervalo livre de doença, onde os tumores luminais apresentaram melhor prognóstico, enquanto os subtipos basalóides e HER2 estiveram relacionados aos piores prognósticos (SORLIE *et al*, 2003).

Os tumores luminais, definidos por expressão gênica, estão subdivididos em A e B. O subtipo luminal A tem alta expressão de RH e baixa expressão de genes proliferativos, quando comparado ao luminal B. Atualmente, foi sugerido que o grupo luminal B é equivalente àqueles que expressam HER2 e Ki67 (CHEANG *et al*, 2009).

Os tumores incluídos na classificação de não luminais não apresentam RH positivos e são subdivididos em 3 grupos. O tumor não luminal HER2 positivo é o equivalente ao subtipo HER2. Os tumores que não apresentam expressão de RE, RP e HER2 são denominados de triplo negativos (TN). Para atribuir ao TN a denominação basalóide, é indispensável marcadores imunohistoquímicos de citoqueratinas basais (5/6) e/ou receptor do fator de crescimento epidérmico (NIELSEN *et al*, 2004; BAUER *et al*, 2007).

Como é impraticável realizar a análise gênica para todos os tumores da mama, vários autores fizeram uma correlação entre a expressão gênica e a avaliação imunohistoquímica, e passaram

a classificar o câncer de mama dentro destes subgrupos (NIELSEN *et al*, 2004; BLOWS, *et al*, 2010).

A definição segundo o perfil imunohistoquímico dos tumores de mama é baseada na avaliação, em conjunto, dos receptores hormonais e superexpressão de HER2 (CAREY *et al*, 2006; BAUER *et al*, 2007; YANG *et al*, 2010; ANDERS *et al*, 2011). Para outros autores, a inclusão do índice de proliferação celular Ki67 faz-se necessária, associada, ou não, a outros marcadores que incluem as citoqueratinas 5/6 e o fator de crescimento epidérmico (EGFR) (DENT *et al*, 2007; KREIKE *et al*, 2007; VODUC *et al*, 2010; ANDERS *et al*, 2011; GOLDHIRCH *et al*, 2011).

De uma maneira geral, o câncer de mama é classificado em grupos, de acordo com os diferentes fenótipos obtidos, utilizando-se da combinação de 6 biomarcadores: luminal A (RE+, RP+, HER2-), luminal B - HER2 positivo: (RE+ e/ou RP+, HER2+), triplo negativo (RE-, RP-, HER2-), HER2 (RE-, RP-, HER2+) (CAREY *et al*, 2006; BAUER *et al*, 2007; YANG *et al*, 2010; ANDERS *et al*, 2011), luminal B - HER2 negativo: (RE+ e/ou RP+, HER2-, ki67 elevado, igual ou maior que 14% de imunopositividade) (GOLDHIRCH *et al*, 2010) e basal-like (RE-, RP-, HER2-, CK5/6+ e/ou EGFR+) (VODUC *et al*, 2010).

Blows *et al* (2010) conduziu um estudo de sobrevida com 10.159 mulheres com câncer de mama com o objetivo de estimar a mortalidade ao longo do tempo, de acordo com a classificação baseada na imunohistoquímica, onde verificou a seguinte distribuição de frequência: Luminais A e B: 78% (n=7882); HER2 positivo: 6% (n=632); e triplo negativo: 16% (n=1645). Para as pacientes com tumores luminais-HER2 negativo, as taxas de mortalidade mantiveram-se constantes ao longo do tempo, entretanto para aquelas com tumores luminais-HER2 positivo e não luminais, as taxas de mortalidade apresentaram picos no intervalo de cinco anos após o diagnóstico e, em seguida, diminuía ao longo do tempo. Os tumores não luminais estiveram associados a um pior prognóstico, em cinco anos após o diagnóstico, contudo o acompanhamento ao longo do tempo, em 15 anos, mostrou pior evolução para os tumores luminais-HER2 positivos.

Na **tabela 1.1** está sumarizado o perfil imunohistoquímico para a aproximação da classificação molecular no câncer da mama.

Tabela 1.1 Perfil imunohistoquímico para aproximação da classificação molecular em câncer de mama

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

CAREY *et al*, 2006; BAUER *et al*, 2007; YANG *et al*, 2010; GOLDBIRCH *et al*, 2010; VODUC *et al*, 2010; ANDERS *et al*, 2011;

Classificação imunohistoquímica do câncer da mama

Tumores luminais: A e B

Os subtipos luminais A e B representam, aproximadamente, 60% dos tumores da mama. São caracterizados pelo aumento de expressão de genes representados pelas células epiteliais luminais (citoqueratinas 7, 8, 18 e 19). Até 75% dos tumores da mama expressam receptores de estrogênio e cerca de 50% também expressam receptores de progesterona (SORLIE, 2004).

O subtipo luminal A é o mais frequente, geralmente constituído de tumores de baixo grau histológico e índice de proliferação celular, alta expressão de receptores de estrógeno e progesterona, e negatividade para receptor HER2 (SORLIE, 2004). Está relacionado a um melhor prognóstico e responde de forma eficaz ao tratamento antiestrogênico (GOLDBIRSCH *et al*, 2011).

O subtipo Luminal B está relacionado a um maior grau histológico e maiores taxas de proliferação celular, o que favorece tanto o uso de hormonioterapia quanto a utilização de quimioterapia como terapêuticas complementares ao tratamento cirúrgico. Este fenótipo está associado a um pior prognóstico, se comparado ao luminal A, sendo particularmente relacionado à recidiva tumoral, por apresentar possíveis similaridades com os tumores com receptores de estrógenos negativos (subtipos com superexpressão do HER2 e basal). Quando apresentam amplificação de HER2 também devem receber terapia que bloqueiam a atividade do HER2, com o anticorpo monoclonal trastuzumab (GOLDBIRSCH *et al*, 2011).

Tumores HER2 amplificados ou superexpressos

Esta modalidade da doença tem como características principais a ausência de receptores hormonais e a amplificação do oncogene HER-2 e está associada ao perfil de maior agressividade clínica, disseminação metastática mais precoce, alto grau histológico e nuclear, além de elevada taxa de proliferação celular (CAREY *et al*, 2006).

Encontra-se presente entre 15 a 30% dos carcinomas da mama (GUARNERI *et al*, 2008). Estes tumores apresentam boas respostas a drogas que bloqueiam a atividade do Her2. O tratamento específico para este grupo inclui quimioterapia com antracíclinas e taxanos, e o anticorpo monoclonal trastuzumab, exceto para as pacientes que apresentam tumores com até 0,5 centímetros no maior diâmetro e linfonodos negativos (GOLDHIRSCH *et al*, 2011).

Tumores triplos negativos

A primeira menção ao termo “triplo negativo”, para os tumores da mama foi em outubro de 2005, no *PubMed search of the medical literature*, e desde então já apareceu em muitas publicações. Esse crescente aumento reflete a importância do entendimento desse subtipo na gênese da doença mamária (FOULKES *et al*, 2010). Esses tumores, quando analisados por imunohistoquímica, não expressam receptores de estrogênio, progesterona e HER2 (BOSCH *et al*, 2010).

Suas características moleculares, através da técnica de microarranjos, também definem o subtipo basal, caracterizado pela expressão de vários genes expressos nas células progenitoras ou células basais e mioepiteliais. De acordo com as mais recentes publicações, este fenótipo mostra positividade para citoqueratinas 5/6/14/17, EGFR, P-caderina e p53, que são proteínas expressas nas células basais/mioepiteliais (BROT *et al*, 2009). Este perfil está ligado a mutações genéticas no BRCA1, em particular naquelas pacientes com diagnóstico antes dos 50 anos de idade (FOLKES *et al*, 2010). Além disso, apresentam predileção por mulheres afro-americanas com maior frequência de metástases sistêmicas para pulmões e cérebros (FULFORD *et al*, 2007).

É um dos mais intrigantes subtipos tumorais, pois tem associação com pior prognóstico e não possui alvo terapêutico definido, como os outros subtipos, portanto não responde ao tratamento com drogas antiestrogênicas nem com o anticorpo monoclonal anti-HER2

(FOULKES *et al*, 2010). Os tumores triplos negativos apresentam maior risco de recorrência no período de três anos e maiores taxas de mortalidade em cinco anos, quando comparados aos outros subgrupos (BAUER, *et al*, 2007; CAREY *et al*, 2007). Os tratamentos quimioterápicos de escolha, para esse subtipo, são regime que contenham antracíclicas, taxanos e agente alquilante (ciclofosfamida) (GOLDHIRSCH *et al*, 2011).

2. JUSTIFICATIVA

Além das controvérsias sobre o papel dos fatores prognósticos e preditivos, o câncer de mama tem uma importância no que se refere ao cenário de saúde pública nacional e mundial. A identificação do tumor primário de mulheres com neoplasias malignas da mama é a principal fonte de informação para avaliar o risco de recorrência da doença e informar a escolha do tratamento sistêmico mais adequado. As mudanças morfológicas das células tumorais refletem os efeitos agregados das mudanças que ocorrem em centenas de genes e podem refletir o comportamento biológico e clínico do câncer de mama.

De acordo com o *Consenso de St. Gallen 2011*, a terapia sistêmica do câncer de mama é principalmente orientada pela expressão de receptores hormonais e pelo *status* dos receptores HER2. Também a avaliação do Ki67 foi incluída entre os parâmetros úteis para informar a escolha da adição de quimioterapia às terapias endócrinas, para pacientes com doença ER-positivo e HER2-negativo. A maior finalidade em se obter um melhor conhecimento acerca da gênese do câncer de mama é disponibilizar, aos médicos, propostas de tratamentos a partir de um contexto sólido e sensato sobre quais seriam as decisões mais acertadas, que poderiam ser tomadas com segurança, sem aumento de morbimortalidade para seu paciente.

Considerando as implicações atuais na abordagem terapêutica dos tumores da mama, deve ser estimulada a realização de estudos que propiciem uma melhor compreensão acerca da doença e a seleção dos marcadores mais adequados a serem utilizados na prática clínica em nosso país, sabidamente ainda com grandes diferenças socioeconômicas entre as regiões, bem como um melhor entendimento quanto à distribuição da doença nas mulheres brasileiras.

3. OBJETIVO GERAL

Analisar a sobrevida de mulheres com câncer de mama com doença diagnosticada no período entre 2003 e 2005, no município de Juiz de Fora, Minas Gerais.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar as características clínicas, sociodemográficas, histopatológicas e relacionadas à utilização dos serviços de saúde e ao tratamento, de acordo com a presença ou ausência do perfil imunohistoquímico.
2. Avaliar as características clínicas, sociodemográficas, histopatológicas e relacionadas à utilização dos serviços de saúde e ao tratamento, de acordo com o perfil imunohistoquímico definido através dos biomarcadores.
3. Comparar a sobrevida na população de estudo, de acordo com as características clínicas, sociodemográficas, histopatológicas e relacionadas à utilização dos serviços de saúde e ao tratamento, de acordo com o perfil imunohistoquímico.

4. METODOLOGIA

DESCRIÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO

Juiz de Fora é uma cidade situada entre os maiores mercados consumidores do país, localizada na região da Zona da Mata Mineira, com 520.612 mil habitantes, sendo 52,4% do sexo feminino, e é polo de referência de 8 microrregiões, atendendo cerca de 94 municípios. Possui um PIB *per capita* de R\$ 6,2 mil e uma das mais altas expectativas de vida do Brasil. Em 2008, as neoplasias estiveram entre as principais causas de óbito no município, com 17,1% entre todas as causas (DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA, Secretaria de Saúde, Saneamento e Desenvolvimento Ambiental de Juiz de Fora, 2009).

Este município apresenta infraestrutura de assistência em oncologia, dispondo de serviços especializados em terapia oncológica, tanto no setor público (três serviços), quanto no setor privado (três serviços), sendo dois somente para assistência oncológica.

Destaca-se como referência para cidades próximas no que se refere a este tipo de assistência à saúde, atendendo uma população de mais de um milhão e meio de habitantes. O fluxo de atendimento no município, que possui gestão plena da saúde, é regulado pelo Plano Diretor de Regionalização (PDR) - MG e pela Programação Pactuada Integrada da Assistência (PPI), que garante o acesso à atenção básica, média e alta complexidade (BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, Portarias).

POPULAÇÃO DE ESTUDO

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

MATERIAL E MÉTODOS

Coleta de dados e instrumentos

O recrutamento das pacientes para o estudo ocorreu entre 2009 e 2010 e foi efetuado a partir de busca nos arquivos do registro de câncer de base hospitalar do Hospital 9 de Julho (atendimento exclusivo a rede privada de assistência a saúde) e do Instituto Oncológico (atendimento restrito aos pacientes do Sistema Único de Saúde – SUS), serviços que prestam exclusivamente assistência oncológica, o que oportunizou a identificação dos casos assistidos nestes serviços nos referidos anos. Verificamos também as pacientes que foram cadastradas nas instituições, no final do ano de 2002 e início do ano de 2006, em função da possibilidade de algumas mulheres terem procurado os serviços antes ou depois do diagnóstico.

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

A data limite do seguimento dos casos foi 31/12/2010, período que compreendeu cinco anos (60 meses) após a data de diagnóstico da última paciente incluída no estudo.

A partir do início de 2011, de posse de todos os dados que foram coletados na ficha padronizada individual, foi iniciada uma segunda etapa, que se baseou na realização de ligações telefônicas para todas as mulheres incluídas no estudo, utilizando-se do registro hospitalar de câncer, com a finalidade de resgatar os dados faltosos referentes, principalmente, as características sociodemográficas, a verificação do segmento e do *status* vital para cada paciente. Houve necessidade de se recorrer a lista telefônica e ao *site* eletrônico da telelista (telelistas.net/MG.) para verificação de possíveis trocas de telefones, quando não foi possível contato por meio daquele disponível no registro da paciente.

Para as paciente que não foram encontradas, através do contato telefônico, complementamos os dados mediante ao retorno aos prontuários médicos, e posteriormente, através do contato com o mastologista e por busca no Banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

Para as pacientes com perda de segmento, 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 601 mulheres com câncer de mama feminino diagnosticados no período estabelecido para o estudo, os quais representavam todos os casos que foram recebidos nas referidas instituições. Primeiramente, foi realizada análise de todas as pacientes quanto às suas características clínicas, sociodemográficas, histopatológicas e àquelas relacionadas aos serviços de saúde e ao tratamento, baseado no perfil imunohistoquímico.

Após esta etapa, foram excluídas 38 pacientes que utilizaram o serviço apenas para realizar procedimentos que não eram contemplados no centro oncológico de origem (cirurgia e/ou radioterapia), para onde retornaram com a finalidade de complementação de tratamento e acompanhamento (cidades de Cataguases, Barbacena e São João Del Rei, que possuem serviços para tratamento quimioterápico).

Em seguida, foi efetuada a etapa de acompanhamento do restante dos casos identificados, que foram constituídos de todos os casos assistidos no município e com o diagnóstico da doença entre 2003 e 2005 (n=563).

Através do contato telefônico, realizado pelos pesquisadores, utilizando-se do Registro de Câncer de Base Hospitalar dos referidos hospitais, foi possível resgatar o seguimento e as informações que não constavam dos prontuários médicos, de 414 pacientes (73,53%). Optamos por realizar, para cada paciente, três tentativas de ligações para estabelecer o contato, incluindo nestas tentativas o *status* da linha ocupada ou da chamada não atendida. Para os casos em que recebíamos uma informação da operadora, que aquele número não existia, passávamos para a etapa seguinte, que consistia em consultar outros possíveis telefones ou a lista telefônica. Para os casos em que o paciente não se encontrava, por motivo de trabalho ou de ausência na residência, no momento do contato, a ligação era retornada em horário conveniente para que o mesmo pudesse nos atender, conforme agendamento prévio. Em 76 casos (18,36%) se efetuou uma consulta ao prontuário eletrônico do registro de câncer, para confirmação do telefone residencial, em que não foi possível completar a ligação, verificando-se a existência de outros números disponíveis para uma nova tentativa de contato. Houve necessidade de consultar a lista telefônica ou a telelista.net para atualizar prontuário de 47 pacientes (11,35%). Foram realizadas atualização de endereço (n=23 casos – 5,55%), contato com Secretaria de Saúde do Município de residência (n=7 casos – 1,69%), e utilização

de telefone de vizinhos para contato (n=17 casos – 4,10%). Esse trabalho foi imprescindível para recuperar informações relativas ao segmento dos 414 casos, sendo que 15,2% (n=63) destes casos eram óbitos confirmados com os parentes das pacientes. A figura 4.1 ilustra o fluxograma de seleção para todas as pacientes que foram, inicialmente, recrutadas para o estudo.

Figura 4.1 - Fluxograma de segmento para as pacientes recrutadas para o estudo.

Recrutamento dos casos: realizado entre 2009 e 2010

601 mulheres com câncer de mama com diagnóstico entre 2003 a 2005 no município de Juiz de Fora - MG

1ª etapa: **Coleta dos dados entre 2009 e 2010**

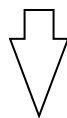
2011: Foram avaliadas as características clínicas, sociodemográficas, histopatológicas e aquelas referentes ao serviço de saúde e ao tratamento, para a população inicial do estudo

2ª etapa:



Excluídas as pacientes que foram cadastradas nas instituições apenas para um único procedimento

563 mulheres com diagnóstico de câncer de mama assistidas no município de Juiz de Fora



3ª etapa: **Ligações telefônicas (563 pacientes)**

414 mulheres com seguimento de cinco anos identificado (73,53%) – 15,21% destes casos eram óbitos (n=63)



4º etapa: **Retorno aos prontuários médicos (108 prontuários)**

Seguimento recuperado para 86 casos (15,27%); 27,90% destes casos eram óbitos (n=24)



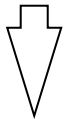
5º etapa: **consulta aos mastologistas (7 casos)**

Seguimento de 7 pacientes recuperados (1,24%); nenhum dos casos era óbito



6º etapa: **Informação sobre Mortalidade - SIM**

121 óbitos identificados em todo período do estudo pelo SIM. 71,90% destes já confirmados através das ligações telefônicas e retorno aos prontuários



7º etapa: **Consulta de situação cadastral – CPF (32 casos)**

18 pacientes com acompanhamento de cinco anos concluídos (3,20%)



Término de seguimento

14 pacientes com acompanhamento de cinco anos incompletos (2,5%)

Procedeu-se, em seguida, à etapa de retorno aos prontuários, para as pacientes que não se conseguiu resgatar as informações através do contato telefônico, o que permitiu estabelecer o seguimento de 86 casos (15,27%), identificando quais pacientes permaneciam vivas (n=62), com seguimento de cinco anos e determinando a data do óbito para aquelas que haviam falecido (n=24). Identificamos 7 casos (1,24%) com doença inicial que se mantinham em controle com seus respectivos mastologistas, por apresentarem estádios iniciais, tendo sido dispensadas por seu oncologista do acompanhamento, e através de contato telefônico, conseguimos confirmação de que todas permaneciam vivas e sem evidência de doença.

O SIM possui cobertura para toda Regional de Saúde de Juiz de Fora, constituída de 37 municípios, e foi possível obter dados de mortalidade entre os anos de 2003 a 2011. O programa RecLink III, versão 3.1.6.3160, foi utilizado para cruzamento dos dados deste estudo com os do banco do SIM, com base na técnica de relacionamento probabilístico (CAMARGO e COELI, 2006).

Foi realizada, inicialmente, uma padronização de variáveis para, posteriormente, empregar as rotinas do relacionamento do programa. No primeiro passo, foram utilizados quatro campos homólogos presentes em ambos os bancos: nome da paciente, nome da mãe, data de nascimento e endereço, sendo evidenciados 112 pares. Foi repetida por mais duas vezes a técnica de pareamento, acrescentando o nome do bairro e, em seguida, retirando o endereço e bairro, quando foram constatados mais 11 pares (total de 121 pares). Procedeu-se, então, a conferência manual de todos os pares para confirmação de que se tratavam das mesmas pacientes. Conseguimos identificar 24 óbitos através do banco do SIM de pacientes que ainda não tinham segmento completo. Após esta etapa 32 pacientes (5,6%) ainda permaneceram com seguimento incompleto, menor que cinco anos.

Posteriormente, através do *site* da Receita Federal foi possível verificar em qual situação cadastral a contribuinte se encontrava, tendo em vista que a permanência do CPF ativo significa que a paciente está viva. Segundo dados da Receita Federal o CPF pode ser: regular: contribuinte está cumprindo as obrigações para com o fisco; pendente de regularização: contribuinte deixou de entregar a declaração do ano anterior; suspensa: ocorre quando a pessoa deixou de entregar a declaração nos últimos dois anos; cancelada: poderá ocorrer em decorrência de óbito sem espólio, da entrega da declaração com espólio, por decisão judicial ou administrativa; e nula: quando é evidenciado fraude na inscrição do CPF, inclusive por inexistência da pessoa física (BRASIL - RECEITA FEDERAL, Serviço de Informação para

Pessoa Física). A partir de 2008 a Declaração Anual de Isento (DAI), para aquelas pessoas que estariam dispensadas da declaração de renda, deixou de ser exigida, e, portanto é possível que esses contribuintes possam estar inseridos, no cadastro da Receita Federal, com a situação de regulares. Para confirmar a situação cadastral do CPF, todos os inscritos devem entregar, anualmente, sua declaração de renda para manutenção do CPF em situação regular. Foram constatados, após consulta ao *site*, 18 casos com situação “regular”, 6 casos com situação cadastral “suspensa”, cinco pacientes com situação “pendente” e três pacientes não conseguimos identificar o CPF. Consideramos, para fins de *status* de viva, somente a situação regular do CPF, considerando a data da entrega da Declaração de Imposto de Renda da Pessoa Física (DIRPF), como a data do último contato, em 30/04/2011.

Após ter finalizado a fase de coleta, ligações telefônicas, retorno ao prontuário e contato com os mastologistas, consulta ao Banco do SIM e consulta da situação cadastral, ainda assim restaram 14 pacientes com segmento incompleto (2,5%).

Definição das variáveis do estudo

Para esta pesquisa, foram analisadas as seguintes variáveis:

Características clínicas e sociodemográficas:

- ✓ Data do diagnóstico: considerada a data de liberação do laudo citológico ou histopatológico.
- ✓ Idade ao diagnóstico (em anos): definida pela idade apresentada pela paciente na data do diagnóstico da doença – categorizada em: até 39, 40-49, 50-59, 60-69 e maior ou igual a 70; e dicotomizada em: menor ou igual a 50, e maior que 50 - ponto de corte validado como marcador para estado (*status*) menopausal (ANDERSON *et al*, 2005).
- ✓ Cor da pele: branca e não branca.
- ✓ Município de residência: Juiz de Fora e outras cidades.
- ✓ Escolaridade: Baixa: ignorada, analfabeto e 1º grau incompleto; intermediária: 1º grau completo e 2º grau; e alta: ensino superior.

- ✓ Estado civil: solteira; casada/ união estável; separada; e viúva.
- ✓ História familiar de câncer de mama: Ausente; presente; ignorada.
- ✓ Plano privado de saúde: sim; e não.
- ✓ Estado vital: paciente viva ou morta, sendo o óbito identificado em decorrência do câncer de mama ou por outra causa. Nos casos de causa de óbito desconhecida em que a paciente experimentou recorrência da doença (local, regional ou à distância), ou apresentou novo câncer de mama primário subsequente, a morte foi atribuída ao câncer de mama.

Características anatomopatológicas:

- ✓ Tamanho do tumor: em centímetros, sendo considerada preferencialmente a medida informada no laudo anatomopatológico e, na ausência deste, aquela obtida por métodos diagnósticos de imagem e, por último, através da medida clínica. Foi considerado o maior diâmetro do componente invasivo do tumor e, em casos de tumores multifocais ou multicêntricos, a medida considerada foi a do maior tumor (BARROS *et al*, 2001) – esta variável foi categorizada em: menor ou igual a 2,0 cm e maior que 2,0 cm (MENDONÇA *et al*, 2004).
- ✓ Tipo histológico: *in situ*, ductal invasivo, lobular invasivo e outros (ALVARENGA, 1999).
- ✓ Número de linfonodos isolados: esta variável foi categorizada em: 1-9 ou ≥ 10 (marcador de investigação diagnóstica) (EAKER *et al.*, 2005).
- ✓ Comprometimento de linfonodos: presentes ou ausente.
- ✓ Nº de linfonodos comprometidos: categorizados em: 1-3, 4-9 ou ≥ 10 (LORHRISCH *et al*, 2006).
- ✓ Margens cirúrgicas: livres; exíguas e comprometidas.
- ✓ Invasão neurovascular: ausente; e presente.
- ✓ Componente intraductal: ausente; e presente.

- ✓ Estadiamento: *In situ*, I, II III e IV, de acordo com a Classificação TNM proposta pela União Internacional Contra o Câncer – UICC, que considera o tamanho do tumor, o comprometimento de linfonodos regionais e a presença de metástases à distância. Considerou-se, preferencialmente, o estágio clinicopatológico e, na ausência deste, o estágio clínico (BOUCHARDY *et al*, 2006).
- ✓ Grau da doença: Inicial (tumores *in situ* e estágio I); intermediária (estágio II); e avançada (estágio III e IV).
- ✓ Metástases: Presente ou ausente. Considerou-se a data da primeira metástase e sua localização.
- ✓ Marcadores imunohistoquímicos: Presentes ou ausentes.
- ✓ Biomarcadores: Receptores de estrógeno e progesterona, receptores HER2, Ki67, p53 e FISH (hibridização *in situ* fluorescente) para os casos HER2 duvidosos.
- ✓ Perfil imunohistoquímico: Categorizado:
 1. Luminal A, Luminal B-HER2 negativo, Luminal B-HER2 positivo, HER2 superexpresso e Triplo negativo;
 2. Luminal A, Luminal B, HER2 superexpresso e Triplo negativo.
 3. Luminal A, Luminal B, HER2 superexpresso, Triplo negativo e inclusão da categoria com marcadores ignorados.

Características relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento:

- ✓ Primeira intervenção: Data da primeira intervenção realizada: Cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia.
- ✓ Serviço de saúde: privado e público (conveniado com o Sistema Único de Saúde - SUS).
- ✓ Tempo entre o diagnóstico e cirurgia: Categorizado em: ≤ 4 semanas; > 4 semanas.

- ✓ Tempo entre o diagnóstico e a 1ª intervenção: Intervalo de tempo (em semanas) entre o diagnóstico e a primeira intervenção terapêutica (cirurgia, ou radioterapia, ou quimioterapia, ou hormonioterapia), categorizado em: ≤ 4 semanas; > 4 semanas.
- ✓ Nº de linfonodos isolados: Categorizado em: nenhum; 1-3; 4-9, ≥ 10 (TNM, 2004).
- ✓ Cirurgia: Tipo de cirurgia.

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

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

b) Quadrantectomia: a ressecção envolve todo o setor onde o tumor está localizado, com ampla margem de segurança. A cirurgia conservadora deve ser associada à dissecação axilar ou avaliação do comprometimento linfonodal através da pesquisa do linfonodo sentinela. Pacientes com linfonodo sentinela positivo devem ter dissecação axilar realizada.

Radicais modificadas:

a) Pattey-Dyson, que preserva o músculo peitoral maior;

b) Madden-Auchinclos, que difere por preservar os dois músculos peitorais (maior e menor) (TURNER *et al.*, 1983).

- ✓ Tratamento sistêmico: Quimioterapia e/ou hormonioterapia.
- ✓ Quimioterapia: Uso e não uso; consideramos a data de início, tipo de esquema realizado e número de ciclos (completos e incompletos). Categorizados em: regimes que utilizavam antracíclicos + taxanos, antracíclicos (FAC, FEC, AC, EC, AC-T e TAC), CMF e não uso. (Anexo II: doses, periodicidade e nº de ciclos dos esquemas quimioterápicos utilizados) (NCCN *Guidelines for patients*TM, 2011).
- ✓ Hormonioterapia: Uso e não uso; data de início e de término; tipo de hormônio. Doses utilizadas, periodicidade e número de ciclos encontram-se descritos no Anexo II (NCCN *Guidelines for patients*TM, 2011) (Anexo III).
- ✓ Duração do tratamento: (completude do esquema quimioterápico): Com relação à duração do tratamento, consideramos completo, quando o número de ciclos de

quimioterapia preconizados pela literatura foi realizado; e incompleto, quando foi menor que o indicado (Anexo II) (HERSHMAN *et al*, 2005).

- ✓ Radioterapia: Uso e não uso; considerada a data do início e número de sessões realizadas. Com finalidade adjuvante, naquelas pacientes que receberam cirurgias conservadoras ou quando apresentam fatores prognósticos adversos após cirurgia radical (tumor maior que cinco centímetros, ou que invade pele ou músculo; margens focalmente positivas, mulheres com igual ou menos de 35 anos de idade com mutação de BRCA1 e BRCA2 conhecidos; dissecação axilar inadequada; linfonodos com extravasamento capsular; linfonodos comprometidos) (NCCN *Guidelines for patients*TM, 2011).
- ✓ Seguimento: Consideramos seguimento incompleto para aqueles casos em que o acompanhamento foi inferior a 60 meses e o *status vital* não foi óbito; e seguimento completo para os casos em que o acompanhamento foi inferior a 60 meses e o *status vital* foi óbito.

Análise dos dados

A distribuição das variáveis do estudo foi descrita e as diferenças avaliadas pelo teste de χ^2 e, quando necessário, pelo teste exato de *Fisher*, considerando-se estatisticamente significativas aquelas com p-valor menor que 0,05. Foi analisada a sobrevida em cinco anos, considerando-se a data do diagnóstico histopatológico da doença como o início do tempo de sobrevida.

Foi considerado como falha os óbitos (data do óbito) em decorrência do câncer de mama ou em consequência do tratamento. Para fins de análise, os 32 casos de óbito por causa não relacionada ao câncer de mama, não foram considerados como falhas, e a data da censura foi a do óbito.

Foram censuradas, as pacientes que permaneceram vivas até a data final de seguimento (31/12/10) e aquelas com perda do seguimento, considerando-se, para análise, a data referente ao último acompanhamento registrado no prontuário médico.

Para analisar e calcular as probabilidades de sobrevida, de acordo com o método proposto por *Kaplan-Meier* (ARMITAGE e BERRY, 1987), com estimativas de curvas de sobrevida,

agrupou-se as pacientes segundo as variáveis selecionadas para o estudo. Para a comparação das funções de sobrevida para cada variável foi empregado teste de *Log-rank*.

Para a avaliação das variáveis mais relevantes foi ajustado o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, computando-se *hazard ratios* (HR) e correspondentes intervalos de confiança de 95% (KLEINBAUM, 1995). A seleção das variáveis foi efetuada, inicialmente, segundo significância obtida na comparação das curvas de sobrevida (nível de significância considerado: $p < 0,05$) e a relevância na literatura (ABREU e KOIFMAN, 2002).

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

Para a entrada e análise descritiva dos dados, utilizou-se do programa EPI INFO versão 3.5.3, 2011; e, para a análise de sobrevida, o programa STATA versão 7.0.

Considerações éticas

Cabe ressaltar que a realização do presente estudo foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora – Parecer nº. 042/ 2008.

5. RESULTADOS

Os resultados serão descritos conforme orientação abaixo:

5.1 Descrição das características clínicas, sociodemográficas, anatomopatológicas e relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento:

- ✓ Segundo a presença e ausência dos marcadores tumorais para definição dos subtipos, para toda a população.
- ✓ Segundo a presença dos marcadores tumorais, definindo subtipos de tumores da mama em quatro categorias: Luminal A, luminal B, superexpressão de HER2 e triplo negativo.
- ✓ Segundo a presença dos marcadores tumorais, definindo subtipos de tumores da mama em cinco categorias: Luminal A, luminal B-HER2 negativo, luminal B-HER2 positivo, superexpressão de HER2 e triplo negativo.

5.2 Análise de sobrevida (Kaplan-Meier) para as variáveis clínicas, sociodemográficas, anatomopatológicas e relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento:

- ✓ Segundo a presença e ausência dos marcadores tumorais para definição dos subtipos, para toda a população.
- ✓ Segundo a presença dos marcadores tumorais, definindo subtipos de tumores da mama em quatro categorias: Luminal A, luminal B, superexpressão de HER2 e triplo negativo.

5.3 Análise multivariada, computando os Hazard ratios (HR) bruto e ajustado que permaneceram no modelo final.

- ✓ Hazard ratios (HR) bruto e ajustado das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, para a população total.
- ✓ Hazard ratios (HR) bruto e ajustado das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, para a população com imunohistoquímica completa.

5.1 - Descrição das características clínicas, sociodemográficas, anatomopatológicas e relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento:

- ✓ Segundo a presença e ausência dos marcadores tumorais para definição dos subtipos, para toda a população:

Foram identificadas 563 pacientes com câncer de mama, recrutadas nos anos de 2003 (n=172 – 30,6%), 2004 (n=188 – 33,4%) e 2005 (n=203 – 36,1%). A população total ficou distribuída entre os casos que apresentavam marcadores imunohistoquímicos (IMHQ) (n=456, 81,0%) e entre aqueles em que a imunohistoquímica encontrava-se ausente ou ignorada no prontuário (n=107, 19,0%). Na tabela 5.1 é apresentada a distribuição das principais características clínicas e sociodemográficas do estudo.

Foram verificados 308 pacientes (54,7%) residentes em Juiz de Fora. A idade média ao diagnóstico foi de 58,1 anos (amplitude 26 a 91 anos), com mediana de 58,0 anos, sendo a maioria das pacientes da cor da pele branca (81,1%). A faixa etária predominante, com 25,4% do total de casos, foi entre 60-69 anos, seguida daquela entre 40-49 anos de idade. Não foram evidenciadas diferenças significativas na distribuição etária entre a população com presença ou não dos marcadores tumorais. Para as mulheres na faixa etária entre 50-59 anos de idade foram verificados maiores percentuais de pacientes com a presença de marcador imunohistoquímico (22,4%), em comparação com as mulheres que não possuíam tal perfil (16,8%). Destaca-se que para essa faixa etária, identificou-se 52,5% das pacientes com plano privado de assistência a saúde.

As mulheres com painel imunohistoquímico apresentavam escolaridade mais alta (18,2%), quando comparadas ao grupo de pacientes que não esboçavam os marcadores (9,3%).

Tabela 5.1 - Distribuição das características clínicas e sociodemográficas de acordo com a presença ou ausência de marcadores tumorais.

Características	Total de casos e %	Marcadores Presentes	Marcadores Ausentes	p-valor
Total de casos e %	563 100%	456 81%	107 19%	

Cor da pele*				0,6
Branca		432	346	86
	Linha%	100	80,1	19,9
	Col%	81,1	80,7	82,7
Não branca		101	83	18
	Linha%	100	82,2	17,8
	Col%	18,9	19,3	17,3
Idade ao diagnóstico[#]				0,7
< 40		41	33	8
	Linha%	100	80,5	19,5
	Col%	7,3	7,2	7,5
40-49		138	113	25
	Linha%	100	81,9	18,1
	Col%	24,5	24,8	23,4
50-59		120	102	18
	Linha%	100	85,0	15,0
	Col%	21,3	22,4	16,8
60-69		143	113	30
	Linha%	100	79,0	21,0
	Col%	25,4	24,8	28,0
≥ 70		121	95	26
	Linha%	100	78,5	21,5
	Col%	21,5	20,8	24,3
Status menopausal				0,5
Pós-menopausa		376	302	74
	Linha%	100	80,3	19,7
	Col%	66,8	66,2	69,2
Pré-menopausa		187	154	33
	Linha%	100	82,4	17,6
	Col%	33,2	33,8	30,8
Escolaridade				0,06
Baixa escolaridade		200	163	37
	Linha%	100	81,5	18,5
	Col%	35,5	35,7	34,6
Média escolaridade		192	153	39
	Linha%	100	79,7	20,3
	Col%	34,1	33,6	36,4
Alta escolaridade		93	83	10
	Linha%	100	89,2	10,8
	Col%	16,5	18,2	9,3
Ignorada		78	57	21
	Linha%	100	73,1	26,9
	Col%	13,9	12,5	19,6
Estado civil				0,4
Solteira		92	80	12
	Linha%	100	87,0	13,0
	Col%	17,3	18,3	12,4

Casada/União estável		282	231	51	
	Linha%	100	81,9	18,1	
	Col%	52,9	53,0	52,6	
Separada		33	26	7	
	Linha%	100	78,8	21,2	
	Col%	6,2	6,0	7,2	
Viúva		126	99	27	
	Linha%	100	78,6	21,4	
	Col%	23,6	22,7	27,8	
História familiar de câncer de mama					0,09
Ausente		372	307	65	
	Linha%	100	82,5	17,5	
	Col%	66,7	67,8	61,9	
Presente		145	118	27	
	Linha%	100	81,4	18,6	
	Col%	26,0	26,0	25,7	
Ignorada		41	28	13	
	Linha%	100	68,3	31,7	
	Col%	7,3	6,2	12,4	
Município de referência					0,4
Juiz de Fora		308	253	55	
	Linha%	100	82,1	17,9	
	Col%	54,7	55,5	51,4	
Outras cidades		255	203	52	
	Linha%	100	79,6	20,4	
	Col%	45,3	44,5	48,6	
Plano privado de saúde					0,1
Não		288	223	65	
	Linha%	100	77,4	22,6	
	Col%	51,3	49,1	60,7	
Sim		273	231	42	
	Linha%	100	84,6	15,4	
	Col%	48,7	50,9	39,3	

*IC95%: Intervalo de confiança de 95%; **Teste de χ^2 para cada variável; #Teste de Fisher.
O total (n) de cada variável pode diferir devido à ocorrência de dados ignorados.

Nas mulheres pós-menopausadas, foram observados maiores percentuais de doença nos estádios I e II (59,9%), enquanto aquelas na pré-menopausa, os estádios II e III foram mais predominantes (67,9%).

Quanto à presença de história familiar de câncer de mama, não identificamos diferenças na distribuição desta variável, mesmo quando relacionada à idade, cor da pele, tamanho de tumor, comprometimento linfonodal e estadiamento clínico.

As pacientes apresentaram distribuição uniforme no que se refere ao estado civil, categorizado em casada/ união estável, separada/ viúva e solteira, quando relacionadas ao agravamento da doença, tanto inicial, quanto intermediária ou avançada.

Observamos, para essa população de estudo, uma disposição semelhante entre possuir ou não plano de saúde, $n=288$ (51,3%) e $n=273$ (48,7%), respectivamente. A tabela 5.2 apresenta a distribuição das principais características anatomopatológicas da população estudada.

Foi verificado comprometimento linfonodal em 224 casos (41,2%) e tumores maiores que dois centímetros em 309 casos (58,1%). A média de linfonodos isolados foi de 15,46 (amplitude: 01 a 56). A média de linfonodos comprometidos, para as pacientes que tiveram a axila abordada cirurgicamente, por esvaziamento axilar e/ou pesquisa de linfonodo sentinela, foi de 6,11, não havendo diferenças significativas nessa distribuição quando consideradas a presença de marcadores tumorais.

Entre as paciente que não esboçavam perfil imunohistoquímico verificou-se maior frequência de tumores igual ou maior que dois centímetros (64,1%) em comparação com aquelas que apresentavam marcadores (56,8%). Entre os tumores com mais de 2,0 cm, foi identificado maior frequência nas pacientes com até 49 anos (37,2%), enquanto que para as mulheres que apresentavam tumores $\leq 2,0$ cm foi verificado maior distribuição entre a faixa etária de 50 a 69 anos (54,2%).

Para as mulheres que não apresentavam marcadores imunohistoquímicos, considerando a gravidade da doença, observamos uma distribuição crescente na medida em que o agravo da doença se tornava mais evidente (doença inicial: 29,2%; intermediária: 31,1%; e avançada: 39,6%).

No momento do diagnóstico, os estádios clinicopatológicos II e III foram os predominantes (62%). Constatou-se diferença significativa desta variável segundo a presença dos marcadores tumorais. Entre as pacientes que não apresentavam marcadores 17,9% eram estágio IV, e para aquelas que exibiam o perfil imunohistoquímico apenas 4,0% encontravam-se no referido estágio.

Verificou-se o maior percentual de comprometimento das margens cirúrgicas (28%), para os casos em que não apresentavam marcadores conhecidos. A presença de invasão neurovascular foi identificada em torno de 15% dos tumores da mama das pacientes que não apresentavam perfil IMHQ.

Para todos os casos, com a presença ou ausência dos marcadores, foi identificado envolvimento de margens em 21% das pacientes com tumores menores que 2,0 cm e em 17,6% com tumores maiores que 2,0 cm. A invasão neurovascular, quando presente, esteve associada mais frequentemente nos tumores com mais de 2,0 cm (17,5%), do que com lesões menores que 2,0 cm (10,8%). O componente intraductal esteve distribuído de forma mais uniforme e com percentuais mais elevados (≤ 2 cm: 41,7% e >2 cm: 37,9%).

Tabela 5.2 - Distribuição das características anatomopatológicas de acordo com a presença ou ausência de marcadores tumorais

Características	Total de casos e %	Marcadores Presentes	Marcadores Ausentes	p-valor
Total de casos e %	563 100%	456 81%	107 19%	
Tamanho do tumor				0,1
$\leq 2,0$ cm	223	190	33	
Linha%	100	85,2	14,8	
Col%	41,9	43,2	35,9	
$> 2,0$ cm	309	250	59	
Linha%	100	80,9	19,1	
Col%	58,1	56,8	64,1	
Linfonodos				0,1
Negativos	320	253	67	
Linha%	100	79,1	20,9	
Col%	58,8	57,5	64,4	
Positivos	224	187	37	
Linha%	100	83,5	16,5	
Col%	41,2	42,5	35,6	
Grau da doença				0,1
Doença inicial	176	145	31	
Linha%	100	82,4	17,6	
Col%	31,4	31,9	29,2	
Doença intermediária	206	173	33	
Linha%	100	84,0	16,0	
Col%	36,7	38,0	31,1	
Doença avançada	179	137	42	
Linha%	100	76,5	23,5	
Col%	31,9	30,1	39,6	
Estadiamento patológico				$<0,0001$
<i>In situ</i>	44	30	14	
Linha%	100	68,2	31,8	
Col%	7,8	6,6	13,2	
I	132	115	17	
Linha%	100	87,1	12,9	

	Col%	23,5	25,3	16,0	
II		206	173	33	
	Linha%	100	84,0	16,0	
	Col%	36,7	38,0	31,1	
III		142	119	23	
	Linha%	100	83,8	16,2	
	Col%	25,3	26,2	21,7	
IV		37	18	19	
	Linha%	100	48,6	51,4	
	Col%	6,6	4,0	17,9	
Margens cirúrgicas					0,02
Livres		427	360	67	
	Linha%	100	84,3	15,7	
	Col%	80,4	82,2	72,0	
Comprometidas		104	78	26	
	Linha%	100	75,0	25,0	
	Col%	19,6	17,8	28,0	
Número de linfonodos comprometidos					0,5
0		321	254	67	
	Linha%	100	79,1	20,9	
	Col%	59,0	57,7	64,4	
1 – 3		100	86	14	
	Linha%	100	86,0	14,0	
	Col%	18,4	19,5	13,5	
4 – 9		76	62	14	
	Linha%	100	81,6	18,4	
	Col%	14,0	14,1	13,5	
≥ 10		47	38	9	
	Linha%	100	80,9	19,1	
	Col%	8,6	8,6	8,7	
Invasão neurovascular					0,8
Ausente		483	392	91	
	Linha%	100	81,2	18,8	
	Col%	85,8	86,0	85,0	
Presente		80	64	16	
	Linha%	100	80,0	20,0	
	Col%	14,2	14,0	15,0	
Componente intraductal					0,7
Ausente		344	277	67	
	Linha%	100	80,5	19,5	
	Col%	61,1	60,7	62,6	
Presente		219	179	40	
	Linha%	100	81,7	18,3	
	Col%	38,9	39,3	37,4	

*IC95%: Intervalo de confiança de 95%; **Teste de χ^2 para cada variável; #Teste de Fisher.
O total (n) de cada variável pode diferir devido à ocorrência de dados ignorados.

Na tabela 5.3 é apresentada a distribuição das características relacionadas à utilização dos serviços de saúde e ao tratamento.

O critério diagnóstico empregado foi o exame histopatológico, realizado em 100% dos casos. A maioria dos casos (84,0%) obteve seu diagnóstico histopatológico efetuado em até quatro semanas. Os subtipos mais frequentes, para os casos diagnosticados com mais de quatro semanas, foram luminais A (45,6%), sem perfil imunohistoquímico (21,1%) e triplos negativos (20,0%).

Quanto ao subtipo histológico, na sua grande maioria, a histologia predominante foi o carcinoma ductal infiltrante (72,3%), seguido pelo lobular infiltrante (11,7%) e outras variantes (7,8%). Foram evidenciados 44 casos (7,8%) de tumores ductal e lobular *in situ*.

O tempo entre o diagnóstico e a primeira intervenção (cirurgia, quimioterapia, hormonioterapia ou radioterapia) foi menor ou igual a quatro semanas para 489 pacientes (86,9%). Quando a primeira abordagem terapêutica foi realizada após quatro semanas, verificaram-se percentuais mais elevados de pacientes que receberam assistência através do serviço público (66,2%), se comparadas com as mulheres que foram assistidas pelo setor privado de saúde (33,8%).

Quanto à abordagem cirúrgica, 288 mulheres (53,0%) foram submetidas a cirurgias conservadoras (quadrantectomias) e 255 (47,0%) a mastectomias. Houve percentuais mais elevados de cirurgias radicais em tumores maiores que 2,0 cm (76,2%) e quando haviam linfonodos comprometidos (60,0%). Na ausência de linfonodo positivo, a cirurgia conservadora foi realizada em 73,2% dos casos. Quanto aos subtipos, foram verificados percentuais maiores de cirurgias radicais, entre os luminais A (46,7%), triplo negativo (21,6%) e com perfil desconhecido (18,8%).

Identificou-se, entre os pacientes sem perfil imunohistoquímico, maior percentual de casos atendidos no serviço público de saúde (61,7%) do que no setor de saúde privado (38,3%).

Tabela 5.3 - Distribuição das características relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento, de acordo com a presença ou ausência de marcadores tumorais.

Características	Total de casos e %	Marcadores Presentes	Marcadores Ausentes	p-valor
-----------------	--------------------	----------------------	---------------------	---------

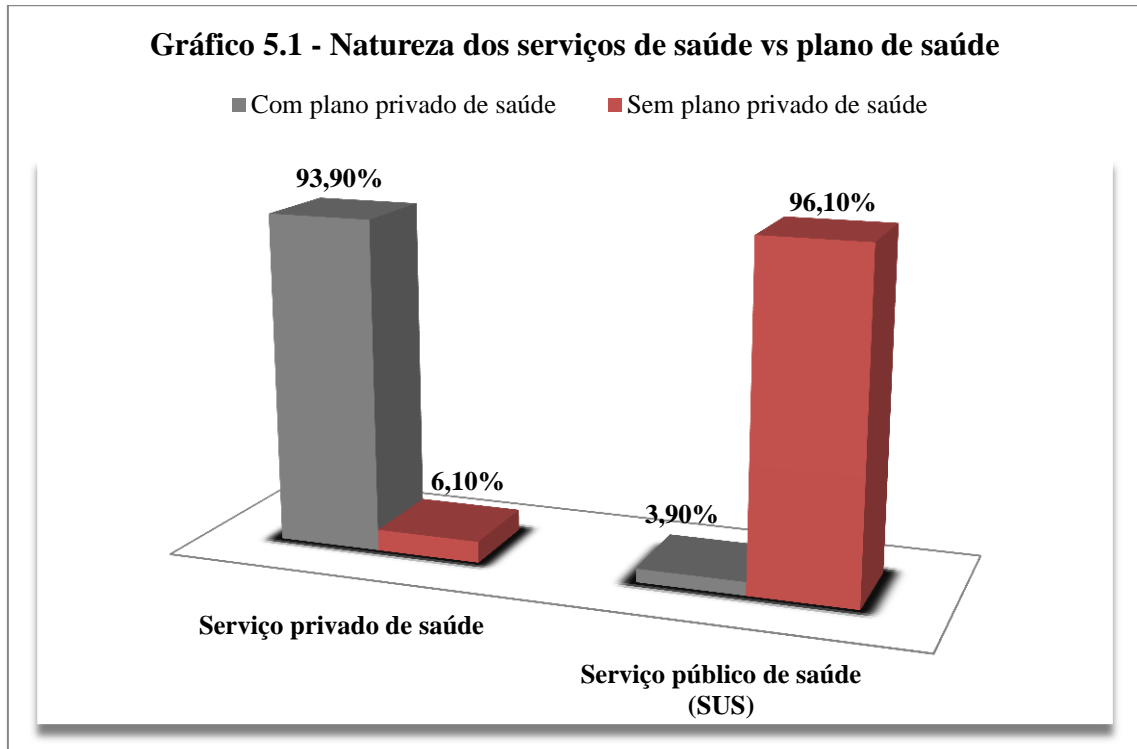
Total de casos e %		563	456	107	
		100%	81%	19%	
Serviço de saúde					0,008
Privado		280	239	41	
	Linha%	100	85,4	14,6	
	Col%	49,7	52,4	38,3	
Público		283	217	66	
	Linha%	100	76,7	23,3	
	Col%	50,3	47,6	61,7	
Tempo entre diagnóstico e cirurgia					0,5
≤ 4 semanas		472	385	87	
	Linha%	100	81,6	18,4	
	Col%	84,0	84,4	82,1	
> 4 semanas		90	71	19	
	Linha%	100	78,9	21,1	
	Col%	16,0	15,6	17,9	
Tempo entre diagnóstico e 1ª intervenção					0,5
≤ 4 semanas		489	398	91	
	Linha%	100	81,4	18,6	
	Col%	86,9	87,3	85,0	
> 4 semanas		74	58	16	
	Linha%	100	78,4	21,6	
	Col%	13,1	12,7	15,0	
Número de linfonodos isolados[#]					0,001
0		98	66	32	
	Linha%	100	67,3	32,7	
	Col%	17,4	14,5	29,9	
1 – 3		52	47	5	
	Linha%	100	90,4	9,6	
	Col%	9,2	10,3	4,7	
4 – 9		64	54	10	
	Linha%	100	84,4	15,6	
	Col%	11,4	11,8	9,3	
≥ 10		349	289	60	
	Linha%	100	82,8	17,2	
	Col%	62,0	63,4	56,1	
Tratamento Sistêmico (Quimioterapia/Hormonioterapia)					0,00002
Não uso		38	23	15	
	Linha%	100	60,5	39,5	
	Col%	7,4	5,3	18,5	
Uso		479	413	66	
	Linha%	100	86,2	13,8	
	Col%	92,6	94,7	81,5	

Quimioterapia				0,00006
Não uso		230	168	62
	Linha%	100	73,0	27
	Col%	40,9	36,8	57,9
Uso		333	288	45
	Linha%	100	86,5	13,5
	Col%	59,1	63,2	42,1
Hormonioterapia				0,00003
Não uso		207	149	58
	Linha%	100	72,0	28,0
	Col%	36,8	32,7	54,2
Uso		356	307	49
	Linha%	100	86,2	13,8
	Col%	63,2	67,3	45,8
Cirurgia				0,5
Conservadora		288	240	48
	Linha%	100	83,3	16,7
	Col%	53,0	53,7	50,0
Radical		255	207	48
	Linha%	100	81,2	18,8
	Col%	47,0	46,3	50,0
Radioterapia				0,6
Não uso		100	83	17
	Linha%	100	83,0	17,0
	Col%	19,4	19,1	21,0
Uso		415	351	64
	Linha%	100	84,6	15,4
	Col%	80,6	80,9	79,0

*IC95%: Intervalo de confiança de 95%; **Teste de χ^2 para cada variável; #Teste de Fisher.
O total (n) de cada variável pode diferir devido à ocorrência de dados ignorados.

Entre as pacientes que foram atendidas através da assistência privada de saúde, 93,9% também possuíam plano de saúde, enquanto aquelas que foram assistidas pelo serviço público, 96,1% não usufruíam de qualquer tipo de plano de saúde privado, sendo os dados apresentados no gráfico 5.1.

Gráfico 5.1: Distribuição da população relacionada ao serviço de assistência de saúde e a presença de plano privado de saúde.



Com relação a utilização do tratamento complementar, 479 pacientes (92,6%) receberam algum tipo de tratamento sistêmico (quimioterapia ou hormonioterapia), 333 (59,1%) receberam quimioterapia, 356 (63,2%) utilizaram tratamento hormonal e 415 (80,6%) teve indicação para a realização do tratamento radioterápico.

Para as pacientes que receberam tratamento quimioterápico, os regimes contendo antracíclinas foram utilizados em 58,9%, quando os tumores apresentavam mais do que 2,0 cm e, em 61,9% na presença de linfonodos positivos. Verificou-se, para as pacientes com axilas maciçamente positivas (≥ 10 linfonodos), o maior percentual de uso de regimes que continham taxanos (34,9%). Apenas 13 pacientes (2,4%) receberam tratamento neoadjuvante isolado, enquanto 26 mulheres (4,9%) foram submetidas à terapêutica neoadjuvante seguida pela adjuvância, após o tratamento cirúrgico.

Para as pacientes com tumores $\leq 2,0$ cm e axilas negativas, a hormonioterapia foi utilizada em 47,9% e 46,2%, respectivamente.

O tratamento radioterápico foi indicado para as pacientes que apresentavam tumores $\leq 2,0$ cm em 85,1% dos casos e tumores $> 2,0$ cm em 78,0%. Na presença de comprometimento linfonodal, este tratamento foi utilizado em 81,4% das pacientes que apresentavam envolvimento de 1-3 linfonodos, 91,5% entre 4-9 e 90,7% para 10 ou mais linfonodos positivos.

Ao diagnóstico, foram verificados 39 pacientes (6,9%) com doença metastática, sendo determinados os sítios mais frequentes: ósseo: 51,28%; hepático: 23,07%; e pulmonar: 12,82%. Durante o curso da doença foram identificados mais 113 casos de doença com disseminação metastática (20,1%) e 28 casos com recidiva locorregional (5,0%).

- ✓ Segundo a presença dos marcadores tumorais, definindo subtipos de tumores da mama em quatro categorias: Luminal A, luminal B, superexpressão de HER2 e triplo negativo.

Optou-se, nesta parte, por trabalhar com quatro subtipos, apresentados na tabela 5.4, sendo definido como subtipo luminal B, aquele que apresentava também amplificação de HER2 (luminal B-HER2 positivo). As 456 pacientes, que apresentavam marcadores para definição do fenótipo, de acordo com a IMHQ, foram classificadas nos seguintes subgrupos: luminal A: 64,7% (n=295); luminal B: 7,9% (n=36); superexpressão de HER2: 7,0% (n=32); e triplo negativo: 20,4% (n=93). No gráfico 5.2. é apresentada a distribuição da população segundo marcadores imunohistoquímicos e na tabela 5.4. a distribuição dos casos de câncer de mama segundo os critérios adotados.

Gráfico 5.2 - Distribuição da população com marcadores imunohistoquímicos.

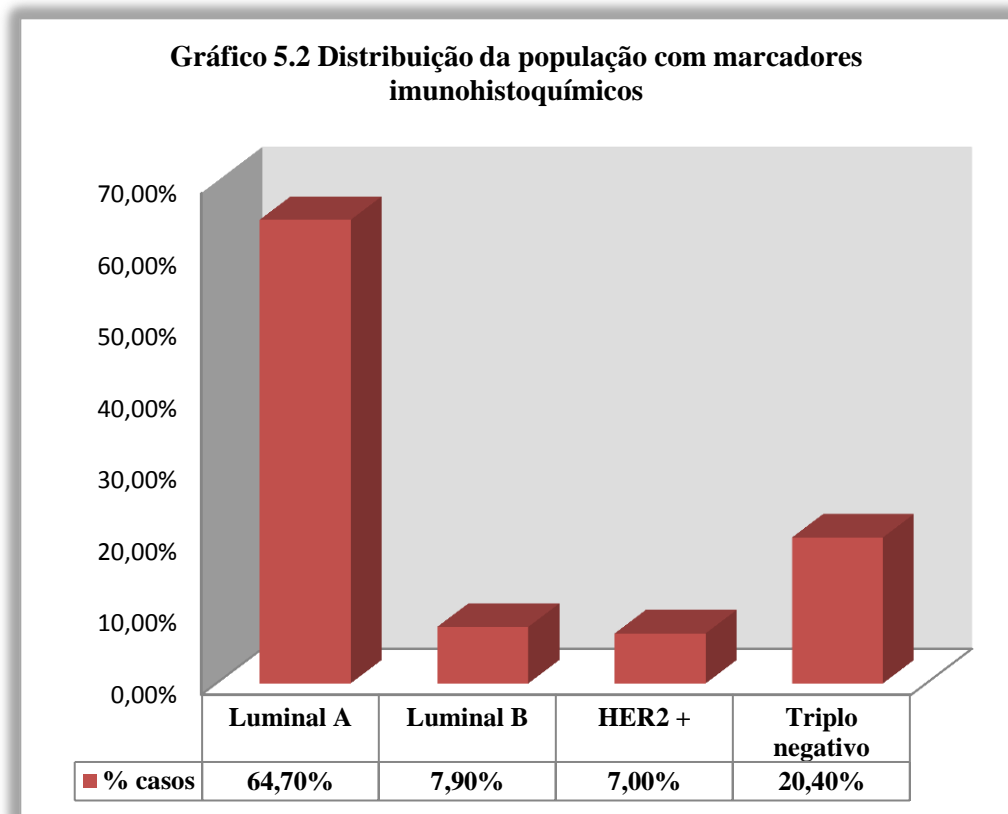


Tabela 5.4 – Distribuição dos casos de câncer de mama classificados segundo os critérios imunohistoquímicos adotados para a definição dos subtipos.

Resultados	RE	RP	HER2		
Subtipos	Células reativas > 1%	Células reativas > 1%	Herceptest 3+ ou 2+ e FISH amplificado > 2,2	Casos	%
Luminal A	Positivo	Positivo	Negativo	295	64,7
Luminal B	Positivo	Positivo	Positivo	36	7,9
Superexpressão de HER2	Negativo	Negativo	Positivo	32	7,0
Triplo negativo	Negativo	Negativo	Negativo	93	20,4
Total				456	100

#Critérios adaptados: CAREY *et al*, 2006; BAUER *et al*, 2007; YANG *et al*, 2010; ANDERS *et al*, 2011; Abreviações: RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; HER2: Receptor do fator de crescimento epidérmico;

A idade média ao diagnóstico foi de 57,71 anos (amplitude 27 a 91 anos), com mediana de 58 anos, sendo a maioria das pacientes (n=346 – 80,7%) da cor da pele branca e na pós-menopausa (n=302 – 66,2%). No subgrupo de tumores triplos negativos, verificou-se maior frequência de pacientes com a cor da pele não branca (31,1%), quando comparados aos outros subgrupos. A cor da pele branca esteve envolvida, em grande parte, com mulheres que apresentavam tumores classificados como luminais A (66,8%).

Para as pacientes que apresentavam o *status* civil de viúva, verificaram-se percentuais elevados da doença no subgrupo triplo negativo (33,0%).

Com relação as características relacionadas aos serviços de saúde, pode ser verificado que 239 mulheres (52,4%) receberam assistência de saúde privada e 217 pacientes (47,6%) foram assistidas através da previdência pública de saúde. Observou-se, ainda, que 231 pacientes (50,9%) apresentavam plano privado de assistência. Entre as pacientes que apresentavam plano de saúde, apenas 3,9% usaram o serviço público para tratamento oncológico específico.

Na tabela 5.5 é apresentada a distribuição das características clínicas e sociodemográficas, segundo subtipos de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica.

Tabela 5.5 - Distribuição das características clínicas e sociodemográficas segundo subtipos de câncer da mama classificados pela imunohistoquímica.

Características	Luminal A	Luminal B	HER 2 +	Triplo negativo	Total de casos e %	p- valor
Total de casos e %	295 64,7%	36 7,9%	32 7,0%	93 20,4%	456 100%	
Cor da pele*						0,007
Branca	231	30	23	62	346	
Linha%	66,8	8,7	6,6	17,9	100	
Col%	84,9	83,3	74,2	68,9	80,7	
Não branca	41	6	8	28	83	
Linha%	49,4	7,2	9,6	33,7	100	
Col%	15,1	16,7	25,8	31,1	19,3	
Idade ao diagnóstico[#]						0,1
< 40	21	7	2	3	33	
Linha%	63,6	21,2	6,1	9,1	100	
Col%	7,1	19,4	6,3	3,2	7,2	
40-49	65	10	10	28	113	
Linha%	57,5	8,8	8,8	24,8	100	
Col%	22,0	27,8	31,3	30,1	24,8	
50-59	67	4	8	23	102	
Linha%	65,7	3,9	7,8	22,5	100	
Col%	22,7	11,1	25,0	24,7	22,4	
60-69	78	8	5	22	113	
Linha%	69,0	7,1	4,4	19,5	100	
Col%	26,4	22,2	15,6	23,7	24,8	
≥ 70	64	7	7	17	95	
Linha%	67,4	7,4	7,4	17,9	100	
Col%	21,7	19,4	21,9	18,3	20,8	
Status menopausal						0,06
Pós-menopausa	207	18	20	57	302	
Linha%	68,5	6,0	6,6	18,9	100	
Col%	70,2	50,0	62,5	61,3	66,2	
Pré-menopausa	88	18	12	36	154	
Linha%	57,1	11,7	7,8	23,4	100	
Col%	29,8	50,0	37,5	38,7	33,8	
Escolaridade[#]						0,1
Baixa escolaridade	106	10	10	37	163	
Linha%	65,0	6,1	6,1	22,7	100	
Col%	35,9	27,8	31,3	39,8	35,7	
Média escolaridade	89	13	15	36	153	
Linha%	58,2	8,5	9,8	23,5	100	
Col%	30,2	36,1	46,9	38,7	33,6	
Alta escolaridade	65	6	3	9	83	
Linha%	78,3	7,2	3,6	10,8	100	
Col%	22,0	16,7	9,4	9,7	18,2	
Ignorada	35	7	4	11	57	
Linha%	61,4	12,3	7,0	19,3	100	
Col%	11,9	19,4	12,5	11,8	12,5	

Estado civil[#]						0,001
Solteira		57	7	4	12	80
	Linha%	71,3	8,8	5,0	15,0	100
	Col%	20,1	20,0	13,3	13,6	18,3
Casada/União estável		152	22	15	42	231
	Linha%	65,8	9,5	6,5	18,2	100
	Col%	53,7	62,9	50,0	47,7	53,0
Separada		12	2	7	5	26
	Linha%	46,2	7,7	26,9	19,2	100
	Col%	4,2	5,7	23,3	5,7	6,0
Viúva		62	4	4	29	99
	Linha%	62,6	4,0	4,0	29,3	100
	Col%	21,9	11,4	13,3	33,0	22,7
História familiar de câncer de mama						0,6
Ausente		195	25	22	65	307
	Linha%	63,5	8,1	7,2	21,2	100
	Col%	70,1	73,5	78,6	76,5	72,2
Presente		83	9	6	20	118
	Linha%	70,3	7,6	5,1	16,9	100
	Col%	29,9	26,5	21,4	23,5	27,8
Município de referência						0,9
Juiz de Fora		165	20	19	49	253
	Linha%	65,2	7,9	7,5	19,4	100
	Col%	55,9	55,6	59,4	52,7	55,5
Outras cidades		130	16	13	44	203
	Linha%	64,0	7,9	6,4	21,7	100
	Col%	44,1	44,4	40,6	47,3	44,5
Plano privado de saúde						0,1
Não		143	19	10	51	223
	Linha%	64,1	8,5	4,5	22,9	100
	Col%	48,8	52,8	31,3	54,8	49,1
Sim		150	17	22	42	231
	Linha%	64,9	7,4	9,5	18,2	100
	Col%	51,2	47,2	68,8	45,2	50,9

*IC95%: Intervalo de confiança de 95%; **Teste de χ^2 para cada variável; [#]Teste de Fisher.

O total (n) de cada variável pode diferir devido à ocorrência de dados ignorados.

Na tabela 5.6 é apresentada a distribuição das características relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento, segundo subtipos de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica. O tipo histológico predominante foi o ductal infiltrante (73,8%), seguido pelo lobular infiltrante (12,1%), sendo 6,6% dos casos representados por carcinoma *in situ*.

Foram evidenciadas 250 pacientes (56,8%) com tumores maiores que 2,0 cm. Dentre as mulheres com tumor > 2,0 cm, 56,9% também apresentavam comprometimento linfonodal, e 11,6% com envolvimento de 10 ou mais linfonodos.

O luminal A foi o subtipo que apresentou, proporcionalmente, um maior número de pacientes com doença inicial quando comparado aos demais subtipos. A doença metastática ao diagnóstico foi evidenciada em 18 mulheres (4,0%), algumas com mais de um sítio metastático envolvido, sendo os mais frequentes: ósseo (72,2%), hepático e pulmonar (22,2%). A metástase óssea foi a mais frequente em todos os subgrupos.

Tabela 5.6 – Distribuição das características anatomopatológicas segundo subtipos de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica

Características	Luminal A	Luminal B	HER2	Triplo negativo	Total de casos e %	p-valor
Total de casos e %	295 64,7%	36 7,9%	32 7,0%	93 20,4%	456 100%	
Tamanho do tumor						0,001
≤ 2,0cm	143	9	7	31	190	
Linha%	75,3	4,7	3,7	16,3	100	
Col%	50,0	26,5	25,0	33,7	43,2	
> 2,0cm	143	25	21	61	250	
Linha%	57,2	10,0	8,4	24,4	100	
Col%	50,0	73,5	75,0	66,3	56,8	
Linfonodos						0,1
Negativos	174	14	17	48	253	
Linha%	68,8	5,5	6,7	19,0	100	
Col%	60,8	41,2	54,8	53,9	57,5	
Positivos	112	20	14	41	187	
Linha%	59,9	10,7	7,5	21,9	100	
Col%	39,2	58,8	45,2	46,1	42,5	
Grau da doença						0,06
Doença inicial	108	8	8	21	145	
Linha%	74,5	5,5	5,5	14,5	100	
Col%	36,6	22,2	25,0	22,8	31,9	
Doença intermediária	112	14	11	36	173	
Linha%	64,7	8,1	6,4	20,8	100	
Col%	38,0	38,9	34,4	39,1	38,0	
Doença avançada	75	14	13	35	137	
Linha%	54,7	10,2	9,5	25,5	100	
Col%	25,4	38,9	40,6	38,0	30,1	
Estadiamento patológico[#]						0,07

<i>In situ</i>		21	3	4	2	30	
	Linha%	70,0	10,0	13,3	6,7	100	
	Col%	7,1	8,3	12,5	2,2	6,6	
I		87	5	4	19	115	
	Linha%	75,7	4,3	3,5	16,5	100	
	Col%	29,5	13,9	12,5	20,7	25,3	
II		112	14	11	36	173	
	Linha%	64,7	8,1	6,4	20,8	100	
	Col%	38,0	38,9	34,4	39,1	38,0	
III		63	13	11	32	119	
	Linha%	52,9	10,9	9,2	26,9	100	
	Col%	21,4	36,1	34,4	34,8	26,2	
IV		12	1	2	3	18	
	Linha%	66,7	5,6	11,1	16,7	100	
	Col%	4,1	2,8	6,3	3,3	4,0	
Margens cirúrgicas							0,3
Livres		236	26	23	75	360	
	Linha%	65,6	7,2	6,4	20,8	100	
	Col%	83,4	74,3	74,2	84,3	82,2	
Comprometidas		47	9	8	14	78	
	Linha%	60,3	11,5	10,3	17,9	100	
	Col%	16,6	25,7	25,8	15,7	17,8	
Número de linfonodos comprometidos[#]							0,1
0		175	14	17	48	254	
	Linha%	68,9	5,5	6,7	18,9	100	
	Col%	61,2	41,2	54,8	53,9	57,7	
1 – 3		58	9	4	15	86	
	Linha%	67,4	10,5	4,7	17,4	100	
	Col%	20,3	26,5	12,9	16,9	19,5	
4 – 9		29	7	8	18	62	
	Linha%	46,8	11,3	12,9	29,0	100	
	Col%	10,1	20,6	25,8	20,2	14,1	
≥ 10		24	4	2	8	38	
	Linha%	63,2	10,5	5,3	21,1	100	
	Col%	8,4	11,8	6,5	9,0	8,6	
Invasão neurovascular[#]							0,9
Ausente		253	32	27	80	392	
	Linha%	64,5	8,2	6,9	20,4	100	
	Col%	85,8	88,9	84,4	86,0	86,0	
Presente		42	4	5	13	64	
	Linha%	65,6	6,3	7,8	20,3	100	
	Col%	14,2	11,1	15,6	14,0	14,0	
Componente intraductal							0,2
Ausente		179	17	19	62	277	

	Linha%	64,6	6,1	6,9	22,4	100
	Col%	60,7	47,2	59,4	66,7	60,7
Presente	Linha%	116	19	13	31	179
	Col%	64,8	10,6	7,3	17,3	100
	Col%	39,3	52,8	40,6	33,3	39,3

*IC95%: Intervalo de confiança de 95%; **Teste de χ^2 para cada variável; #Teste de Fisher.
O total (n) de cada variável pode diferir devido à ocorrência de dados ignorados.

Na tabela 5.7 é apresentada a distribuição das características relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento, segundo subtipos de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica. A maioria das pacientes apresentou o tempo entre o diagnóstico e a cirurgia menor do que quatro semanas (84,4%), entretanto para os casos em que este tempo foi maior do que quatro semanas, 69,0% das pacientes foram assistidas pelo serviço público. Quando o tempo entre o diagnóstico e a primeira intervenção foi maior do que quatro semanas, também foram verificados maiores percentuais de pacientes (65,5%) assistidos através da rede pública de saúde.

Apenas 23 pacientes não fizeram uso de tratamento sistêmico, apresentando histologias referentes ao ductal invasivo (56,5%), *in situ* (26,1%), lobular invasivo (8,7%) e outras histologias (8,7%).

A grande maioria (94,4%) recebeu quimioterapia ou hormonioterapia. Foi identificado uso maciço de hormonioterapia nos subtipos luminal A e B, respectivamente 92,2% e 91,7%, enquanto que, para os tumores com superexpressão de HER2 e triplo negativo, a quimioterapia foi a modalidade de tratamento mais utilizada, com 75,0% e 78,5%, respectivamente.

As pacientes com subtipo luminal B também recebeu tratamento quimioterápico (72,2%), muito provavelmente devido ao seu componente relativo a amplificação do HER2. Quando somados os subtipos que expressaram a amplificação do receptor de crescimento epidérmico HER2 (luminal B-HER2 positivo e superexpressão de HER2), identificamos 68 casos, entretanto somente 8 pacientes receberam Herceptin® (trastuzumab), que seria a melhor indicação adjuvante para esses subgrupos. Todas as pacientes, que receberam Herceptin®, tiveram sua indicação na doença metastática (três indicações na 2ª linha de tratamento, três na 3ª linha e dois na 4ª linha de tratamento).

O uso de radioterapia foi indicado para 80,9% das pacientes. A cirurgia radical foi indicada para 207 pacientes e a cirurgia conservadora para 240.

Tabela 5.7 - Distribuição das características relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento, segundo subtipos de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica.

Características	Luminal A	Luminal B	HER 2	Triplo negativo	Total de casos e %	p-valor
Total de casos e %	295 64,7%	36 7,9%	32 7,0%	93 20,4%	456 100%	
Serviço de saúde						0,1
Privado	158	17	22	42	239	
Linha%	66,1	7,1	9,2	17,6	100	
Col%	53,6	47,2	68,8	45,2	52,4	
Público	137	19	10	51	217	
Linha%	63,1	8,8	4,6	23,5	100	
Col%	46,4	52,8	31,3	54,8	47,6	
Tempo entre diagnóstico e cirurgia[#]						0,04
≤ 4 semanas	254	26	30	75	385	
Linha%	66,0	6,8	7,8	19,5	100	
Col%	86,1	72,2	93,8	80,6	84,4	
> 4 semanas	41	10	2	18	71	
Linha%	57,7	14,1	2,8	25,4	100	
Col%	13,9	27,8	6,3	19,4	15,6	
Tempo entre diagnóstico e 1ª intervenção[#]						0,2
≤ 4 semanas	259	28	30	81	398	
Linha%	65,1	7,0	7,5	20,4	100	
Col%	87,8	77,8	93,8	87,1	87,3	
> 4 semanas	36	8	2	12	58	
Linha%	62,1	13,8	3,4	20,7	100	
Col%	12,2	22,2	6,3	12,9	12,7	
Número de linfonodos isolados[#]						0,3
0	46	5	7	8	66	
Linha%	69,7	7,6	10,6	12,1	100	
Col%	15,6	13,9	21,9	8,6	14,5	
1 – 3	34	1	1	11	47	
Linha%	72,3	2,1	2,1	23,4	100	
Col%	11,5	2,8	3,1	11,8	10,3	
4 – 9	34	3	3	14	54	
Linha%	63,0	5,6	5,6	25,9	100	
Col%	11,5	8,3	9,4	15,1	11,8	
≥ 10	181	27	21	60	289	

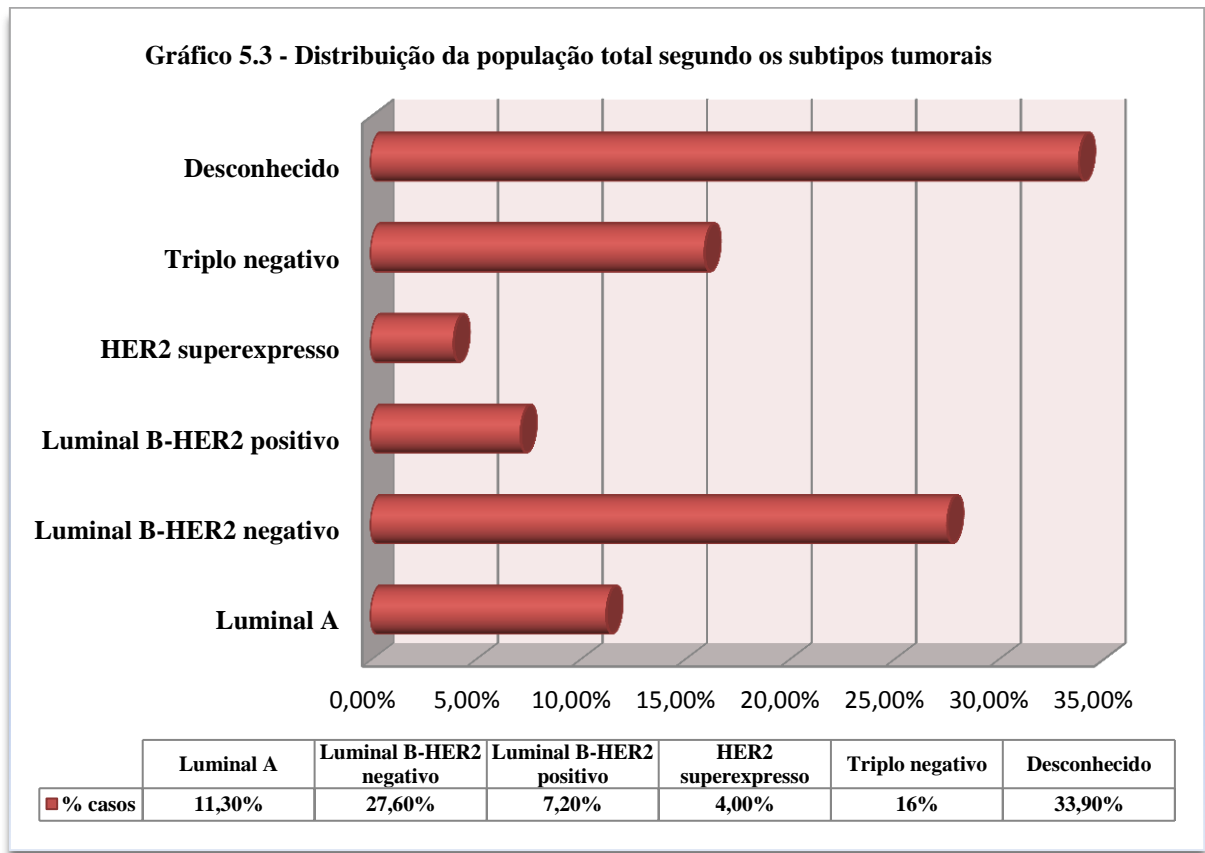
	Linha%	62,6	9,3	7,3	20,8	100	
	Col%	61,4	75,0	65,6	64,5	63,4	
Tratamento Sistêmico (Quimioterapia/Hormonioterapia)[#]							<0,0001
Não uso		7	0	3	13	23	
	Linha%	30,4	0,0	13	56,5	100	
	Col%	2,4	0,0	10,7	14,8	5,3	
Uso		279	34	25	75	413	
	Linha%	67,6	8,2	6,1	18,2	100	
	Col%	97,6	100	89,3	85,2	94,7	
Quimioterapia							0,0002
Não uso		130	10	8	20	168	
	Linha%	77,4	6,0	4,8	11,9	100	
	Col%	44,1	27,8	25,0	21,5	36,8	
Uso		165	26	24	73	288	
	Linha%	57,3	9,0	8,3	25,3	100	
	Col%	55,9	72,2	75,0	78,5	63,2	
Hormonioterapia[#]							<0,0001
Não uso		23	3	31	92	149	
	Linha%	15,4	2,0	20,8	61,7	100	
	Col%	7,8	8,3	96,9	98,9	32,7	
Uso		272	33	1	1	307	
	Linha%	88,6	10,7	0,3	0,3	100	
	Col%	92,2	91,7	3,1	1,1	67,3	
Radioterapia[#]							0,1
Não uso		58	3	2	20	83	
	Linha%	69,9	3,6	2,4	24,1	100	
	Col%	20,3	9,1	7,1	23,0	19,1	
Uso		228	30	26	67	351	
	Linha%	65,0	8,5	7,4	19,1	100	
	Col%	79,7	90,9	92,9	77,0	80,9	
Cirurgia							0,008
Conservadora		170	15	18	37	240	
	Linha%	70,8	6,3	7,5	15,4	100	
	Col%	58,8	42,9	58,1	40,2	53,7	
Radical		119	20	13	55	207	
	Linha%	57,5	9,7	6,3	26,6	100	
	Col%	41,2	57,1	41,9	59,8	46,3	

*IC95%: Intervalo de confiança de 95%; **Teste de χ^2 para cada variável; [#]Teste de Fisher.
O total (n) de cada variável pode diferir devido à ocorrência de dados ignorados.

- ✓ Segundo a presença dos marcadores tumorais, definindo subtipos de tumores da mama em cinco categorias: Luminal A, luminal B-HER2 negativo, luminal B-HER2 positivo, superexpressão de HER2 e triplo negativo.

A população deste estudo foi inicialmente composta por todas as mulheres com diagnóstico de câncer de mama efetuado entre janeiro de 2003 e dezembro de 2005 (n=601), assistidas na cidade de Juiz de Fora. A análise do perfil imunohistoquímico possibilitou constatar que 89 casos apresentavam perfil incompleto (HER2 e/ou Ki67 ausentes) e 115 casos não exibiam tal informação nos prontuários. No gráfico 5.3 é apresentada a distribuição de toda a população, incluindo os casos com marcadores desconhecidos.

Gráfico 5.3 - Distribuição da população total segundo os subtipos tumorais.



A seguir, são apresentados os resultados referentes ao grupo de mulheres que possuíam painel imunohistoquímico completo (n=397), ressaltando a inclusão do Ki67.

Na tabela 5.8 apresenta a distribuição dos casos de câncer de mama segundo os critérios imunohistoquímicos adotados para a definição dos subtipos tumorais, constatando-se a maior presença do subtipo luminal B-HER2 negativo (41,8%), seguido dos triplos negativos (24,2%).

Tabela 5.8 – Distribuição dos casos de câncer de mama segundo os critérios imunohistoquímicos adotados para definição dos subtipos tumorais.

Subtipos	RE Células reativas > 1%	RP Células reativas > 1%	HER2 Herceptest 3+ ou 2+ e FISH amplificado > 2,2	Ki67 Negativo ou baixo: <10%; positivo ou alto ≥ 10%	Casos	%
Luminal A	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	68	17,1
Luminal B (HER2 negativo)	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	166	41,8
Luminal B (HER2 positivo)	Positivo	Positivo	Positivo	Qualquer Ki67	43	10,8
Superexpressão de HER2	Negativo	Negativo	Positivo	Qualquer Ki67	24	6,0
Triplo negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Qualquer Ki67	96	24,2

*Critérios adaptados do Consenso de *St. Gallen* (Goldhirschet *et al.*, 2011) e da *American Society of Clinical Oncology* – ASCO (Voduc *et al.*, 2010). Abreviações: RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; HER2: Receptor do fator de crescimento epidérmico; Ki67: marcador de proliferação celular.

O tipo histológico predominante foi o ductal infiltrante (73,3%). A distribuição das principais características clínicas segundo os subtipos de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica é apresentada na Tabela 5.9.

A idade média ao diagnóstico foi de 57,4 anos (amplitude de 26 a 91 anos), com mediana de 58,0 anos (percentis 25%: 46,0 e 75%: 67,0), sendo que 73% dessas pacientes tinham entre 40 e 69 anos. Apenas 27 mulheres (6,9%) apresentavam idade inferior a 39 anos. A maioria das pacientes era da cor da pele branca (80,7%) e pós-menopausadas (64,9%). Entre as mulheres

pós-menopausadas predominou o subtipo luminal A (72,1%), enquanto que entre as pré-menopausadas destacaram-se os subtipos Luminal B-HER2 positivo (45,2%) seguido dos triplos negativos (44,2%).

Tabela 5.9 - Distribuição das características clínicas segundo subtipos de câncer da mama classificados pela imunohistoquímica.

Características	Luminal A	Luminal B-HER2 negativo	Luminal B-HER2 positivo	HER2	Triplo negativo	Total casos e %	p-valor
Cor da pele							0,02
Branca	50	129	28	17	60	284	
Linha %	17,6	45,4	9,9	6,0	21,1	100	
Col %	89,3	84,9	77,8	81,0	69,0	80,7	
Não branca	6	23	8	4	27	68	
Linha %	8,8	33,8	11,8	5,9	39,7	100	
Col %	10,7	15,1	22,2	19,0	31,0	19,3	
Idade ao diagnóstico[#]							0,5
<40	2	14	6	1	4	27	
Linha %	7,4	51,9	22,2	3,7	14,8	100	
Col %	2,9	8,5	14,3	4,2	4,2	6,9	
40-49	16	36	11	6	34	103	
Linha %	15,5	35,0	10,7	5,8	33,0	100	
Col %	23,5	22,0	26,2	25,0	35,8	26,2	
50-59	15	38	7	6	19	85	
Linha %	17,6	44,7	8,2	7,1	22,4	100	
Col %	22,1	23,2	16,7	25,0	20,0	21,6	
60-69	21	44	8	5	21	99	
Linha %	21,2	44,4	8,1	5,1	21,2	100	
Col %	30,9	26,8	19,0	20,8	22,1	25,2	
≥ 70	14	32	10	6	17	79	
Linha %	17,7	40,5	12,7	7,6	21,5	100	
Col %	20,6	19,5	23,8	25,0	17,9	20,1	
Status menopausal							0,07
Pós-menopausa	49	113	23	17	53	225	
Linha %	19,2	44,3	9,0	6,7	20,8	100	
Col %	72,1	68,9	54,8	70,8	55,8	64,9	
Pré-menopausa	19	51	19	7	42	138	
Linha %	13,8	37,0	13,8	5,1	30,4	100	
Col %	27,9	31,1	45,2	29,2	44,2	35,1	

*IC95%: Intervalo de confiança de 95%; **Teste de χ^2 para cada variável; [#]Teste de Fisher.

O total (n) de cada variável pode diferir devido à ocorrência de dados ignorados.

A distribuição das principais características patológicas segundo os subtipos de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica é apresentada na Tabela 5.10.

Ao diagnóstico, 57,5% das pacientes possuíam tumores > 2,0 cm e 41,7% apresentavam comprometimento linfonodal pela doença da mama. Os maiores percentuais de tumores > 2,0 cm foram observados entre os subtipos superexpressão de HER2, luminal B-HER positivo e triplo negativo (78,9%, 70,0% e 60,6%, respectivamente), enquanto, no subtipo luminal A, foi verificado tumor ≤ 2,0 cm em 58,7% dos casos.

Entre os subtipos superexpressão de HER2 e triplo negativo, os estádios mais frequentes foram o II e III (72,1% e 71,2%, respectivamente). O subtipo luminal A apresentou 8% de pacientes em estádios III e IV. Ao diagnóstico, o subtipo superexpressão de HER2 apresentou a maior frequência de doença metastática (9,1%).

Apenas 14 pacientes apresentavam doença metastática ao diagnóstico (3,7%), algumas com mais de um sítio metastático envolvido, sendo os mais frequentes: ósseo (70,5%), hepático (23,5%) e pulmonar (17,6%). No curso da doença, 15,9% das pacientes (n=63) desenvolveram disseminação sistêmica.

Tabela 5.10 Distribuição das características patológicas segundo subtipos de câncer da mama classificados pela imunohistoquímica.

Características	Luminal A	Luminal B-HER2 negativo	Luminal B-HER2 positivo	HER2	Triplo negativo	Total casos e %	p-valor
Tamanho do tumor[#]							0,009
≤ 2,0cm	37	68	12	4	37	158	
Linha %	23,4	43,0	7,6	2,5	23,4	100	
Col %	58,7	43,6	30,0	21,1	39,4	42,5	
> 2,0cm	26	88	28	15	57	214	
Linha %	12,1	41,1	13,1	7,0	26,6	100	
Col %	41,3	56,4	70,0	78,9	60,6	57,5	
Linfonodos							0,05
Negativos	48	90	18	13	46	215	
Linha %	22,3	41,9	8,4	6,0	21,4	100	
Col %	71,6	59,6	46,2	59,1	51,1	58,3	
Positivos	19	61	21	9	44	154	
Linha %	12,3	39,6	13,6	5,8	28,6	100	
Col %	28,4	40,4	53,8	40,9	48,9	41,7	
Metástases (ao diagnóstico e no curso da doença)							0,0005
Ausente	62	139	38	14	69	322	

	Linha %	19,3	43,2	11,8	4,3	21,4	100	
	Col %	91,2	83,7	88,4	58,3	71,9	81,1	
Presente		6	27	5	10	27	75	
	Linha %	8,0	36,0	6,7	13,3	36,0	100	
	Col %	8,8	16,3	11,6	41,7	28,1	18,9	
Estadiamento[#]								0,001
<i>In situ</i>		5	11	3	3	1	23	
	Linha %	21,7	47,8	13,0	13,0	4,3	100	
	Col %	7,9	7,1	7,0	13,6	1,1	6,1	
I		28	43	8	3	23	105	
	Linha %	26,7	41,0	7,6	2,9	21,9	100	
	Col %	44,4	27,6	18,6	13,6	24,5	27,8	
II		25	67	17	11	35	155	
	Linha %	16,1	43,2	11,0	7,1	22,6	100	
	Col %	39,7	42,9	39,5	50,0	37,2	41,0	
III		3	29	14	3	32	81	
	Linha %	3,7	35,8	17,3	3,7	39,5	100	
	Col %	4,8	18,6	32,6	13,6	34,0	21,4	
IV		2	6	1	2	3	14	
	Linha %	14,3	42,9	7,1	14,3	21,4	100	
	Col %	3,2	3,8	2,3	9,1	3,2	3,7	

*IC95%: Intervalo de confiança de 95%; **Teste de χ^2 para cada variável; [#]Teste de Fisher. O total (n) de cada variável pode diferir devido à ocorrência de dados ignorados.

A distribuição das características relacionadas à utilização dos serviços de saúde é apresentada na Tabela 5.11. O maior percentual dos casos utilizou assistência oncológica da rede privada de saúde (56,4%), tendo sido constatada diferença significativa segundo os subtipos imunohistoquímicos ($p=0,03$). Entre os subtipos HER2 superexpresso, luminal B-HER2 negativo e luminal A, a maioria das pacientes foi atendida pelo serviço privado de saúde (83,3%, 59,0% e 54,4%, respectivamente), enquanto que, entre os subtipos luminal B-HER2 positivo e triplo negativo, constatou-se distribuição uniforme entre a assistência oncológica, realizada através da rede de saúde pública (SUS) e privada. Entre as mulheres atendidas pelo serviço público, 5,6% possuíam plano privado de saúde.

A maioria das pacientes foi submetida à cirurgia com intenção curativa (82%), não sendo observadas diferenças significativas na distribuição dos casos quanto à indicação da cirurgia (curativa ou diagnóstica), segundo os subtipos imunohistoquímicos.

No que se refere ao tratamento sistêmico (quimioterapia e/ou hormonioterapia), 95,1% das pacientes receberam algum tipo de abordagem terapêutica, sendo que 60,6% receberam quimioterapia ($n=238$) e 60,3% terapêutica hormonal ($n=237$). Entre os subtipos, por ordem

decrecente da utilização de quimioterapia, foram: triplo negativo (78,7%), superexpressão de HER2 (70,8%), Luminal B-HER2 positivo (65,1%), Luminal B-HER2 negativo (57,3%) e luminal A (36,8%). O luminal A foi o subtipo associado a menor utilização de quimioterapia (63,2%) e, a segunda maior indicação de tratamento hormonal (88,2%), após o luminal B-HER2 negativo (84,8%). Foi verificada utilização de hormonioterapia, em percentuais mínimos, entre os subtipos HER2 amplificado e triplo negativo (0,4% e 1,7%, respectivamente).

A radioterapia foi utilizada em 80,9% das pacientes, principalmente entre aquelas que apresentavam os subtipos HER2 superexpresso (95,0%) e luminal B-HER2 positivo (90,0%), que se encontravam nos subgrupos envolvidos com doença mais avançada ao diagnóstico (tumores > 2,0 cm e linfonodos comprometidos), em comparação com aquelas que não utilizaram essa terapêutica.

Tabela 5.11 – Distribuição das características relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento, segundo subtipos de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica.

Características	Luminal A	Luminal B HER2 negativo	Luminal B HER2 positivo	HER2	Triplo negativo	Total casos e %	P-valor
Serviço de Saúde[#]							0,03
Privado	37	98	21	20	48	224	
Linha %	16,5	43,8	9,4	8,9	21,4	100	
Col %	54,4	59,0	48,8	83,3	50,0	56,4	
Público	31	68	22	4	48	173	
Linha %	17,9	39,3	12,7	2,3	27,7	100	
Col %	45,6	41,0	51,2	16,7	50,0	43,6	
Cirurgia[#]							0,2
Curativa	53	126	37	16	82	314	
Linha %	16,9	40,1	11,8	5,1	26,1	100	
Col %	80,3	79,2	90,2	72,7	86,3	82,0	
Diagnóstica	13	33	4	6	13	69	
Linha %	18,8	47,8	5,8	8,7	18,8	100	
Col %	19,7	20,8	9,8	23,7	13,7	18,0	
Hormonioterapia[#]							<0,0001
Uso	60	139	33	1	4	237	
Linha %	25,3	58,6	13,9	0,4	1,7	100	
Col %	88,2	84,8	76,7	4,2	4,3	60,3	
Não uso	8	25	10	23	90	156	
Linha %	5,1	16,0	6,4	14,7	57,7	100	
Col %	11,8	15,2	23,3	95,8	95,7	39,7	

Quimioterapia							<0,0001
Uso		25	94	28	17	74	238
	Linha %	10,5	39,5	11,8	7,1	31,1	100
	Col %	36,8	57,3	65,1	70,8	78,7	60,6
Não uso		43	70	15	7	20	155
	Linha %	27,7	45,2	9,7	4,5	12,9	100
	Col %	63,2	42,7	34,9	29,2	21,3	39,4
Radioterapia[#]							0,01
Uso		57	116	36	19	69	297
	Linha %	19,2	39,1	12,1	6,4	23,2	100
	Col %	86,4	73,4	90,0	95,0	83,1	80,9
Não uso		9	42	4	1	14	70
	Linha %	12,9	60,0	5,7	1,4	20,0	100
	Col %	13,6	26,6	10,0	5,0	16,1	19,1

*IC95%: Intervalo de confiança de 95%; **Teste de χ^2 para cada variável; [#]Teste de Fisher.
O total (n) de cada variável pode diferir devido à ocorrência de dados ignorados.

5.2 - Análise de sobrevida (Kaplan-Meier) para as variáveis clínicas, sociodemográficas, anatomopatológicas e relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento:

- ✓ **Segundo a presença e ausência dos marcadores tumorais para definição dos subtipos, para toda a população.**

O tempo de sobrevida para todo o período de segmento foi de 62,8 meses, com mediana de 68,5 meses (percentis 25%=53 meses e 75%=80 meses). Foi verificado que apenas 14 mulheres (2,5%) possuíam tempo de segmento inferior a cinco anos e não foram a óbito, as quais representaram, portanto, os casos com seguimento incompleto.

Para a análise de sobrevida, foi excluído um caso com tempo de acompanhamento inferior a um mês. A função de sobrevida específica por câncer de mama, no período de cinco anos, foi de 79,93% (IC95%: 76,26-83,09), obtida pela estimativa de *Kaplan-Meier*. A sobrevida específica ao final do período de estudo (cerca de oito anos) foi de 73,17% (IC95%: 68,27-77,44) (Anexo VII). A sobrevida global em cinco anos foi de 74,86% (IC95%:71,00-78,28), obtida pela estimativa de *Kaplan-Meier*, enquanto que, ao final do período foi de 62,72% (IC95%: 55,29-69,26) (Anexo VII).

Ao final do estudo, 143 (25,47%) pacientes haviam morrido, sendo 129 (22,9%) por câncer de mama. Durante o período de segmento de cinco anos foram verificados 111 óbitos por câncer de mama e 32 por outras causas não relacionadas ao câncer. Entre os óbitos decorrentes do câncer de mama em cinco anos, foram identificados maiores percentuais de tumor com mais de 2,0 cm (83,8%), comprometimento linfonodal (58,5%) e doença mais avançada (estádios III e IV) (69,3%).

As funções de sobrevida para as variáveis sociodemográficas são apresentadas na Tabela 5.12.

Tabela 5.12 – Função de sobrevida (Kaplan-Meier) para as variáveis sociodemográficas, para a população total do estudo.

Variáveis	Nº de casos	%	Sobrevida específica de cinco anos % (IC95%)*	p-valor**
Município de residência				
Juiz de Fora	308	54,7	81,38 (76,45-85,38)	0,4
Outras cidades	255	45,3	78,08 (72,24-82,84)	
Idade ao diagnóstico				
≤ 39 anos	41	7,3	70,04 (53,32-81,75)	0,06
40-49 anos	138	24,5	78,10 (70,03-84,23)	
50-59 anos	120	21,3	86,23 (78,51-91,33)	
60-69 anos	143	25,4	83,38 (75,86-88,73)	
≥ 70 anos	121	21,5	75,13 (66,00-82,14)	
Status menopausal				
Pré-menopausa	187	33,2	72,22 (70,36-82,69)	0,2
Pós-menopausa	376	66,8	81,29 (76,80-84,99)	
Cor da pele				
Branca	432	81,1	83,14 (79,15-86,44)	<0,0001
Não branca	101	18,9	61,56 (50,84-70,62)	
Estado civil				
Casada/ união estável	282	52,9	82,22 (77,11-86,30)	0,2
Solteira	92	17,3	80,66 (70,72-87,51)	
Separada/ viúva	159	29,8	75,28 (67,51-81,44)	
História familiar de câncer de mama				
Não	372	72,0	79,12 (74,46-83,03)	0,07
Sim	145	28,0	85,96 (79,09-90,71)	
Escolaridade				
Alta	93	16,5	91,25 (83,26-95,53)	0,02
Média	192	34,1	79,91 (73,35-85,01)	
Baixa	200	35,5	76,06 (69,27-81,55)	
Plano privado de saúde				
Sim	273	48,7	85,19 (80,29-88,96)	0,001
Não	288	51,3	74,60 (68,91-79,40)	

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

Em relação às funções de sobrevivência para as variáveis sociodemográficas do estudo, observou-se sobrevivência superior nas pacientes residentes no município de Juiz de Fora (81,3%) e na pós-menopausa (81,2%), embora sem significância estatística.

Após constatação de cada óbito não relacionado com o câncer de mama, foi verificado junto ao prontuário da paciente, se havia confirmação de doença em atividade, e para tal, consideramos somente as pacientes que se apresentavam assintomáticas, sem evidência de metástases, no momento do óbito.

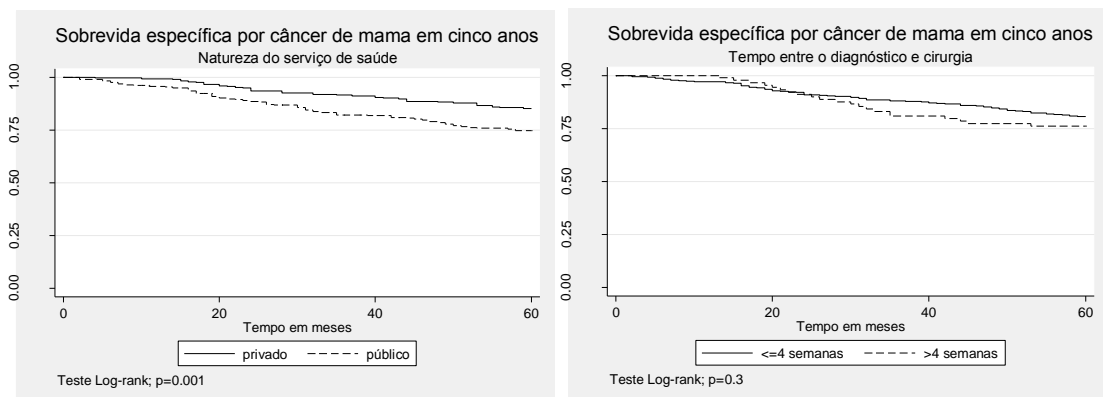
A idade categorizada mostrou significância marginal ($p=0,06$), evidenciando maiores sobrevivências para as faixas etárias entre 50-59 (86,2%) e 60-69 (83,3%). As mulheres da cor da pele não branca apresentaram sobrevivência desfavorável, em relação àquelas da raça branca, 61,6% e 83,14%, respectivamente ($p<0,0001$).

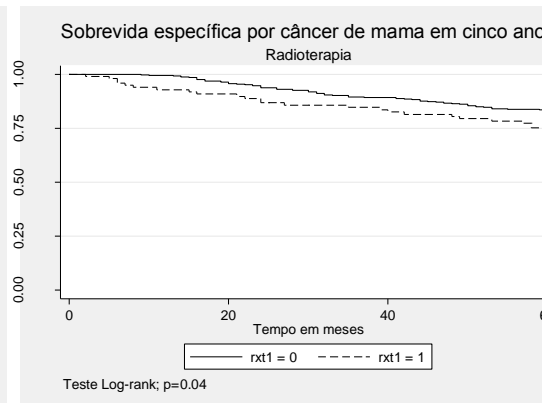
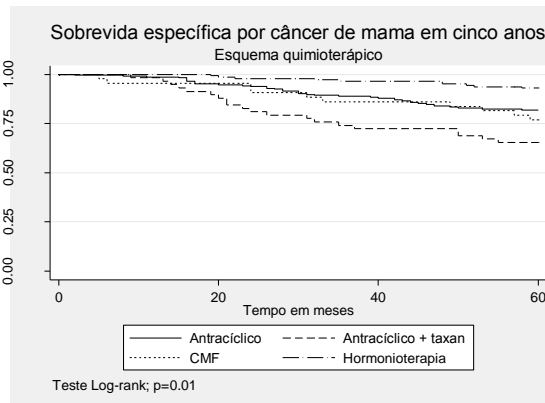
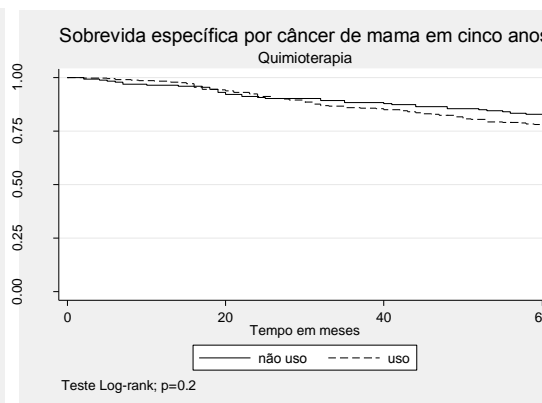
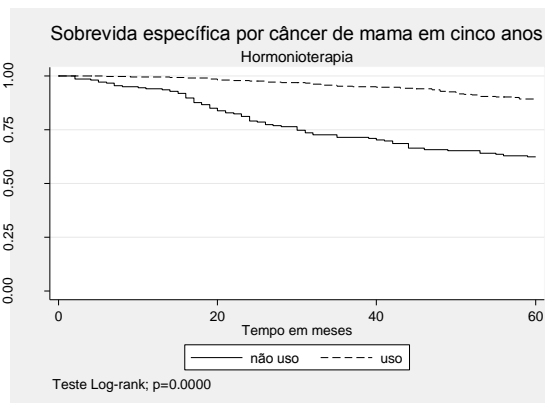
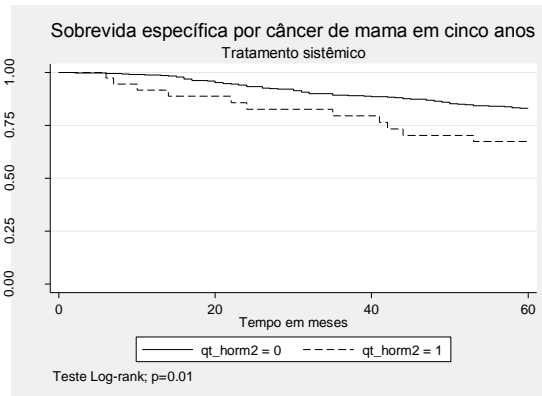
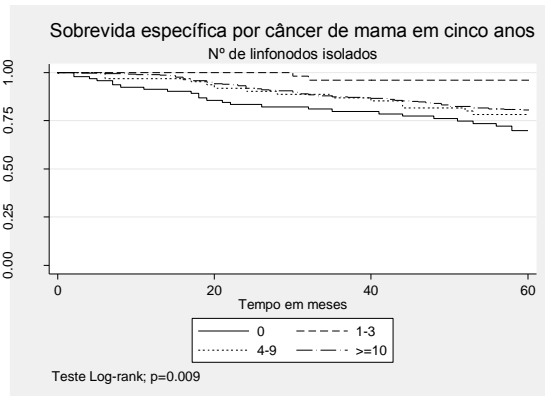
Não foi observada diferença significativa na sobrevivência em relação ao estado civil das pacientes (casadas/ união estável – 82,2%; solteira – 80,6%; separada/ viúva – 75,2%).

A sobrevivência apresentou redução significativa de acordo com a diminuição da escolaridade (alta: 91,2%; média: 79,9%; baixa: 76,0% e ignorada: 75,2%) ($p=0,02$).

Verificou-se uma melhor sobrevivência para o grupo de mulheres que apresentavam plano privado de saúde (85,1%) em comparação com os casos que não possuíam planos de assistência particular (74,6%) ($p<0,0001$). Na figura 5.1 são mostradas as curvas de sobrevivência estratificadas para as variáveis sociodemográficas.

Figura 5.1 – Curvas de sobrevivência estratificada para as variáveis sociodemográficas.





Quanto ao perfil imunohistoquímico, a sobrevida ficou distribuída conforme subtipo específico: Luminal A: 86,4%; luminal B: 91,4%; HER2 superexpresso 69,5%; triplo negativo: 67,81%; e perfil desconhecido: 70,2%, com significância estatística ($p<0,0001$). A sobrevida apresentou diminuição significativa, quando foi categorizada pelos subtipos de melhor prognóstico, que são os luminais (86,9%), e agrupando aqueles de pior prognóstico, denominados não luminais (68,2%) ($p<0,0001$).

A sobrevida apresentou diminuição significativa de acordo com o tamanho tumoral (até 2,0 cm: 92,5%; maior que 2,0 cm: 72,0%) e com o comprometimento linfonodal (ausente: 86,4%; presente: 71,7%) ($p < 0,0001$). As mulheres com comprometimento linfonodal maciço apresentaram sobrevida desfavorável, sendo inversamente proporcional em relação ao estadiamento clinicopatológico e ao agravamento da doença, tendo sido incluídos todos os casos, dos tumores *in situ* (100%) aos tumores com estágio IV (14,8%) ($p < 0,0001$), conforme ilustrado no gráfico 5.4 e 5.5.

Gráfico 5.4 - Curvas de sobrevida por câncer de mama estratificada pelo estadiamento.

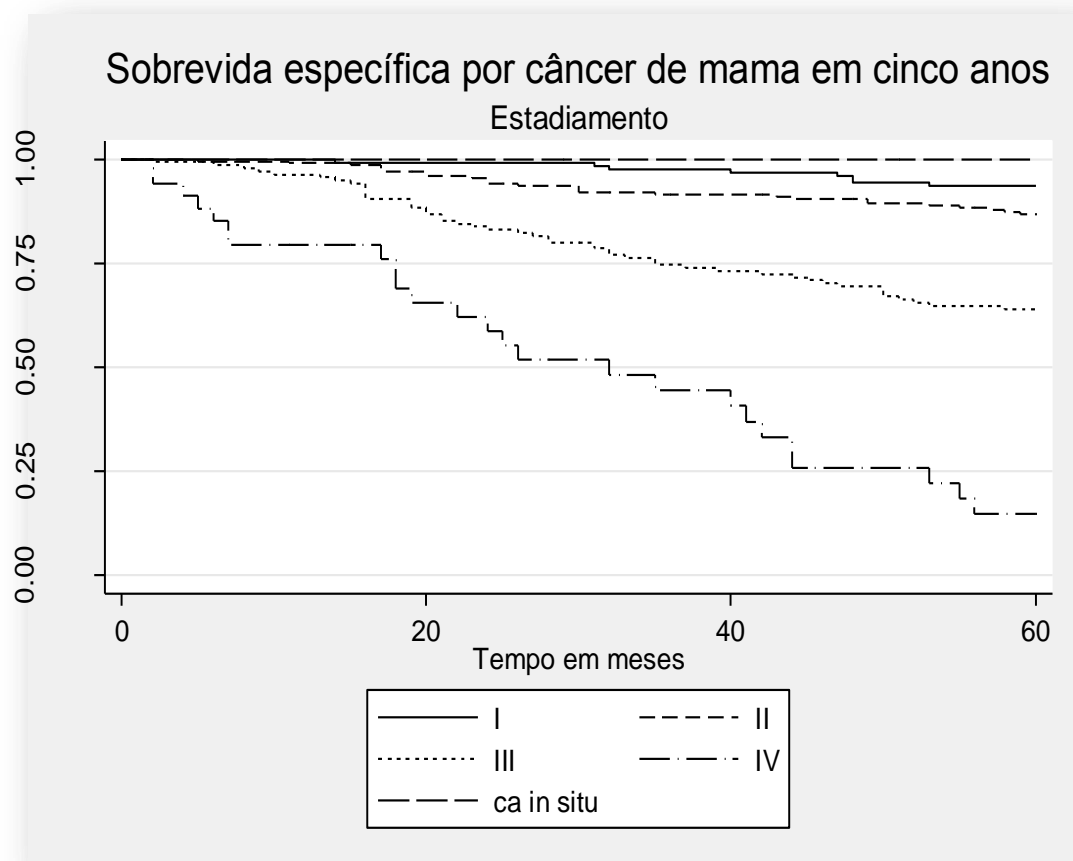
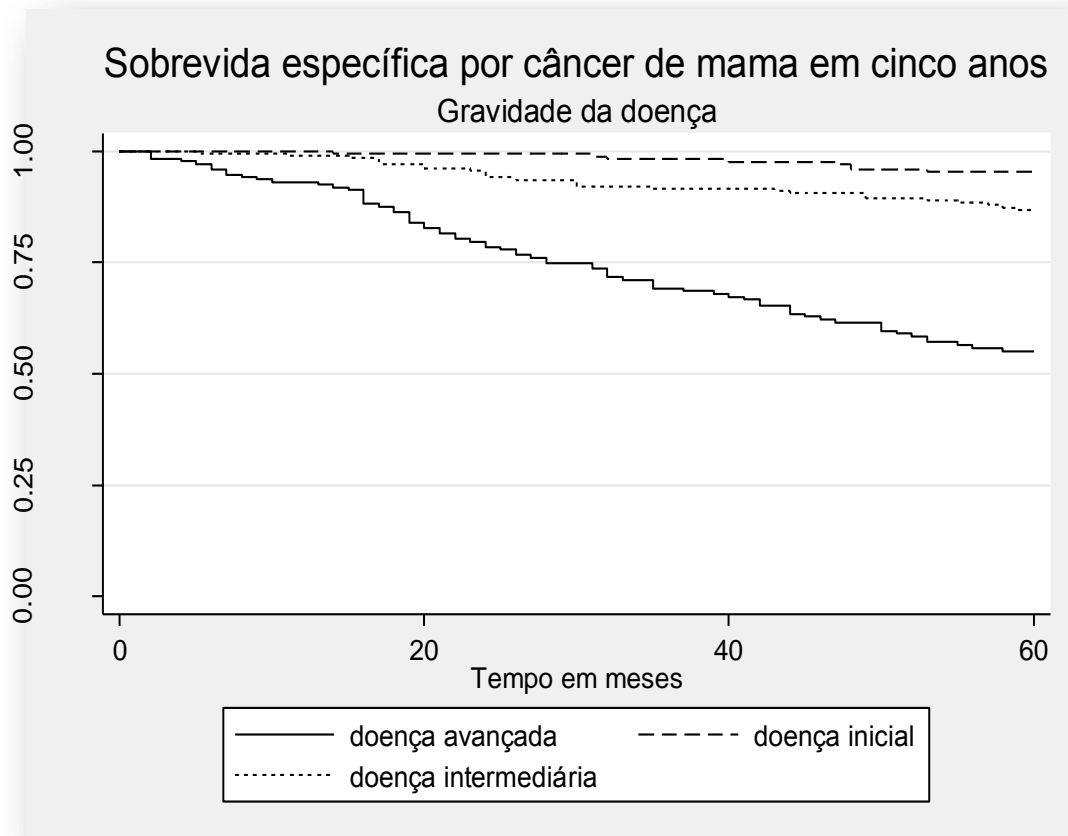


Gráfico 5.5 - Curvas de sobrevida por câncer de mama estratificada pela gravidade da doença.



Apresentou sobrevida desfavorável, as mulheres com comprometimento linfonodal maciço, sendo inversamente proporcional ao número de linfonodos comprometidos (nenhum: 86,4%; 1-3: 79,5%; 4-9: 67,7%; e ≥ 10 : 60,4%) ($p < 0,0001$).

A presença de invasão neurovascular também se mostrou desfavorável quanto a sobrevida ($p = 0,005$). Verificou-se presença de invasão neurovascular em percentuais mais elevados em tumores maiores que 2,0 cm (69,2%) quando comparados com tumores até 2,0 cm (30,8%).

A presença de componente intraductal e margens cirúrgicas livres estiveram associadas a melhor sobrevida, (82,4% e 82,0%, respectivamente), porém sem significância estatística.

Não foram evidenciadas diferenças, quanto a sobrevida, no que se refere aos tempos entre o diagnóstico e cirurgia e, entre o diagnóstico e a primeira intervenção (cirurgia, tratamento sistêmico ou local, e radioterapia). A maioria das pacientes teve sua cirurgia ou a abordagem complementar, iniciados em até quatro semanas.

Foi observada melhor sobrevida para as mulheres assistidas nos serviços de saúde de natureza privada (85,1%), em relação àquelas atendidas no serviço público (74,5%), exibindo significância estatística ($p=0,001$).

Na Tabela 5.13 é apresentada as funções de sobrevida para as variáveis anatomopatológicas da população total do estudo e na tabela 5.14 para as variáveis relativas aos serviços de saúde e tratamento.

As pacientes que receberam tratamento sistêmico (quimioterapia e/ou hormonioterapia - 83,0%), hormonioterapia (89,2%), esquemas quimioterápicos contendo antracíclinas (81,9%) e radioterapia (83,5%), apresentaram sobrevidas melhores, quando comparadas com a não utilização de alguma modalidade de tratamento, com significância estatística.

Tabela 5.13 - Funções de sobrevida (Kaplan-Meier) para as variáveis anatomopatológicas, para população total do estudo.

Variáveis	Nº de casos e %		Sobrevida específica de cinco anos% (IC95%)*	p-valor**
Perfil imunohistoquímico				<0,0001
Luminal A	295	52,4	86,41 (81,88-89,88)	
Luminal B	36	6,4	91,49 (75,87-97,18)	
HER2 superexpresso	32	5,7	69,55 (49,55-82,88)	
Triplo Negativo	93	16,5	67,81 (56,85-76,55)	
Desconhecido	107	19,0	70,20 (59,79-78,40)	
Tipo histológico				0,003
<i>In situ</i>	44	7,8	100	
Lobular invasivo	66	11,7	79,72 (67,62-87,69)	
Ductal invasivo	407	72,4	77,00 (72,44-80,91)	
Tamanho do tumor				<0,0001

≤ 2 cm	223	41,9	92,57 (88,16-95,38)	
> 2 cm	309	58,1	72,02 (66,45-76,83)	
Comprometimento linfonodal				<0,0001
Ausente	320	58,8	86,45 (82,05-89,84)	
Presente	224	41,2	71,70 (65,16-77,23)	
Gravidade da doença				<0,0001
Doença inicial	176	31,4	95,29 (90,81-97,62)	
Doença intermediária	206	36,7	86,84 (81,26-90,85)	
Doença avançada	179	31,9	55,11 (47,09-62,41)	
Estadiamento				<0,0001
<i>In situ</i>	44	7,8	100	
I	132	23,5	93,70 (87,79-96,80)	
II	206	36,7	86,84 (81,26-90,85)	
III	142	25,3	63,89 (55,07-71,43)	
IV	37	6,6	14,80 (4,71-30,27)	
Invasão neurovascular				0,005
Ausente	483	85,8	81,82 (77,96-85,07)	
Presente	80	14,2	68,58 (56,83-77,74)	
Componente intraductal				0,1
Ausente	344	61,1	78,30 (73,42-82,39)	
Presente	219	38,9	82,43 (76,47-87,00)	
Margens cirúrgicas				0,5
Livres	427	80,4	82,07 (77,98-85,47)	
Exíguas/Comprometidas	104	19,6	79,67 (70,25-86,39)	
Número de linfonodos comprometidos				<0,0001
Nenhum	321	59,0	86,48 (82,08-89,86)	
1 – 3	100	18,4	79,55 (70,11-86,29)	
4 – 9	76	14,0	67,79 (55,58-77,31)	
≥ 10	47	8,6	60,45 (44,77-72,96)	

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

Tabela 5.14 - Funções de sobrevida (Kaplan-Meier) para as variáveis relativas aos serviços de saúde, para a população total do estudo.

Variáveis	Nº de casos e %		Sobrevida específica de cinco anos% (IC95%)*	p-valor**
Natureza do serviço de saúde				0,001
Privado	280	49,7	85,15 (80,32-88,89)	
Público	283	50,3	74,59 (68,86-79,43)	
Tempo entre diagnóstico e cirurgia				0,3
≤ 4 semanas	472	84,0	80,66 (76,67-84,05)	
> 4 semanas	90	16,0	76,16 (65,81-83,76)	
Nº de linfonodos isolados				0,009
Nenhum	98	17,4	69,71 (58,69-78,32)	
1-9	116	20,6	86,25 (78,21-91,48)	
≥ 10	349	62,0	80,50 (75,86-84,34)	
Tempo entre diagnóstico e 1ª intervenção				0,8
≤ 4 semanas	489	86,9	80,09 (76,14-83,46)	
> 4 semanas	74	13,1	78,88 (67,42-86,70)	
Tratamento sistêmico				0,01
Uso	479	92,6	83,01 (79,27-86,13)	
Não uso	38	7,4	67,24 (48,61-80,37)	
Hormonioterapia				<0,0001
Uso	356	63,2	89,29 (85,52-92,12)	
Não uso	207	36,8	62,27 (54,83-68,84)	
Quimioterapia				0,2
Uso	333	59,1	78,05 (73,12-82,19)	
Não uso	230	40,9	82,87 (77,04-87,34)	
Esquema quimioterápico utilizado				0,01
AC + Taxano	59	10,5	65,35 (51,59-76,08)	
Antracíclicos	229	40,7	81,99 (76,26-86,46)	
CMF	44	7,8	76,83 (61,21-86,80)	
Não uso [#]	231	41,0	82,46 (76,60-86,97)	

Uso de radioterapia				0,04
Sim	415	80,6	83,51 (79,49-86,81)	
Não	100	19,4	75,09 (65,16-82,56)	
Cirurgia				0,0001
Conservadora	240	53,7	87,61 (83,09-90,99)	
Radical	207	46,3	75,23 (69,27-80,20)	

**IC95%: intervalo de confiança de 95%; **Teste de Log-rank para cada variável; # Não uso de QT de 1ª linha*

- ✓ **Segundo a presença dos marcadores tumorais, definindo subtipos de tumores da mama em quatro categorias: Luminal A, luminal B, superexpressão de HER2 e triplo negativo.**

O tempo de sobrevida para todo o período de seguimento foi de 65,23 meses, com mediana de 70,0 meses (percentis 25%=60 meses e 75%=81 meses). Foi verificado que apenas 12 mulheres (2,6%) possuíam tempo de seguimento inferior a cinco anos e não foram a óbito, as quais representaram, portanto, os casos com seguimento incompleto.

A função de sobrevida específica por câncer de mama, no período de cinco anos, foi de 82,0% (IC95%: 78,07-85,29), obtida pela estimativa de *Kaplan-Meier*. A sobrevida específica ao final do período de estudo (cerca de oito anos) foi de 73,92% (IC95%: 68,38-78,64) (Anexo VIII). A sobrevida global ao final do período foi de 65,39% (IC95%: 57,21-72,38), obtida pela estimativa de *Kaplan-Meier*, enquanto que, em cinco anos foi de 77,86% (IC95%: 73,71-81,43) (Anexo VIII).

Ao final do estudo, 124 (27,2%) pacientes haviam falecido, sendo 98 (21,5%) por câncer de mama. Durante o período de seguimento de cinco anos foram verificados 80 (17,5%) óbitos por câncer de mama e 26 por outras causas não relacionadas ao câncer.

As principais funções de sobrevida para as variáveis do estudo, referente as características clínicas, sociodemográficas, histopatológicas e relacionadas ao serviços de saúde e tratamento são apresentadas nas tabelas 5.15, 5.16 e 5.17.

A sobrevida apresentou-se significativamente menor para as pacientes com a cor da pele não branca ($p<0,0001$), escolaridade baixa ou ignorada ($p=0,02$), ausência de plano privado de saúde ($p=0,01$), assistência de saúde através de serviço público ($p=0,007$), o não uso de hormonioterapia ($p<0,0001$).

Tabela 5.15 - Funções de sobrevida (Kaplan-Meier) para as variáveis sociodemográficas do estudo, para a população com imunohistoquímica completa.

Variáveis	Nº de casos e		Sobrevida específica de 5 anos%	p-valor**
		%	(IC95%)*	
Município de residência				0,2
Juiz de Fora	253	55,5	83,85 (78,64-87,89)	
Outras cidades	203	44,5	79,57 (73,11-84,64)	
Idade ao diagnóstico				0,07
≤ 39 anos	33	7,2	69,70 (51,01-82,40)	
40 - 49 anos	113	24,8	84,32 (75,98-89,95)	
50 - 59 anos	102	22,4	87,98 (79,79-92,99)	
60 - 69 anos	113	24,8	82,61 (74,10-88,54)	
≥ 70 anos	95	20,8	76,45 (66,15-83,99)	
Status menopausal				0,9
Pré-menopausa	154	33,8	81,86 (74,67-87,19)	
Pós-menopausa	302	66,2	82,05 (77,11-86,02)	
Cor da pele				<0,0001
Branca	346	80,7	85,30 (81,02-88,68)	
Não branca	83	19,3	64,47 (52,78-73,97)	
Estado civil				0,2
Casada/União estável	231	53,0	84,32 (78,85-88,48)	
Solteira	80	18,3	83,42 (73,15-90,02)	
Separada/Viúva	125	28,7	77,16 (68,47-83,74)	
História familiar de câncer de mama				0,1
Não	307	72,2	81,24 (76,28-85,27)	
Sim	118	27,8	87,10 (79,52-92,02)	

Escolaridade				0,02
Alta	83	18,2	92,63 (84,32-96,62)	
Média	153	33,6	82,65 (75,57-87,84)	
Baixa	163	35,7	78,50 (71,10-84,22)	
Ignorada	57	12,5	73,69 (59,58-83,53)	
Plano privado de saúde				0,01
Sim	231	50,9	86,17 (80,91-90,06)	
Não	223	49,1	77,42 (71,17-82,48)	

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

Quando estratificada segundo o tipo de esquema quimioterápico, observou-se sobrevida superior para os casos que receberam esquemas contendo antracíclicas (83,67%) e para os casos que receberam tratamento diferente de quimioterapia de 1ª linha (85,62%) ($p=0,02$). Não foi constatada diferença significativa na sobrevida, em relação ao uso radioterapia ($p=0,1$).

A sobrevida apresentou diferenças de acordo com o perfil imunohistoquímico ($p<0,0001$), com resultados melhores para os tumores do subtipo luminal B (91,4%), seguidos do luminal A (86,4%). Foi superior para os tumores menores (até 2,0 cm: 92,4%; maior que 2,0cm: 74,4%) e decresceu com o avanço no estadiamento da doença (In situ: 100%; I: 92,9%; II: 86,8%; III: 66,4% e IV: 28,22%) ($p<0,0001$).

Foram constatadas diferenças significativas na sobrevida em relação a presença de invasão neurovascular e ao subtipo histológico, $p=0,01$ e $p=0,03$, respectivamente. No gráfico 5.6. são apresentadas as curvas de sobrevida específica segundo o perfil imunohistoquímico e no gráfico 5.7 segundo o estadiamento.

Gráfico 5.6 - Sobrevida específica de cinco anos segundo os casos com painel imunohistoquímico.

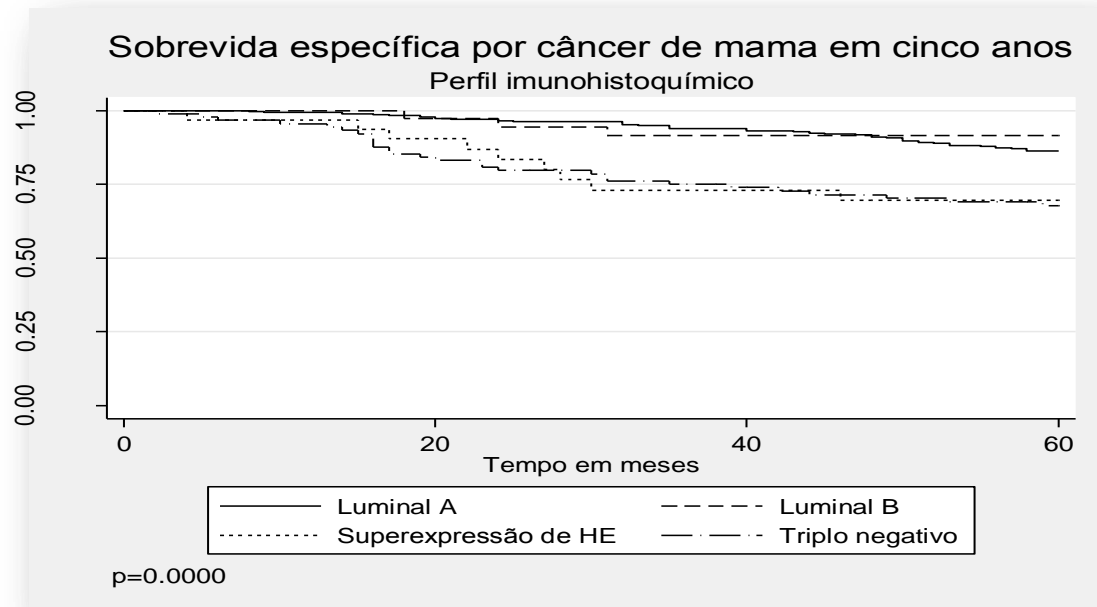


Gráfico 5.7 - Sobrevida específica de cinco anos segundo o estadiamento.

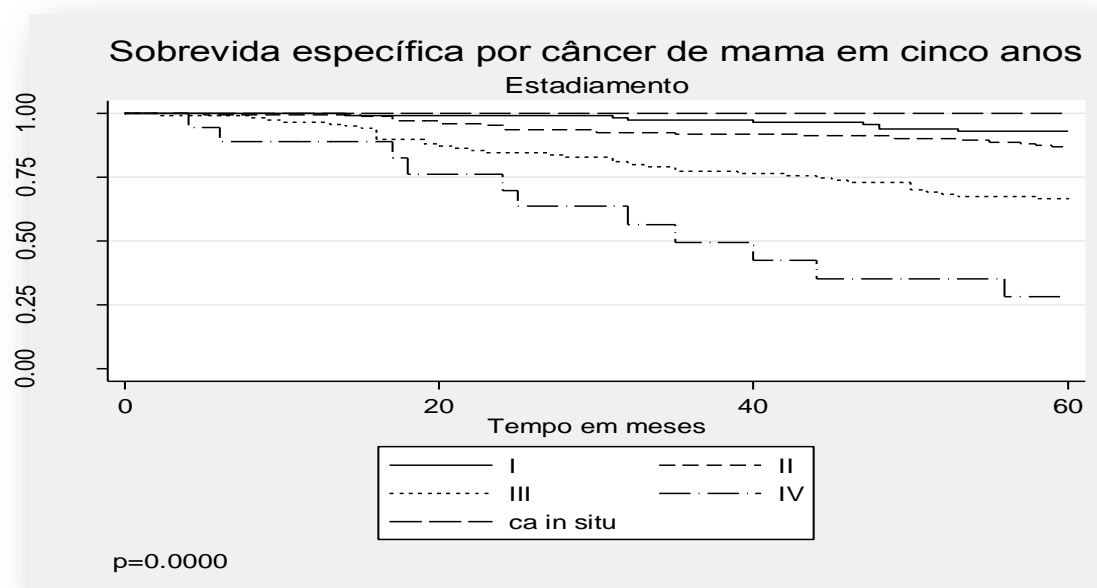


Tabela 5.16 - Funções de sobrevivência (Kaplan-Meier) para as variáveis anatomopatológicas do estudo, para a população com imunohistoquímica completa.

Variáveis	Nº de casos e %		Sobrevivência específica de cinco anos% (IC95%)*	p-valor**
Perfil imunohistoquímico				<0,0001
Luminal A	295	64,7	86,41 (81,88-89,88)	
Luminal B	36	7,9	91,49 (75,87-97,18)	
HER2 superexpresso	32	7,0	69,55 (49,55-82,88)	
Triplo Negativo	93	20,4	67,81 (56,85-76,55)	
Tipo histológico				0,03
<i>In situ</i>	30	6,6	100	
Lobular invasivo	55	12,1	81,13 (67,72-89,38)	
Ductal invasivo	336	73,8	79,90 (75,10-83,88)	
Perfil imunohistoquímico categorizado				<0,0001
Luminais	331	72,6	86,93 (82,73-90,17)	
Não luminais	125	27,4	68,28 (58,95-75,91)	
Tamanho do tumor				<0,0001
≤ 2 cm	190	43,2	92,47 (87,62-95,47)	
> 2 cm	250	56,8	74,47 (68,42-79,53)	
Comprometimento linfonodal				<0,0001
Ausente	253	57,5	88,91 (84,24-92,26)	
Presente	187	42,5	74,06 (67,01-79,83)	
Gravidade da doença				<0,0001
Doença inicial	145	31,9	94,36 (89,05-97,14)	
Doença intermediária	173	38,0	86,83 (80,68-91,13)	
Doença avançada	137	30,1	61,92 (52,91-69,71)	

Estadiamento				<0,0001
<i>In situ</i>	30	6,6	100	
I	115	25,3	92,91 (86,32-96,39)	
II	173	38,0	86,83 (80,68-91,13)	
III	119	26,2	66,42 (56,88-74,32)	
IV	18	4,0	28,22 (8,93-51,56)	
Invasão neurovascular				0,01
Ausente	392	86,0	83,82 (79,69-87,18)	
Presente	64	14,0	70,86 (57,75-80,56)	
Componente intraductal				0,2
Ausente	277	60,7	80,70 (75,45-84,94)	
Presente	179	39,3	83,99 (77,52-88,74)	
Margens cirúrgicas				0,2
Livres	360	82,2	83,35 (79,00-86,88)	
Exíguas/Comprometidas	78	17,8	78,55 (67,38-86,28)	
Número de linfonodos comprometidos				<0,0001
Nenhum	254	57,7	88,93 (84,27-92,28)	
1 – 3	86	19,5	78,92 (68,64-86,16)	
4 – 9	62	14,1	74,01 (60,59-83,46)	
≥ 10	38	8,6	62,54 (45,06-75,86)	

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

Tabela 5.17 - Funções de sobrevida (Kaplan-Meier) para as variáveis relativas aos serviços de saúde do estudo, para a população com imunohistoquímica completa.

Variáveis	Nº de casos e %		Sobrevida específica de 5 anos% (IC95%)*	p-valor**
Natureza do serviço de saúde				0,007
Privado	239	52,4	86,59 (81,48-90,38)	
Público	217	47,6	76,86 (70,48-82,04)	
Tempo entre diagnóstico e cirurgia				0,3
≤ 4 semanas	385	84,4	82,64 (78,37-86,15)	
> 4 semanas	71	15,6	78,52 (66,92-86,45)	
Nº de linfonodos isolados				0,1
Nenhum	66	14,5	74,69 (61,49-83,93)	
1-9	101	22,1	87,62 (79,22-92,78)	
≥ 10	289	63,4	81,60 (76,57-85,66)	
Tempo entre diagnóstico e 1ª intervenção				0,7
≤ 4 semanas	398	87,3	82,20 (77,97-85,69)	
> 4 semanas	58	12,7	80,63 (67,75-88,77)	
Tratamento sistêmico				0,05
Uso	413	94,7	83,60 (79,60-86,88)	
Não uso	23	5,3	69,00 (43,49-84,75)	
Hormonioterapia				<0,0001
Uso	307	67,3	89,64 (85,59-92,60)	
Não uso	149	32,7	65,22 (56,60-72,55)	
Quimioterapia				0,09
Uso	288	63,2	79,63 (74,40-83,90)	
Não uso	168	36,8	86,18 (79,76-90,68)	

Esquema quimioterápico utilizado				0,02
AC + Taxano	52	11,4	68,42 (53,71-79,32)	
Antracíclicos	195	42,8	83,67 (77,58-88,22)	
CMF	40	8,8	76,97 (60,41-87,29)	
Não uso [#]	169	37,1	85,62 (79,15-90,21)	
Uso de radioterapia				0,1
Sim	351	80,9	84,07 (79,71-87,56)	
Não	83	19,1	77,71 (66,97-85,34)	
Cirurgia				0,005
Conservadora	240	53,7	87,45 (82,44-81,11)	
Radical	207	46,3	77,92 (71,48-83,08)	

**IC95%: intervalo de confiança de 95%; **Teste de Log-rank para cada variável. [#] Uso de tratamento diferente de QT de 1ª linha.*

5.3. Análise multivariada, computando os Hazard ratios (HR) brutos e ajustados que permaneceram no modelo final.

- ✓ **Hazard ratios (HR) brutos e ajustados das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, para a população total.**

Na análise multivariada, os subtipos imunohistoquímicos, a cor da pele, a gravidade da doença, e a não utilização de tratamento sistêmico se apresentaram como importantes fatores prognósticos independentes.

O risco de óbito por câncer de mama aumentado em cerca de três vezes, foi verificado para os subtipos HER2 positivos (HR=2,93, IC95%: 1,29-6,65; $p<0,0001$) e triplo negativo (HR=2,99, IC95%: 1,70-5,28; $p<0,0001$) e, em duas vezes para as pacientes com marcadores desconhecidos (HR=2,09, IC95%: 1,13-3,87; $p<0,0001$).

Para a cor da pele não branca, o risco de óbito por câncer da mama foi de quase duas vezes (HR=1,75, IC95%: 1,09-2,83; $p<0,0001$).

Em relação ao agravamento da doença, verificou-se aumento do risco de óbito por câncer de mama, em cerca de três vezes e meio para a doença com gravidade intermediária (estádio II) e em quase 11 vezes para a doença avançada (estádios III e IV), (HR=3,49, IC95%: 1,42-8,54; $p<0,0001$; HR=10,69, IC95%: 4,64-25,87; $p<0,0001$, respectivamente).

Para as pacientes que não receberam tratamento sistêmico complementar (quimioterapia ou hormonioterapia) foi verificado aumento do risco de óbito por câncer de mama em cerca de três vezes (HR=3,13, IC95%: 1,32-7,41; $p<0,0001$). A utilização do esquema quimioterápico CMF (ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil) também esteve relacionada com o aumento do risco de óbito, quando ajustado, em 1,3 vezes (HR=1,30, IC95%: 0,51-3,32; $p=0,01$).

As variáveis selecionadas para o processo de modelagem e os resultados do modelo de riscos proporcionais de Cox são apresentadas nas tabelas 5.18 e 5.19, respectivamente.

Tabela 5.18 - Variáveis introduzidas no processo de modelagem da população total do estudo, segundo os respectivos critérios de seleção.

Variáveis	p-valor*
Significativas na análise de Cox univariada (p<0,05) e relevantes	
Características sociodemográficas	
Cor da pele	0,0000
Escolaridade	0,02
Plano privado de saúde	0,001
Características anatomopatológicas	
Perfil imunohistoquímico	0,0000
Tipo histológico	0,003
Tamanho do tumor	0,0000
Comprometimento linfonodal	0,0000
Gravidade da doença	0,0000
Estadiamento	0,0000
Invasão neurovascular	0,005
Número de linfonodos comprometidos	0,0000
Características relacionadas aos serviços de saúde e tratamento	
Natureza do serviço de saúde	0,001
Número de linfonodos isolados	0,009
Tratamento sistêmico	0,01
Hormonioterapia	0,0000
Radioterapia	0,04
Esquema quimioterápico utilizado	0,01
Cirurgia	0,0000
Relevantes e com significância na análise de Cox univariada entre 0,05 e 0,2[#]	
Idade ao diagnóstico	0,06
Status menopausal	0,2
Estado civil	0,2
História familiar de câncer	0,07
Componente intraductal	0,1
Quimioterapia	0,2

**Teste de Log-rank;*

[#] *P-valor entre 0,15 e 0,2 deve ser considerado para o processo de modelagem (Hosmer e Lemeshow, 1989).*

Tabela 5.19 - Hazard ratios (HR) brutos e ajustados das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, para a população total.

Variáveis	HR bruto	IC95%*	HR ajustado**	IC95%*
Perfil imunohistoquímico				
Luminal A	1,00		1,00	
Luminal B	0,64	0,20-2,09	0,37	0,09-1,55
Superexpressão de HER2	2,68	1,30-5,53	2,93	1,29-6,65
Triplo negativo	2,85	1,75-4,63	2,99	1,70-5,28
Desconhecido	2,55	1,57-4,15	2,09	1,13-3,87
Idade categórica				
≥70 anos	1,00			
60-69	0,60	0,35-1,06	0,47	0,23-0,97
50-59	0,50	0,27-0,92	0,33	0,14-0,74
40-49	0,85	0,51-1,43	0,54	0,27-1,10
Até 39	1,16	0,59-2,28	0,89	0,37-2,14
Cor da pele				
Branca	1,00			
Não branca	2,65	1,77-3,96	1,75	1,09-2,83
Gravidade da doença				
Inicial (<i>in situ</i> e I)	1,00			
Intermediária (II)	2,95	1,33-6,51	3,49	1,42-8,54
Avançada (III e IV)	12,62	6,08-26,20	10,96	4,64-25,87
Tratamento sistêmico (quimioterapia e/ou hormonioterapia)				
Uso	1,00			
Não uso	2,20	1,17-4,14	3,13	1,32-7,41

Esquemas quimioterápicos de 1ª linha

Antracíclicos + Taxanos	1,00			
Antracíclicos	0,46	0,27-0,79	0,48	0,27-0,85
CMF	0,60	0,28-1,29	1,30	0,51-3,32
Não uso [#]	0,46	0,26-0,79	0,45	0,18-1,15

**IC95%: intervalo de confiança de 95%. **Ajustada pelo perfil imunohistoquímico. #Uso de tratamento diferente de QT de 1ª linha. Uso de tratamento diferente de QT de 1ª (ex: hormonioterapia) ou não uso.*

O modelo final foi ajustado também para idade ao diagnóstico na forma contínua, categorizada, ou pelo *status* menopausal, sendo observado, após ajuste, diferenças não significativas para esta variável.

As variáveis incluídas no modelo final não violaram o princípio de proporcionalidade de riscos, com resultado global do p-valor do teste de resíduos de Schoenfeld igual a 0,23.

- ✓ **Hazard ratios (HR) brutos e ajustados das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, para a população com imunohistoquímica completa.**

Na análise multivariada, os subtipos imunohistoquímicos, cor da pele, tamanho do tumor, número de linfonodos comprometidos e a não utilização de tratamento sistêmico se apresentaram como importantes fatores prognósticos independentes. O risco de óbito por câncer de mama aumentado em cerca de quatro vezes, foi verificado para o subtipo HER2 positivo (HR=3,82, IC95%: 1,60-9,11; $p<0,0001$) e em três vezes para o subtipo triplo negativo (HR=3,12, IC95%: 1,73-5,63; $p<0,0001$).

Na análise multivariada, o número de linfonodos comprometidos se apresentou como o mais importante fator prognóstico independente, com risco de óbito por câncer de mama aumentado em cerca de três a quatro vezes para 1-3 linfonodos (HR=3,79, IC95%: 1,90-7,60; $p<0,0001$) e 4-9 linfonodos positivos (HR=2,50, IC95%: 1,18-5,32; $p<0,0001$), e em cerca de 6 vezes na presença de comprometimento axilar maciço com 10 ou mais linfonodos positivos (HR=5,60, IC95%: 2,62-11,99; $p<0,0001$).

Para a cor da pele não branca, o risco de óbito por câncer da mama foi de quase duas vezes (HR=1,75, IC95%: 0,10-3,10; $p<0,0001$).

Em relação ao tamanho tumoral, verificou-se aumento do risco de óbito por câncer de mama, em cerca de três vezes para os tumores com mais de 2,0 cm (HR=2,81, IC95%: 1,41-5,57; $p<0,0001$).

A não utilização de tratamento sistêmico complementar (quimioterapia ou hormonioterapia) adicionou risco de óbito por câncer de mama em cerca de três vezes (HR=2,91, IC95%: 1,09-7,79; $p=0,05$).

As variáveis selecionadas para o processo de modelagem e os resultados do modelo de riscos proporcionais de Cox são apresentadas nas tabelas 5.20 e 5.21, respectivamente.

Tabela 5.20 - Variáveis introduzidas no processo de modelagem da população com perfil imunohistoquímico completo, segundo os respectivos critérios de seleção.

Variáveis	p-valor*
Significativas na análise de Cox univariada (p<0,05) e relevantes	
Características sociodemográficas	
Cor da pele	0,0000
Escolaridade	0,02
Plano privado de saúde	0,01
Características anatomopatológicas	
Perfil imunohistoquímico	0,0000
Perfil imunohistoquímico categorizado	0,0000
Tipo histológico	0,04
Tamanho do tumor	0,0000
Comprometimento linfonodal	0,0000
Gravidade da doença	0,0000
Estadiamento	0,0000
Invasão neurovascular	0,01
Número de linfonodos comprometidos	0,0000
Características relacionadas aos serviços de saúde e tratamento	
Natureza do serviço de saúde	0,007
Tratamento sistêmico	0,05
Hormonioterapia	0,0000
Esquema quimioterápico utilizado	0,02
Cirurgia	0,006
Relevantes e com significância na análise de Cox univariada entre 0,05 e 0,2[#]	
Idade ao diagnóstico	0,07
Número de linfonodos isolados	0,12
Quimioterapia	0,09
Radioterapia	0,16

**Teste de Log-rank;*

[#] *P-valor entre 0,15 e 0,2 deve ser considerado para o processo de modelagem (Hosmer e Lemeshow, 1989).*

Tabela 5.21 - Hazard ratios (HR) brutos e ajustados das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox, para a população com imunohistoquímica completa.

Variáveis	HR bruto	IC95%*	HR ajustado**	IC95%*
Perfil imunohistoquímico				
Luminal A	1,00		1,00	
Luminal B	0,64	0,20-2,09	0,30	0,07-1,29
Superexpressão de HER2	2,70	1,31-5,58	3,82	1,60-9,11
Triplo negativo	2,87	1,76-4,66	3,12	1,73-5,63
Idade categórica				
≥70 anos	1,00			
60-69	0,67	0,36-1,25	0,52	0,24-1,11
50-59	0,46	0,22-0,93	0,29	0,12-0,70
40-49	0,63	0,33-1,20	0,33	0,15-0,73
Até 39	1,27	0,60-2,70	1,14	0,50-2,66
Cor da pele				
Branca	1,00			
Não branca	2,75	1,73-4,38	1,75	0,10-3,10
Tamanho do tumor				
≤ 2 cm	1,00			
> 2 cm	3,86	2,16-6,90	2,81	1,41-5,57
Nº de linfonodos comprometidos				
Nenhum	1,00			
1-3	2,04	1,13-3,71	3,79	1,90-7,60
4-9	2,64	1,40-4,96	2,50	1,18-5,32
≥ 10	4,10	2,13-7,74	5,60	2,62-11,99
Tratamento sistêmico (quimioterapia e/ou hormonioterapia)				
Uso	1,00			
Não uso	2,23	0,97-5,15	2,91	1,09-7,79

*IC95%: intervalo de confiança de 95%. **Ajustada pelo perfil imunohistoquímico.

O modelo final foi ajustado também para idade ao diagnóstico na forma contínua, categorizada, ou pelo *status* menopausal, sendo observado, após ajuste, diferenças não significativas para esta variável.

As variáveis incluídas no modelo final não violaram o princípio de proporcionalidade de riscos, com resultado global do p-valor do teste de resíduos de Schoenfeld igual a 0,24.

6. DISCUSSÃO

A discussão da pesquisa realizada é apresentada sob a forma de dois artigos. O primeiro já foi aceito para publicação em revista indexada. Posteriormente, o segundo será submetido a publicação.

- ✓ Primeiro artigo: **Perfil imunohistoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer da mama.** (Artigo submetido em 23/08/11. Aceito para publicação pela Revista da Associação Médica Brasileira, 18/12/11. Publicado no V. 58, N. 2, março/abril, 2012. ISSN 0104-4230. ISSN 1806-9282 – On-line) (**Anexo IV**).

- ✓ Segundo artigo: **Sobrevida de cinco anos e fatores associados ao perfil imunohistoquímico em pacientes com câncer de mama.** No segundo artigo será abordado apenas o resumo e o abstract, pois será submetido a publicação posterior, visando manter a originalidade.

Primeiro artigo:**PERFIL IMUNOHISTOQUÍMICO E VARIÁVEIS CLINICOPATOLÓGICAS NO CÂNCER DA MAMA****IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE AND CLINICOPATHOLOGIC VARIABLES IN BREAST CANCER**

Autores: Jane Rocha Duarte Cintra^{1,2,3}, Maria Teresa Bustamante-Teixeira², Roberta Wolp Diniz¹, Homero Gonçalves Junior^{1,2}, Guilherme Fialho de Freitas¹, Thiago Marinho Florentino¹, Luiz Raphael Mota Oliveira¹, Mariana Teodoro dos Reis Neves¹, Talita Pereira³, Maximiliano Ribeiro Guerra^{1,2}.

1- Instituto Oncológico/Hospital 9 de Julho - Juiz de Fora/MG; Rua Santos Dumont, nº. 56, Bairro Granbery, Juiz de Fora, Minas Gerais.

2- Faculdade de Medicina/UFJF; NATES - Núcleo de Assessoria, Treinamento e Estudos em Saúde/UFJF; Campus Universitário – Bairro Martelos, Juiz de Fora, Minas Gerais.

3-Faculdade de Medicina/UNIPAC – Universidade Presidente Antonio Carlos; Campus Granjas Bethânia, Juiz de Fora, Minas Gerais.

Resumo:

Objetivo: Descrever as principais características em mulheres com câncer de mama, de acordo com o perfil imunohistoquímico. **Métodos:** A população foi composta a partir de coorte hospitalar formada por mulheres com diagnóstico de câncer de mama efetuado entre 2003 e 2005 (n=601) e atendidas em polo de referência em assistência oncológica de Juiz de Fora/MG. Foram selecionadas apenas 397 mulheres que possuíam imunohistoquímica completa. Para definição dos grupos segundo perfil imunohistoquímico, optou-se por classificação baseada na avaliação dos receptores de estrógeno e de progesterona, índice de proliferação celular Ki67 e superexpressão de HER2. De acordo com os diferentes fenótipos, foram definidos cinco subtipos: luminal A, luminal B-HER2 negativo, luminal B-HER2

positivo, triplo negativo e HER2 superexpresso. Resultados: A maioria era de cor da pele branca (80,7%) e pós-menopausada (64,9%), com idade média de 57,4 anos ($\pm 13,5$). Ao diagnóstico, 57,5% tinham tamanho do tumor $\geq 2,0$ cm e 41,7% exibiam comprometimento linfonodal. Os subtipos mais frequentes foram luminal B-HER2 negativo (41,8%) e triplo negativo (24,2%). No subtipo luminal A, 72,1% das pacientes eram pós-menopausadas, enquanto que os maiores percentuais na pré-menopausa foram observados nos subtipos luminal B-HER2 positivo e triplo negativo (45,2% e 44,2%, respectivamente). Verificou-se maior frequência de tumores $> 2,0$ cm e com linfonodos comprometidos nos subtipos triplo negativo e HER2 positivo. Conclusões: Esta pesquisa possibilitou avaliar a distribuição das principais características clínico-patológicas e relacionadas aos serviços de saúde em coorte de mulheres brasileiras com câncer de mama, segundo os subtipos tumorais imunohistoquímicos.

Unitermos: Câncer de mama; Imuno-histoquímica; Receptores de Progesterona; Receptores Estrogênicos; Receptor erbB-2; Antígeno Ki-67.

Abstract:

Purpose: To describe the main characteristics in women with breast cancer, according to the immunohistochemical profile. Methods: The population of this study was composed from a hospital-based cohort of all women diagnosed with breast cancer between 2003 and 2005 ($n = 601$), and treated at cancer care reference center in the city of Juiz de Fora/MG, Brazil. We selected only 397 women who had complete immunohistochemistry results. For the definition of immunohistochemical subtypes, we opted for classification based on the assessment of estrogen and progesterone receptors, the Ki67 proliferation index and overexpression of HER2, and we defined five subtypes: luminal A, luminal B-HER2 negative, luminal B-HER2 positive, triple negative and HER2 overexpressed. Results: The majority were white skin color (80.7%) and postmenopausal (64.9%). The mean age was 57.4 years (± 13.5). At diagnosis, 57.5% of women had a tumor size ≥ 2.0 cm and 41.7% had lymph node involvement. The most common subtypes were luminal B-HER2 negative (41.8%) and triple negative (24.2%). While 72.1% of patients were postmenopausal in subtype luminal A, we observed the highest percentages of premenopausal women in subtypes luminal B-HER2 positive (45.2%) and triple negative (44.2%). We found the higher frequency of tumors > 2.0 cm and metastatic lymph nodes in triple negative and HER2 overexpressed subtypes.

Conclusions: This study evaluates the distribution of the main clinical pathologic and health service-related characteristics of Brazilian women cohort with breast cancer, according to immunohistochemical profile.

Key words: Breast Neoplasms; Immunohistochemistry; Receptors, Progesterone; Receptors, Estrogen; Receptor, erbB-2; Ki-67 Antigen.

Introdução:

O câncer da mama é a neoplasia de maior incidência na população feminina mundial^{1,2,3}. Em relação à mortalidade, essa neoplasia representou cerca de 13,7% do total de mortes por câncer no mundo no ano de 2008, excetuando-se os tumores de pele não melanomas². Na população norte-americana, houve redução de 12,3% nas taxas de mortalidade por câncer de mama entre os anos de 1991 a 2006, o que foi atribuído principalmente à ampliação do rastreamento mamográfico⁴.

No Brasil, foram estimados aproximadamente 49.240 novos casos de câncer da mama em 2010, sendo a maior incidência verificada em São Paulo (80,8/ 100.000 mulheres, ajustada por idade pela população mundial)^{5,6}, similar àquela observada em países desenvolvidos⁷. Trata-se da principal causa de óbito por câncer feminino no país⁸, tendo sido estimados 11.735 óbitos pela doença em 2008⁵. Segundo dados da Secretária de Vigilância em Saúde, a população feminina de maior risco de adoecimento encontra-se na faixa etária entre 50-69 anos, entretanto ainda existem importantes limitações para que todas tenham acesso às medidas preventivas secundárias relativas a esse câncer^{9,10}.

A heterogeneidade tumoral do carcinoma da mama é um dos maiores desafios a serem enfrentados, tendo em vista que tumores com os mesmos tipos histológicos, estádios e graus de diferenciação podem apresentar desfechos distintos em relação aos fatores prognósticos e às respostas aos tratamentos instituídos^{11,12}. Percebe-se que, para melhor entendimento e caracterização dos tumores da mama, a classificação tradicional atualmente utilizada tem-se mostrado insuficiente¹². Uma abordagem abrangente é necessária e inclui as características morfológicas, avaliação da agressividade tumoral, com especial referência para tipo histológico, presença de resposta inflamatória, número de mitoses, polimorfismo nuclear e comprometimento endotelial vascular e linfáticos^{13,14,15}. Acredita-se que as divergências

evidenciadas no comportamento biológico entre tumores microscopicamente similares possam ser justificadas pela complexidade do câncer da mama e pelo acúmulo de alterações moleculares^{15,16}.

Os avanços observados nas técnicas de biologia molecular têm proporcionado melhor conhecimento sobre os mecanismos que regulam a diferenciação e a proliferação celulares^{17,18}. Acúmulo de mutações, alterações genéticas e instabilidades cromossômicas que estimulam a proliferação e o dano celular, prejudicam continuamente o sistema de regulação do crescimento e da apoptose, e provocam o surgimento do câncer. Esses fatores têm sido frequentemente reconhecidos e novos biomarcadores preditivos e prognósticos têm sido testados em amostras de tumor, por meio do método imunohistoquímico^{11,19}.

A expressão dos receptores hormonais (receptores de estrógeno - RE e receptores de progesterona - RP), bem como a superexpressão ou amplificação do fator de crescimento humano epidérmico receptor-2 (HER2) foram identificadas como importantes fatores preditivos entre as pacientes com câncer da mama^{20,21}. Atualmente esses marcadores são comumente usados para definição do tratamento e estabelecimento do prognóstico da doença, associados a variáveis clínicas e patológicas, tais como o envolvimento linfonodal, tamanho do tumor, tipo histológico, grau do tumor e margens cirúrgicas^{22,23}.

Aproximadamente dois terços dos tumores da mama expressam ativação para RE e RP no núcleo tumoral e, portanto, são candidatos à terapia antiestrogênica²⁴. Outros 20% apresentam amplificação para HER2 e podem se beneficiar de terapia alvo dirigida, com a droga trastuzumab, que é um anticorpo monoclonal, podendo ser usado isolado ou associado à quimioterapia, reduzindo o risco de recaída em 50%, quando usado em indicação de adjuvância^{25,26,27}.

Com o melhor entendimento da estrutura da sequência do DNA humano e com o desenvolvimento de métodos de alta tecnologia, como o cDNA *microarrays*, grandes mudanças nas pesquisas relacionadas com o câncer têm sido possíveis²⁸. Vários estudos já estão utilizando essa técnica de sequenciamento de DNA para melhor entendimento da grande diversidade presente entre os tumores histologicamente semelhantes²⁹.

A definição segundo o perfil imunohistoquímico é baseada na avaliação dos RE e RP, superexpressão de HER2 e índice de proliferação celular Ki67 (anticorpo monoclonal que

detecta um antígeno nuclear, expressando células que entram no ciclo celular e medindo a fração de crescimento celular)^{30,31,32,33}. De acordo com os diferentes fenótipos obtidos, são definidos cinco subtipos atualmente: luminal A (RE +, RP +, HER2 -), luminal B - HER2 negativo: (RE+ e/ou RP+, HER2-), luminal B - HER2 positivo: (RE+ e/ou RP+, HER2+), triplo negativo (RE-, RP-, HER2-) e HER2 (RE-, RP-, HER2+)³⁰. Os tumores luminais têm sido associados a prognósticos mais favoráveis, enquanto os subtipos triplo negativo e a superexpressão de HER2, a prognósticos mais reservados^{34, 35}. Os tumores triplos negativos apresentam maior risco de recorrência no período de três anos e maiores taxas de mortalidade em cinco anos, quando comparados aos outros subgrupos^{36,37}.

Considerando as implicações atuais na abordagem terapêutica do câncer da mama, deve ser estimulada a realização de estudos que propiciem uma melhor compreensão acerca da seleção dos marcadores mais adequados a serem utilizados na prática clínica em nosso país, bem como um melhor entendimento quanto à distribuição da doença nas mulheres brasileiras. Este estudo teve como objetivo avaliar a distribuição das principais características em mulheres com câncer de mama segundo perfil de receptores hormonais (RE e RP), expressão de HER2 e índice de proliferação celular Ki67, por meio do método imunohistoquímico.

Métodos:

População de estudo

A população deste estudo foi composta a partir de uma coorte de base hospitalar formada por todas as mulheres com diagnóstico de câncer de mama efetuado entre janeiro de 2003 e dezembro de 2005 (n=601), atendidas em polo de referência em assistência oncológica da cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais. A análise do perfil imunohistoquímico possibilitou constatar que 89 casos apresentavam perfil incompleto (HER2 e/ou Ki67 ausentes) e 115 casos não exibiam tal informação nos prontuários, tendo sido selecionadas para este estudo, portanto, apenas as mulheres que possuíam painel imunohistoquímico completo (n=397).

Coleta de dados e variáveis do estudo

O recrutamento dos casos foi realizado a partir do registro de câncer de base hospitalar do citado polo de referência. Por meio de busca ativa nos arquivos médicos, foi efetuada a

coleta das informações das pacientes previamente identificadas, com a utilização de ficha padronizada.

A definição do perfil imunohistoquímico dos tumores foi realizada a partir dos resultados de laudos emitidos por serviços de anatomia patológica de reconhecida qualidade técnica, baseando-se na avaliação dos RE e RP, superexpressão de HER2 e índice de proliferação celular Ki67. De acordo com os diferentes fenótipos obtidos, foram definidos cinco subtipos imunohistoquímicos: luminal A (RE +, RP +, HER2-), luminal B-HER2 negativo (RE+ e/ou RP+, HER2-), luminal B-HER2 positivo (RE+ e/ou RP+, HER2+), triplo negativo ou basal (RE-, RP-, HER2-) e HER2 superexpresso (RE-, RP-, HER2+)³⁰. Segundo o *Consensus St. Gallen* de 2011, o índice Ki67 é considerado como baixo ou negativo quando inferior a 14% e como positivo ou alto quando igual ou superior a este valor²⁹. Na população de estudo, entretanto, esse marcador foi pontuado como nulo (sem imunomarcção), baixo (10% ou menor imunopositividade) ou alto (> 10% de células imunorreativas), com base em critério adotado na época do diagnóstico dos casos³⁸. Para este estudo, o índice de Ki67 foi considerado como baixo para os casos com valor < 10% de imunopositividade e alto para aqueles com valor $\geq 10\%$.

Foram analisadas as seguintes variáveis: data do diagnóstico; idade ao diagnóstico (em anos) categorizada em: até 39, 40-49, 50-69 e maior ou igual a 70, e dicotomizada em menor ou igual a 50, e maior que 50 (ponto de corte validado como marcador para *status* menopausal)³⁹; cor da pele (classificada em branca e não branca); variáveis relativas aos serviços de saúde: natureza do serviço de oncologia (público - conveniado com o SUS, ou privado), presença de plano privado de saúde, tipo de cirurgia tratamento realizado pela instituição (cirurgia com intenção curativa ou com finalidade apenas diagnóstica: biópsia excisional ou nodulectomia/quadrantectomia sem abordagem de linfonodos quando da não realização ou impossibilidade de tratamento curativo), terapia complementar (radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia); e características tumorais: tamanho tumoral (categorizado em: $\leq 2,0\text{cm}$ e $> 2,0\text{cm}$), tipo histológico, comprometimento linfonodal, estadiamento de acordo com a Classificação TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC)⁴⁰, e presença de metástases (sistêmicas ou locorregionais, ao diagnóstico e durante o curso da doença; sendo consideradas, neste sentido, as informações obtidas no momento da coleta de dados que foi realizada no ano de 2010).

Análise dos dados

O programa EPI INFO versão 3.5.3 (2011) foi utilizado para a entrada e análise dos dados. As diferenças na distribuição das variáveis do estudo foram avaliadas pelo teste quiquadrado (χ^2) e, quando necessário, pelo teste exato de Fisher (programa SPSS 8.0), considerando-se estatisticamente significativas aquelas com p-valor $< 0,05$. A realização do presente estudo foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora - Parecer nº. 042/2008.

Resultados:

De acordo com o perfil imunohistoquímico, a população de estudo foi distribuída nos subtipos luminal A: 17,1%; luminal B-HER2 negativo: 41,8%; luminal B-HER2 positivo: 10,8%; superexpressão de HER2: 6,0%; e triplo negativo: 24,2%. O tipo histológico predominante foi o ductal infiltrante (73,3%), seguido pelo lobular infiltrante (9,8%) e outras variantes histológicas (8,6%), sendo 7,0% dos casos representados por carcinoma *in situ*.

A distribuição das principais características clínicas segundo os subtipos de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica é apresentada na Tabela 1. A idade média ao diagnóstico foi de 57,4 anos (amplitude de 26 a 91 anos), com mediana de 58,0 anos (percentis 25%: 46,0 e 75%: 67,0), sendo que 73% dessas tinham entre 40 e 69 anos. Apenas 27 mulheres (6,9%) apresentavam idade inferior a 39 anos. Entre as pacientes com superexpressão de HER2, foram identificados dois picos de maior frequência de casos: entre 40 e 59 anos, e com 70 anos ou mais.

A maioria das mulheres apresentava cor da pele branca (80,7%), observando-se maior percentual de cor da pele não branca no subtipo triplo negativo (39,7%) e de cor da pele branca no subtipo luminal B-HER2 negativo (45,4%) ($p=0,02$).

Tabela 1 - Distribuição das características clínicas segundo subtipos de câncer da mama classificados pela imunohistoquímica.

Características	Luminal A	Luminal B-HER2 negativo	Luminal B-HER2 positivo	HER2	Triplo negativo	Total casos e %	p-valor
Cor da pele							0,02
Branca	50	129	28	17	60	284	
Linha %	17,6	45,4	9,9	6,0	21,1	100	
Col %	89,3	84,9	77,8	81,0	69,0	80,7	
Não branca	6	23	8	4	27	68	
Linha %	8,8	33,8	11,8	5,9	39,7	100	
Col %	10,7	15,1	22,2	19,0	31,0	19,3	
Idade ao diagnóstico[#]							0,5
<40	2	14	6	1	4	27	
Linha %	7,4	51,9	22,2	3,7	14,8	100	
Col %	2,9	8,5	14,3	4,2	4,2	6,9	
40-49	16	36	11	6	34	103	
Linha %	15,5	35,0	10,7	5,8	33,0	100	
Col %	23,5	22,0	26,2	25,0	35,8	26,2	
50-59	15	38	7	6	19	85	
Linha %	17,6	44,7	8,2	7,1	22,4	100	
Col %	22,1	23,2	16,7	25,0	20,0	21,6	
60-69	21	44	8	5	21	99	
Linha %	21,2	44,4	8,1	5,1	21,2	100	
Col %	30,9	26,8	19,0	20,8	22,1	25,2	
≥ 70	14	32	10	6	17	79	
Linha %	17,7	40,5	12,7	7,6	21,5	100	
Col %	20,6	19,5	23,8	25,0	17,9	20,1	
Status menopausal							0,07
Pós-menopausa	49	113	23	17	53	225	
Linha %	19,2	44,3	9,0	6,7	20,8	100	
Col %	72,1	68,9	54,8	70,8	55,8	64,9	

Pré-menopausa	19	51	19	7	42	138
Linha %	13,8	37,0	13,8	5,1	30,4	100
Col %	27,9	31,1	45,2	29,2	44,2	35,1

*IC95%: Intervalo de confiança de 95%; **Teste de χ^2 para cada variável; #Teste de Fisher.

A idade dicotomizada para a caracterização do *status* menopausal mostrou que 64,9% das pacientes encontravam-se na pós-menopausa. Para o subtipo luminal A, constatou-se que 72,1% das pacientes eram pós-menopausadas, enquanto que, para os subtipos luminal B-HER2 positivo e triplo negativo, foram verificados os maiores percentuais de mulheres na pré-menopausa (45,2% e 44,2%, respectivamente; $p=0,07$).

As características patológicas segundo os subtipos considerados são apresentadas na Tabela 2. Ao diagnóstico, 57,5% das pacientes possuíam tumores $> 2,0$ cm e 41,7% apresentavam comprometimento linfonodal pela doença da mama. Os maiores percentuais de tumores $> 2,0$ cm foram observados entre os subtipos superexpressão de HER2, luminal B-HER positivo e triplo negativo (78,9%, 70,0% e 60,6%, respectivamente), enquanto, entre o subtipo luminal A, foi verificado tumor $\leq 2,0$ cm em 58,7% dos casos ($p=0,009$). Destaca-se que os maiores percentuais de tumores > 5 cm foram verificados nos subtipos luminal B-HER2 positivo e triplo negativo (17,5% e 13,8%, respectivamente; $p=0,03$ – dados não apresentados). Entre os subgrupos envolvidos com a maior frequência de comprometimento linfonodal, sobressaíram-se: luminal B-HER2 positivo: 53,8%; triplo negativo: 48,9%; e superexpressão de HER2: 40,9%, enquanto o luminal A apresentou o menor percentual (12,3%) ($p=0,05$). Verificou-se maior frequência de tumores $> 2,0$ cm e linfonodos comprometidos entre os subtipos triplo negativo, luminal B-HER2 positivo e HER2 amplificado.

Para o subtipo luminal A, 92% dos tumores exibiam estádios mais iniciais (*in situ*: 7,9%; I: 44,4%; II: 39,7%), enquanto que, para os outros subgrupos, evidenciaram-se maiores percentuais nos estádios II e III (luminal B-HER2 positivo: 72,1%; Triplo negativo: 71,2%; superexpressão HER2: 63,6%; luminal B-HER2 negativo: 61,5%).

Ao diagnóstico, foi identificada maior frequência de doença em estágio IV para o subtipo HER2 amplificado (9,1%). No tocante ao estado menopausal, observaram-se maiores percentuais de casos com estádios iniciais nas mulheres na pós-menopausa (*in situ*: 73,9%; I: 72,1%; II: 63,6%), enquanto as mulheres na pré-menopausa exibiram maiores percentuais de doença avançada (III: 48,8% e IV: 21,4%; $p=0,02$ – dados não apresentados).

A doença metastática ao diagnóstico foi evidenciada em 14 mulheres (3,7%), algumas com mais de um sítio metastático envolvido, sendo os mais frequentes: ósseo (70,5%), hepático (23,5%) e pulmonar (17,6%). No curso da doença, 15,9% das pacientes ($n=63$) desenvolveram disseminação sistêmica. Entre os subtipos mais envolvidos com o aumento da morbidade, destacaram-se: HER2 amplificado (50,0%) e triplo negativo (48,0%), quando comparados aos subtipos luminal A (13,8%) e luminal B-HER2 positivo (19,2%), estes últimos relacionados à menor incidência de metástases a distância ($p=0,004$ – dados não apresentados).

Tabela 2 - Distribuição das características patológicas segundo subtipos de câncer da mama classificados pela imunohistoquímica.

Características	Luminal A	Luminal B-HER2 negativo	Luminal B-HER2 positivo	HER2	Triplo negativo	Total Casos e %	p-valor
Tamanho do tumor[#]							0,009
≤ 2,0cm	37	68	12	4	37	158	
Linha %	23,4	43,0	7,6	2,5	23,4	100	
Col %	58,7	43,6	30,0	21,1	39,4	42,5	
> 2,0cm	26	88	28	15	57	214	
Linha %	12,1	41,1	13,1	7,0	26,6	100	
Col %	41,3	56,4	70,0	78,9	60,6	57,5	
Linfonodos							0,05
Negativos	48	90	18	13	46	215	
Linha %	22,3	41,9	8,4	6,0	21,4	100	
Col %	71,6	59,6	46,2	59,1	51,1	58,3	

Positivos	19	61	21	9	44	154	
Linha %	12,3	39,6	13,6	5,8	28,6	100	
Col %	28,4	40,4	53,8	40,9	48,9	41,7	
Metástases (ao diagnóstico e no curso da doença)							0,0005
Ausente	62	139	38	14	69	322	
Linha %	19,3	43,2	11,8	4,3	21,4	100	
Col %	91,2	83,7	88,4	58,3	71,9	81,1	
Presente	6	27	5	10	27	75	
Linha %	8,0	36,0	6,7	13,3	36,0	100	
Col %	8,8	16,3	11,6	41,7	28,1	18,9	
Estadiamento[#]							0,001
<i>In situ</i>	5	11	3	3	1	23	
Linha %	21,7	47,8	13,0	13,0	4,3	100	
Col %	7,9	7,1	7,0	13,6	1,1	6,1	
I	28	43	8	3	23	105	
Linha %	26,7	41,0	7,6	2,9	21,9	100	
Col %	44,4	27,6	18,6	13,6	24,5	27,8	
II	25	67	17	11	35	155	
Linha %	16,1	43,2	11,0	7,1	22,6	100	
Col %	39,7	42,9	39,5	50,0	37,2	41,0	
III	3	29	14	3	32	81	
Linha %	3,7	35,8	17,3	3,7	39,5	100	
Col %	4,8	18,6	32,6	13,6	34,0	21,4	
IV	2	6	1	2	3	14	
Linha %	14,3	42,9	7,1	14,3	21,4	100	
Col %	3,2	3,8	2,3	9,1	3,2	3,7	

*IC95%: Intervalo de confiança de 95%; **Teste de χ^2 para cada variável; [#]Teste de Fisher. O total (n) de cada variável pode diferir devido à ocorrência de dados ignorados.

Entre as 16 (7,3%) mulheres que apresentaram recorrência local e regional da doença, os subtipos HER2 positivo e triplo negativo também foram responsáveis pelos maiores percentuais (14,3% e 12,2%, respectivamente), sendo que, no subgrupo luminal A, foi identificada apenas uma paciente com recidiva local. Não foi observada diferença significativa na distribuição da presença de metástases na população de estudo, segundo a natureza do serviço de saúde (público versus privado – dados não apresentados).

A distribuição das características relacionadas à utilização dos serviços de saúde é apresentada na Tabela 3. O maior percentual dos casos utilizou assistência oncológica da rede privada de saúde (56,4%). Entre os subtipos HER2 superexpresso, luminal B-HER2 negativo e luminal A, a maioria das pacientes foi atendida pelo serviço privado de saúde (83,3%, 59,0% e 54,4%, respectivamente), enquanto que, entre os subtipos luminal B-HER2 positivo e triplo negativo, constatou-se distribuição uniforme entre a assistência oncológica da rede de saúde pública (SUS) e privada ($p=0,03$). Entre as mulheres atendidas pelo serviço público, 5,6% possuíam plano privado de saúde.

Tabela 3 - Distribuição das características relacionadas à utilização dos serviços de saúde e tratamento, segundo subtipos de câncer de mama classificados pela imunohistoquímica.

Características	Luminal A	Luminal B HER2 negativo	Luminal B HER2 positivo	HER2	Triplo negativo	Total casos e %	p-valor
Serviço de Saúde[#]							0,03
Privado	37	98	21	20	48	224	
Linha %	16,5	43,8	9,4	8,9	21,4	100	
Col %	54,4	59,0	48,8	83,3	50,0	56,4	
Público	31	68	22	4	48	173	
Linha %	17,9	39,3	12,7	2,3	27,7	100	
Col %	54,6	41,0	51,2	16,7	50,0	43,6	
Cirurgia[#]							0,2
Curativa	53	126	37	16	82	314	
Linha %	16,9	40,1	11,8	5,1	26,1	100	
Col %	80,3	79,2	90,2	72,7	86,3	82,0	

Diagnóstica	13	33	4	6	13	69	
Linha %	18,8	47,8	5,8	8,7	18,8	100	
Col %	19,7	20,8	9,8	23,7	13,7	18,0	
Hormonioterapia[#]							0,0000
Uso	60	139	33	1	4	237	
Linha %	25,3	58,6	13,9	0,4	1,7	100	
Col %	88,2	84,8	76,7	4,2	4,3	60,3	
Não uso	8	25	10	23	90	156	
Linha %	5,1	16,0	6,4	14,7	57,7	100	
Col %	11,8	15,2	23,3	95,8	95,7	39,7	
Quimioterapia							0,0000
Uso	25	94	28	17	74	238	
Linha %	10,5	39,5	11,8	7,1	31,1	100	
Col %	36,8	57,3	65,1	70,8	78,7	60,6	
Não uso	43	70	15	7	20	155	
Linha %	27,7	45,2	9,7	4,5	12,9	100	
Col %	63,2	42,7	34,9	29,2	21,3	39,4	
Radioterapia[#]							0,01
Uso	57	116	36	19	69	297	
Linha %	19,2	39,1	12,1	6,4	23,2	100	
Col %	86,4	73,4	90,0	95,0	83,1	80,9	
Não uso	9	42	4	1	14	70	
Linha %	12,9	60,0	5,7	1,4	20,0	100	
Col %	13,6	26,6	10,0	5,0	16,1	19,1	

*IC95%: Intervalo de confiança de 95%; **Teste de χ^2 para cada variável; [#]Teste de Fisher. O total (n) de cada variável pode diferir devido à ocorrência de dados ignorados.

A maioria das mulheres foi submetida à cirurgia com intenção curativa (93,8%). Evidenciaram-se maiores percentuais de cirurgia curativa entre os casos com estádios I (99,0%), II (92,9%) e III (97,4%), e de cirurgia diagnóstica entre aqueles com estágio IV (53,8%) ($p < 0,001$), não sendo observada diferença significativa na distribuição dos casos

quanto à indicação da cirurgia (curativa ou diagnóstica), segundo os subtipos imunohistoquímicos estabelecidos. No que se refere ao tratamento sistêmico (quimioterapia e/ou hormonioterapia), 95,1% das pacientes receberam algum tipo de abordagem terapêutica, sendo que 60,6% receberam quimioterapia (n=238) e 60,3% terapia hormonal (n=237). Constatou-se amplo uso de hormonioterapia entre as pacientes com os subtipos luminais (A: 88,2%; B-HER2 negativo: 84,8%; e B-HER2 positivo: 76,7%), sendo tal uso verificado em percentuais mínimos entre os subtipos HER2 amplificado e triplo negativo (0,4% e 1,7%, respectivamente) ($p < 0,001$). Entre os subtipos, verificaram-se maiores percentuais de uso de quimioterapia nos casos classificados como triplo negativo (78,7%) e HER2 amplificado (70,8%), enquanto que, entre o subtipo luminal A, apenas 36,8% dos casos fizeram uso de tal terapêutica ($p < 0,001$). Entre os casos do subgrupo luminal B-HER2 positivo, 34,9% das pacientes não fizeram uso de quimioterapia. A radioterapia foi utilizada em 80,9% das pacientes, principalmente entre aquelas que apresentavam os subtipos HER2 superexpresso (95,0%) e luminal B-HER2 positivo (90,0%), que se encontravam nos subgrupos envolvidos com doença mais avançada ao diagnóstico (tumores $> 2,0$ cm e linfonodos comprometidos), em comparação com aquelas que não utilizaram essa terapêutica ($p = 0,01$).

Discussão e conclusão:

Neste estudo, foi identificada a distribuição dos subtipos imunohistoquímicos em pacientes portadoras de câncer de mama atendidas na rede de saúde pública e privada de município de médio porte, pólo de referência macrorregional em assistência oncológica da região Sudeste do Brasil.

De acordo com este perfil, os subtipos imunohistoquímicos com maiores frequências foram o luminal B-HER2 negativo (41,8%) e o triplo negativo (24,2%). Tal achado difere do observado em estudo realizado com 10.159 mulheres, a partir de dados de 12 registros de câncer de base hospitalar e populacional de vários países (América do Norte, Europa e Austrália), com período de referência dos casos de 1974 a 2005, que demonstrou o subtipo luminal A como o mais frequente, com percentual de cerca de 71,3%, seguido pelo subtipo triplo negativo (16%)⁴¹. Nesse último estudo, não foi incluída a avaliação do índice de proliferação celular Ki67, tendo sido considerados para a classificação dos subtipos outros marcadores, tais como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e citoqueratinas 5 e/ou 6.

No presente estudo, entretanto, foi considerada a classificação proposta pelo Consenso de *St. Gallen* (2011), a qual estratificou os tumores luminais em: A, B-HER2 negativo e B-HER2 positivo, levando em consideração o ponto de corte de 14% para o índice de proliferação celular Ki67. No entanto, o índice de Ki67 foi considerado, neste estudo, como baixo para os casos com valor < 10% de imunopositividade e alto para aqueles com valor \geq 10%, uma vez que, nesta população, esse marcador foi pontuado como nulo (sem imunomarcção), baixo (10% ou menor imunopositividade) ou alto (> 10% de células imunorreativas), com base no critério adotado na época do diagnóstico dos casos³⁸. Tal fato pode justificar, portanto, o percentual elevado de tumores classificados como luminal B-HER2 negativo neste estudo.

O subtipo triplo negativo, que na maioria dos estudos apresenta frequência entre 10 e 20%^{31,35,41,42}, foi identificado em quase um quarto da população estudada (24,2%). Este subtipo exibiu percentuais maiores em pacientes mais jovens, com menos de 50 anos (40%) e de cor da pele não branca (39,7%). Esses achados são semelhantes ao observado em outros estudos, que têm mostrado, persistentemente, o predomínio de tumores triplo negativo entre as pacientes mais jovens da raça negra, além de exibir doença mais avançada ao diagnóstico e com índices de proliferação celular mais elevado^{35,43}. Em conjunto com o subtipo triplo negativo, os subgrupos HER2 amplificado e luminal B-HER2 positivo também exibiram, neste estudo, percentuais mais elevados de pacientes com cor da pele não branca e doença mais avançada inicialmente. Cabe destacar que os subtipos que expressam HER2 são fortemente influenciados pelo estado proliferativo do tumor, que tende a ser mais elevado nesses subgrupos⁴⁴, o que pode justificar suas associações com tumores com comportamentos mais agressivos.

O tipo histológico predominante foi o ductal infiltrante (73,5%), achado semelhante aos de outros estudos realizados para avaliar sobrevida em mulheres com câncer de mama no país^{45,46,47,48}. A idade média ao diagnóstico foi de 57,4 anos, achado similar ao observado em estudo conduzido por Blows e colaboradores (2010)⁴¹, no qual foi verificada maior frequência da doença entre mulheres com 50 e 59 anos de idade para todos os subtipos, porém um pouco maior que a idade média encontrada em outros estudos brasileiros^{47,48}, que foram respectivamente de 54,0 e 56,4 anos. Kwan e colaboradores (2009)⁴⁹ verificaram maior frequência de mulheres mais jovens no subtipo triplo negativo, achado similar ao encontrado neste estudo, no qual foi identificado percentual de 35,8% na faixa etária entre 40 e 49 anos.

A grande maioria das mulheres apresentava cor da pele branca (80,7%), com maior frequência entre todos os subtipos. A raça negra, em geral, está associada ao pior prognóstico da doença, quando comparada a outros grupos étnicos-raciais⁵⁰. Verificamos maior percentual de cor da pele não branca no subtipo triplo negativo (39,7%), que se mostrou relacionado à doença mais avançada inicialmente, o que pode refletir, para essas mulheres, o diagnóstico tardio e o acesso dificultado aos serviços de saúde. Tal achado pode representar também uma maior gravidade desses tumores dado o seu fenótipo. Deve-se levar em conta, entretanto, a miscigenação existente em nossa população (se comparada com a população norte-americana, por exemplo), o que dificulta a caracterização precisa dessa variável e, ainda, a possibilidade de erro de classificação da cor da pele neste estudo, uma vez que a coleta dessa informação foi realizada a partir da percepção dos profissionais responsáveis pelo preenchimento da ficha de atendimento inicial.

Na interpretação da presença de metástases na população de estudo deve ser levado em consideração a possibilidade de subestimativa da metástase ao diagnóstico, uma vez que não foi possível acessar os exames de estadiamento para todos os casos. Neste sentido, vale enfatizar também que não foi observada diferença significativa na distribuição da presença de metástases na população de estudo, segundo a natureza do serviço de saúde (público *versus* privado).

Ressalte-se que, nesta população que apresentava todos os marcadores selecionados para o estudo, 56,4% das mulheres foram atendidas pelo setor privado de saúde. Portanto, trata-se de uma população diferenciada no que se refere ao acesso ao serviço de saúde, em relação à população brasileira em geral. Para os subtipos HER2 superexpresso, luminal B-HER2 negativo e luminal A, a maioria das pacientes foi atendida pelo serviço privado de saúde (83,3%, 59,0% e 54,4%, respectivamente). Destaca-se também que, entre as pacientes que foram atendidas no serviço público de saúde, 5,6% possuíam plano privado de assistência em saúde. Foi verificada maior frequência de tumores <2,0 cm (65,8%) e ausência de comprometimento linfonodal (62,8%) nas pacientes atendidas no serviço de saúde de natureza privada, enquanto os maiores percentuais tumores >2,0 cm e linfonodos positivos foram identificados na rede pública de saúde (66,3 % e 50,6%, respectivamente; $p=0,003$ e $p=0,002$). Em estudo de sobrevida realizado por Guerra e colaboradores (2007)⁵¹, em coorte hospitalar de mulheres com câncer de mama assistidas no mesmo município, foi observada maior frequência de pacientes que possuía plano de assistência privada e que tinha sido atendida por serviço de saúde de natureza pública (37,7%). No entanto, foi ressaltado, nesse

último estudo, um maior risco de óbito por câncer de mama naquelas mulheres sem plano privado de saúde, o que foi relacionado ao diagnóstico mais tardio e à dificuldade de acesso ao tratamento específico, em conformidade com o observado na coorte do presente estudo quanto à natureza do serviço de saúde utilizado.

Observam-se, para os países em desenvolvimento, taxas de incidência de câncer em geral, considerando todas as localizações, menores (cerca de metade) do que aquelas observadas em países desenvolvidos. Entretanto, as taxas de mortalidade tendem a ser semelhantes nesses países³, o que pode ser resultado de um maior risco de óbito nos países em desenvolvimento, provavelmente em decorrência de uma combinação de fatores de risco existentes nesses últimos países, como diagnóstico realizado em fase mais tardia da doença e acesso limitado aos métodos diagnósticos e ao tratamento padronizado^{3,10}. Muito embora o nível socioeconômico da população de estudo possa ser considerado como elevado, em relação à população brasileira em geral, ainda predominaram tumores > 2,0 cm e axilas positivas, reforçando a necessidade de políticas públicas de saúde direcionadas à consolidação do programa nacional de rastreamento do câncer de mama, especialmente para o grupo de mulheres considerado como de maior risco, bem como a garantia de tratamento oportuno para os casos diagnosticados.

Cabe ressaltar que o percentual elevado do subtipo luminal B-HER2 negativo verificado nesta coorte pode estar relacionado à provável inclusão de percentual desconhecido de tumores que deveriam ser classificados como luminais A, segundo classificação anterior a do Consenso de *St. Gallen* (2011). Sendo assim, a utilização da classificação proposta pelo referido Consenso neste estudo pode ter favorecido a combinação, na categoria luminal B-HER2 negativo, dos subtipos luminal B e luminal A, sendo este último subtipo frequentemente associado a um prognóstico mais favorável. Tal possibilidade deve ser levada em consideração na interpretação das diferenças observadas em relação ao subtipo luminal B-HER2 negativo.

Finalmente, deve-se considerar que, neste estudo, os dados imunohistoquímicos foram obtidos através de laudos constantes dos arquivos médicos, não tendo sido realizadas revisões de exames, o que pode prejudicar a confiabilidade destas informações. Entretanto, vale notar que todos os serviços de anatomia patológica responsáveis pela avaliação do painel imunohistoquímico na população de estudo exibiam reconhecida qualidade técnica, se encontravam credenciados e prestavam atendimento concomitantemente à rede pública e

privada. Tais constatações reforçam a qualidade destes dados e minimizam um possível erro diferencial relacionado à natureza dos serviços de saúde.

A realização desta pesquisa possibilitou a caracterização dos subgrupos imunohistoquímicos em pacientes portadoras de câncer de mama atendidas em pólo de referência em assistência oncológica da Região Sudeste do Brasil, por meio da utilização de classificação imunohistoquímica recentemente atualizada³⁰. Permitiu, ainda, a avaliação da distribuição destes subgrupos em relação às principais características clinicopatológicas e aquelas relacionadas ao uso dos serviços de saúde. Nesse sentido, vale lembrar que a associação entre o diagnóstico histológico e a técnica imunohistoquímica pode ajudar na determinação do perfil fenotípico do carcinoma de mama, buscando melhoria na resposta terapêutica.

Percebe-se, portanto, a necessidade de maior utilização das informações disponíveis nos serviços de saúde responsáveis pelo atendimento ao paciente com câncer no Brasil, com a finalidade de produção de conhecimento que possa auxiliar o melhor enfrentamento deste agravo à saúde dentro da nossa realidade.

Conflitos de interesse: Não há.

Referência bibliográfica:

1. GLOBOCAN 2008: Cancer incidence and mortality worldwide in 2008 – IARC; Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>. Acesso em: 08/07/2011.
2. Ferlay J, Shin H.R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, Dec.15;127(12):2893-917.
3. Jemal A, Bray F, Center M.M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin*, 2011. Mar-Apr;61(2):69-90.

4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277–300.
5. Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil [texto na Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2010. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/versaofinal.pdf>. Acesso em: 18/05/2011.
6. Azevedo e Silva, G, *et al.* Tendências e controle do câncer e os 20 anos do Sistema Único de Saúde no Brasil. *Saúde Brasil 2008 – 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil*. Brasília; Ministério da Saúde, 2009. P 1-416.
7. The Lancet – Saúde no Brasil, Publicado *Online* em 9 de maio de 2011. Disponível em: <http://www.thelancet.com/series/health-in-brazil>. Acesso em: 20/07/11.
8. Guerra MR, Gallo CVM, Azevedo e Silva G. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2005; 51(3): 227-234.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde.
10. Azevedo e Silva, G.; Bustamante-Teixeira, M. T.; Guerra, M. R.; Moura, L. Tendências e controle do câncer e os 20 anos do Sistema Único de Saúde no Brasil. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. *Saúde Brasil 2008: 20 anos do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. P. 365-84.
11. Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumors subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer*. 2004; 40(18):2667-75.
12. Reis-Filho JS, Westbury C, Pierga JY. The impact of expression, profiling on prognostic and predictive testing in breast cancer. *J Clin Pathol*.2006; 59(3):225-31.
13. Viale G. Pathological work up of the primary tumor: Getting the proper information out of it. *Breast* 2011 Oct;20 Suppl 3:S82-6.
14. Acs G, Paragh G, Rakosy Z, Laronga C, Zhang PJ. The extent of retraction clefts correlates with lymphatic vessel density and VEGF-C expression and predicts nodal

- metastasis and poor prognosis in early-stage breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2011 Oct 21 doi: 10.1038/modpathol.2011.138.
15. Duda-Szymanska J, Sporny S. The practical value of breast cancer molecular classification. *Pol Merkur Lekarski*, 2011 Jul;31(181):5-8.
 16. Putti TC, El-Rehim DM, Rakha EA, Paish CE, Lee AH, Pinder SE, *et al*. Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis. *Mod Pathol*. 2005; 18(1):26-35.
 17. Amendola L C B, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2005; 51(4): 325-330.
 18. Hanahan D, Weinberg RA. The hall marks of cancer. *Cell*. 2000; 100(1):57-70.
 19. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, *et al*. American Society of Clinical Oncology /College of American Pathologists guideline recommendations for Immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:907-22.
 20. Salles MA; Cúrcio VS; Perez AA; Gomes DS; Gobbi H. Contribuição da imunohistoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. *J Bras Patol Med Lab*. 2009; v 45, n. 3, p. 213-222.
 21. Karger S., Freiburg Gmb H. Pathologists' Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2010; 5(3): 185–187.
 22. Carlos S. Vallejos, Henry L. Gómez, Wilder R. Cruz. *Clinical Breast Cancer*, 2010. Vol. 10, No. 4, 294-300.
 23. Lloyd M C, Allam-Nandyala P, Purohit C N *et al*. Using image analysis as a tool for assessment of prognostic and predictive biomarkers for breast cancer: How reliable is it? *J Pathol Inform*. 2010; 1:29.
 24. Dowsett M, Houghton J, Iden C, Salter J, Farndon J, A'Hern R, *et al*. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according to estrogen

- receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Ann Oncol* 2006; 17:818-26.
25. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE *et al.* Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29(25):3366-73.
 26. Piccart-Gehbart M. J., Procter M., Leyland-Jones B. *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J. Med.* 2005, vol. 353, n°. 16, 1659-72.
 27. Guarneri V, Frassoldati A, Bruzzi P *et al.* Multicentric, Randomized Phase III Trial of Two Different Adjuvant Chemotherapy Regimens plus Three Versus Twelve Months of Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Breast Cancer (Short-HER Trial; NCT00629278) *Clinical Breast Cancer.* 2008, Vol. 8, No. 5, 453-456.
 28. Simon R, Mirlacher M, Sauter G. Tissue microarrays in cancer diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3(4):421-30.
 29. Sorlie T, Wang Y, Xiao C, Johnsen H, Naume B, Samaha RR, *et al.* Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics.*2006; 7:127.
 30. Goldhirsch A., Wood W.C. *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*, 2011.
 31. Voduc K. D., Cheang M.C.U., Tyldesley S. Breast cancer subtypes and risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 2010, 28(10):1684-91.
 32. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, *et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4429-34).
 33. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, *et al.* Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007; 9:R65.

34. Perou CM. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancers. *The Oncologist* 2011; 16(suppl 1):61–70.
35. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, *et al*: Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006, 295:2492-2502.
36. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V: Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007, 109:1721-1728.
37. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM: The triple negative paradox: primary tumor chemo sensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:2329-2334.
38. Tan P.H., Bay B.H. *et al*. Immunohistochemical detection of Ki67 in breast cancer correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and cell death. *Mod Pathol*, 2005. Mar;18(3):374-81.
39. Anderson W.F., Jatoi I., Devesa S.S. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90(2):127-37.
40. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Editors). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th Edition, Dec. 2009. International Union Against Cancer – UICC: Wiley-Blackwell. 336p.
41. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, Van Leeuwen *et al*. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: A collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *Plos Med* May 2010,7(5).
42. Cassol L, Silveira Graudenz M, Zelmanowicz A, Cancela A, Werutsky G *et al*. Basal-like immunophenotype markers and prognosis in early breast cancer. *Tumori* 2010 Nov-Dec;96(6):966-70.

43. Corrêa P B, Toralles M B P, Abe-Sandes K, Machado T M B, Bonfim T M *et al.* Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana. R. Ci. méd. biol. 2010; 9(Supl.1):3-7.
44. Kaufmann M, Pusztai L. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus recommendations from an International Expert Panel. Cancer 2011 Apr 15;117(8):1575-82.
45. Azevedo e Silva G, Silva AM, Caula WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. Cas Saúde Pública 2004;20(5):1232-9.
46. Brito C, Portela MC, De Vasconcelos MTL. Assistência oncológica pelo SUS a mulheres com câncer de mama no Estado do Rio de Janeiro. Rev Saúde Pública 2005;39(6):874-81.
47. De Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. Cad Saúde Pública 2006;22(10):2219-28.
48. Guerra M.R, Gulnar A. S. M, Bustamante-Teixeira M.T. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. Cad. Saúde Pública, 2009; 25(11): 2455-2466.
49. Field TS, Buist DSM, Doubeni C *et al.* Disparities and survival among breast cancer patients. J Nat Inst Monography, 2005; 35:88-95.
50. Kwan M L, Kushi L H, Weltzien E, Maring B, Kutner S E *et al.* Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast Cancer Resarch 2009,11:R31.
51. Guerra M R. Sobrevida e fatores prognósticos para o câncer de mama em Juiz de Fora, Minas Gerais, na coorte diagnosticada entre 1998 e 2000. [Tese]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Instituto de Medicina Social; 2007.

Correspondência:

Rua General Oswaldo Loyola, n. 11, Condomínio Bosque Imperial, Bairro Morro do Imperador.

CEP: 36036-464

Juiz de Fora – Minas Gerais

janerc@terra.com.br

Segundo artigo:**“SOBREVIDA DE CINCO ANOS E FATORES ASSOCIADOS AO PERFIL IMUNOHISTOQUÍMICO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA”**

“FIVE-YEARS SURVIVAL AND FACTORS ASSOCIATED WITH TO THE IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER”

Autores

Jane Rocha Duarte Cintra^{1,2}, Maria Teresa Bustamante-Teixeira², Maximiliano Ribeiro Guerra^{1,2}, Roberta Wolp Diniz¹, Guilherme Fialho de Freitas¹, Paola Vasconcellos¹, Camila Diegues¹.

1- Instituto Oncológico/Hospital 9 de Julho - Juiz de Fora/MG; Rua Santos Dumont, nº. 56, Bairro Granbery, Juiz de Fora, Minas Gerais.

2- Faculdade de Medicina/UFJF; NATES - Núcleo de Assessoria, Treinamento e Estudos em Saúde/UFJF; Campus Universitário – Bairro Martelos, Juiz de Fora, Minas Gerais.

Resumo

Objetivo: Analisar as taxas de sobrevida de cinco anos e os principais fatores associados destacando o perfil imunohistoquímico, em mulheres com câncer de mama. **Métodos:** A população foi composta a partir de coorte hospitalar formada por mulheres com diagnóstico de câncer de mama efetuado entre 2003 e 2005 (n=563) e atendidas em polo de referência em assistência oncológica de Juiz de Fora/MG. A data do diagnóstico histopatológico da doença foi considerada como início do tempo de sobrevida e a data do óbito pela doença foi considerada como o evento adverso. Foram censuradas as mulheres que permaneceram vivas até dezembro de 2010, data final do seguimento. Para aquelas que interromperam o seguimento, a data da censura foi referente ao último acompanhamento no registro médico. As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças observadas foram avaliadas pelo teste de log-rank, e o modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para a avaliação prognóstica. **Resultados:** A idade média das pacientes foi de 58,1 anos, sendo a maioria das pacientes (81,1%) da raça branca e pós-menopausadas (66,8%). Os estádios clínicos predominantes foram o II (36,7%) e III (25,3%).

O subtipo mais frequente foi o luminal A (n=295 casos – 52,4%) seguido dos casos com perfil desconhecido (n=107 - 19%). A função de sobrevida específica para o câncer de mama, no período de cinco anos, foi de 79,93%, sendo significativamente maior para as pacientes da raça branca e com plano privado de saúde, alta escolaridade, doença inicial e utilização de terapia adjuvante. Os principais fatores prognósticos associados à pior sobrevida foram: triplo negativo ($p<0,001$), HER2 superexpresso ($p=0,01$) e perfil imunohistoquímico desconhecido ($p=0,01$); raça não branca ($p=0,02$); doença avançada (estágio III e IV – $p<0,001$); tratamento sistêmico não realizado ($p=0,009$) e não utilização de quimioterapia de 1ª linha ($p=0,09$).

Conclusão: Esta pesquisa possibilitou reforçar a importância da caracterização do perfil imunohistoquímico na sobrevida de pacientes com câncer de mama.

Unitermos: Câncer da mama. Imuno-histoquímica; Receptores de Progesterona; Receptores Estrogênicos; Receptor erbB-2; Antígeno Ki-67. Fatores prognósticos. Análise de sobrevivência.

Abstract:

Purpose: Analyze the 5-year breast cancer specific-survival rate and according to the immunohistochemical profile of women diagnosed with breast cancer. **Methods:** The population was composed from a hospital-based cohort of all women diagnosed with breast cancer between 2003 and 2005 (n= 563), and treated at cancer care reference center in the city of Juiz de Fora/MG, Brazil. Survival time was counted from the date of the histopathological diagnosis and the date of death due to breast cancer was considered the adverse event. Women alive until December 2010, the final date of the follow-up, were censored. For those who interrupt treatment, censor date was the last follow-up in the medical records. Kaplan-Meier survival curves were estimated, and multivariate analysis was performed by the Cox proportional hazard model. **Results:** Mean age was 58,1 years, and the majority were white skin color (81,1%) and postmenopausal (66,8%). Clinical Stages II (36,7%) and III (25,3%) predominated. The most common subtypes were luminal A (n= 295 cases – 52,4%) and cases with unknown profile (n= 107 – 19%). Breast cancer specific five-year survival rate was 79,9%, being significantly higher for no white patients and private health plan, high school, early disease and use of adjuvant therapy. The main prognostic factors associated with poor survival were: triple negative ($p=0.000$), HER2 overexpression ($p=0.01$) and immunohistochemical profile unknown ($p=0.01$), no white race ($p=0.02$), advanced disease

(stage III and IV – $p=0.000$), no realization of systemic treatment ($p=0.009$) and no use of first line chemotherapy ($p=0.09$). **Conclusion:** This research allowed identification of the profile and disease survival of breast cancer patients, according to immunohistochemical profile.

Key words: Breast Neoplasms; Immunohistochemistry; Receptors, Progesterone; Receptors, Estrogen; Receptor, erbB-2; Ki-67 Antigen. Prognosis. Survival analysis.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Melhorar a situação de saúde por meio da promoção da saúde, da prevenção e controle de doenças, constitui-se como força vital no movimento de saúde pública, no qual a saúde é concebida como um fenômeno social que diz respeito à qualidade de vida.

Diversas estratégias de promoção da saúde e prevenção têm sido utilizadas com o objetivo de prevenir enfermidades, diagnosticá-las e tratá-las precocemente e minimizar seus efeitos na população, assegurando, a cada indivíduo, um padrão de vida adequado à manutenção da sua saúde. A prevenção de doenças, sobretudo as de maior carga global, como é o caso das doenças crônicas, estando o câncer entre elas, converteu-se numa das armas mais eficazes da saúde pública. Exames periódicos permitem, hoje, um controle sanitário e preventivo mais eficaz devido ao aprimoramento dos recursos técnicos e da ampliação do acesso aos serviços de saúde. Muitos vêem isto como a esperança do futuro da prevenção. Mas precaução é essencial. O propósito principal é prevenir no lugar de tratar a doença, pois o tratamento da doença, na fase terciária, é sempre mais dispendioso do que qualquer programa de prevenção primária e secundária, tanto do ponto de vista econômico quanto do impacto na qualidade de vida.

O câncer de mama apresenta clara evidência de que possa ser identificado em fase precoce, quando ainda não está clinicamente aparente, o que permitirá minimizar os agravos à saúde e a indicação de uma terapêutica mais oportuna e menos invasiva, resultando em queda da morbidade ou mortalidade. É essencial educar a população e os profissionais de saúde para o reconhecimento dos sinais e sintomas precoces do câncer de mama, contribuindo para sua detecção em estágios menos avançados e aumentando as chances de sucesso do tratamento preconizado, bem como o incentivo à manutenção de hábitos de vida saudáveis, o que inclui evitar o tabagismo e etilismo e a obesidade. No que diz respeito ao rastreamento secundário para o câncer de mama, evidências científicas demonstram claramente que a recomendação da mamografia associada ao exame clínico das mamas, por um profissional de saúde, realizada a cada um ou dois anos, para as mulheres na faixa etária entre 50 e 69 anos de idade, é eficaz na redução da mortalidade por câncer de mama. Ressalta-se a importância de garantir o acesso da população.

O tratamento do câncer de mama continua evoluindo a partir da maior e melhor compreensão dos fatores genético-familiares, ambientais e endócrinos, e nas informações gênicas, biomoleculares, histológicas e imunohistoquímicas. Baseado em todas essas informações,

cujos objetivos maiores são o diagnóstico de lesões iniciais, que propicia maior controle local, melhor qualidade estética, maior sobrevida global, com a utilização de diferentes terapêuticas cirúrgicas, endócrinas e de anticorpos monoclonais.

No âmbito nacional e local, os Registros de Câncer tem atuado como instrumento de vigilância epidemiológica, suporte ao planejamento da assistência oncológica e à elaboração de trabalhos científicos. Atualmente são reconhecidos como centros de coleta de informação sobre a incidência e mortalidade, bem como da qualidade da assistência médica e hospitalar. Através destes registros é possível realizar estudos, incluindo os de sobrevida, levando em conta a história natural das doenças, ao considerar que, após a exposição aos fatores de risco, inicia-se o processo patológico, surgem sinais e sintomas e há progressão para cura, incapacidade ou morte. Nas instituições em que o nosso estudo foi conduzido, os registros de câncer de base hospitalar encontram-se em funcionamento desde o ano de 2000. Está em andamento o projeto para a implantação e execução do Registro de Câncer de Base Populacional de Juiz de Fora, já aprovado como lei pela Câmara Municipal de Juiz de Fora que se encontra, atualmente, em fase de regulamentação como Decreto Lei.

Esta pesquisa, sobre as principais características e sobrevida em mulheres com câncer de mama, da nossa região, foi iniciada em 2005, e ao longo destes anos manteve-se como prioridade, gerando uma dissertação de mestrado, duas teses de doutorado, várias apresentações em congressos nacionais e internacionais e artigos publicados. Foi montado um banco de dados com quase 1.500 mulheres cadastradas, em dois períodos distintos, 1998 a 2000 e 2003 a 2005. Nosso objetivo é prosseguir com esta pesquisa sobre o câncer da mama, coletando os dados dos anos que ainda não foram consolidados e produzindo resultados que nos auxiliem no melhor entendimento desta doença. Trata-se de uma pesquisa desenvolvida por um grupo que envolve profissionais do serviço e da universidade.

Os principais objetivos da presente tese foram a verificação da sobrevida e dos fatores prognósticos associados, destacando os achados imunohistoquímicos.

Há muito tempo tem-se conhecimento da importância do tamanho tumoral, do comprometimento linfonodal e perda da diferenciação celular, como fatores relacionados ao intervalo livre de doença e sobrevida global, sendo importante ressaltar que, a identificação destas variáveis apresenta menor custo financeiro e são de mais fácil execução. Atualmente a experiência clínica demonstra a existência de diferenças no comportamento biológico tumoral, no que diz respeito a agressividade e conseqüentemente ao prognóstico. Muitos

autores para tentar entender e explicar essa diversidade de comportamento agruparam tumores, que morfológicamente eram semelhantes, em outros subgrupos, onde vários outros marcadores permitem avaliar a agressividade tumoral. Entre eles, podem-se citar os indicadores enzimáticos, genéticos, de atividade proliferativa, associados aos clássicos morfológicos. Cabe destacar que a incorporação de novas tecnologias sempre agrega custos mais elevados. Ao analisar os dados da nossa população, observamos que um número significativo de mulheres não apresentavam todos os marcadores, hoje solicitados como rotina em vários serviços, principalmente por serem informações coletadas de prontuários mais antigos, o que impediu que analisássemos todas elas da mesma maneira.

Atualmente existem várias subclassificações do câncer de mama, algumas utilizando quatro subgrupos, outras cinco ou até 6 subtipos, dependendo da quantidade de biomarcadores disponíveis. Primeiramente, com base nas informações que dispúnhamos para classificar a nossa população, optamos por cinco subtipos (luminal A, luminal B – HER2 positivo e negativo, triplo negativo e HER2 superexpresso), utilizando o índice de proliferação celular Ki67 para diferenciar os subtipos luminais. Tal fato pode justificar o percentual elevado de tumores classificados como luminal B-HER2 negativo. Embasados em vários outros autores, já referidos na tese, e após ter resgatado vários dados faltosos, optamos por reclassificá-los em quatro grupos (luminal A e B, triplo negativo e HER2 positivo), onde evidenciamos distribuição, entre os subtipos, mais semelhante à literatura. Por fim, decidimos avaliar a população que possuía marcadores e aquelas que não apresentavam tais marcadores e entender qual era esta população, e quais fatores estavam associados para que essas mulheres não apresentassem a dosagem desses marcadores.

A sobrevida para o câncer de mama estimada em cinco anos para a população de estudo foi de 79,9% (IC95%: 76,3-83,1), valor próximo ou superior à maioria dos estudos nacionais considerados. Neste sentido, entretanto, devem ser levados em conta alguns fatores para explicar, pelo menos em parte, as diferenças observadas entre as regiões avaliadas, tais como: origem da população estudada (coorte hospitalar ou registros de câncer de base populacional), diferenças metodológicas (critérios de elegibilidade e de análise dos dados) e período de recrutamento dos casos. Deve-se considerar, portanto, que a população desta pesquisa foi representada por coorte hospitalar de mulheres com câncer da mama de todos os estádios assistidas em centros de referência para tratamento oncológico, com diagnóstico da doença entre 2003 e 2005, sendo que a grande maioria dos casos (96,5%) foi submetida à cirurgia com intenção curativa.

Foi constatada a seguinte distribuição das estimativas de sobrevida segundo os subtipos tumorais específicos: 91,4% para luminal B; 86,4% para luminal A; 69,5% para HER2 superexpresso; 67,81% para triplo negativo; e 70,2% para perfil desconhecido. Tal distribuição encontra-se relativamente em consonância com os achados de outros estudos (VALLEJOS *et al*, 2010; CAREY *et al*, 2006). O subtipo triplo negativo, frequentemente associado à evolução desfavorável em diversas populações de pacientes (CAREY *et al*, 2007; BLOWS *et al*, 2010; CASSOL *et al*, 2010), exibiu, em nosso estudo, frequência de 16,5%, similar à observada na literatura científica. Ademais, foram identificados elevados percentuais de pacientes da raça não branca (31,1%), estádios II e III (73,9%), tumores maiores que 2,0 cm (66,3%) e atendimento por meio da assistência pública de saúde (54,8%) para as mulheres com tumores classificados neste subtipo. Vale enfatizar também que, entre as pacientes com perfil imunohistoquímico desconhecido, 54,2% apresentavam escolaridade baixa e ignorada, 60,7% não possuíam plano de assistência privada de saúde e 61,7% foram atendidas pelo serviço público de saúde, sendo que estas pacientes exibiam elevado percentual (17,9%) de estágio IV, quando comparadas às pacientes com tumores classificados como subtipos luminal A (4,1%), luminal B (2,8%), HER2 positivo (6,3%) e triplo negativo (3,3%), o que pode refletir a dificuldade de acesso à assistência de saúde para as primeiras.

O principal fator associado a um pior prognóstico nesta população foi a gravidade da doença, sendo o risco de óbito cerca de três/quatro vezes maior para a doença intermediária (estádio II - HR=3,49; IC95%: 1,42-8,54) e de cerca de onze vezes maior para a doença avançada (estádios III e IV - HR=10,96, IC95%: 4,64-25,87), em relação à doença inicial (estádio I); o que indica o efeito do diagnóstico tardio na sobrevida pela doença. Ademais, a não utilização do tratamento sistêmico (hormonioterapia e/ou quimioterapia), após o ajuste no modelo final, aumentou o risco de óbito das mulheres avaliadas neste estudo para cerca de três vezes (HR=3,13; IC95%: 1,32-7,41), em comparação com aquelas que fizeram uso desta(s) modalidade(s) terapêutica(s), sinalizando para a dificuldade de acesso ao tratamento adjuvante preconizado nesta população, ou, ainda, para algum questionamento relativo à adequação da indicação de terapêutica complementar.

Também foram observadas diferenças significativas na distribuição de variáveis relacionadas às desigualdades sociais segundo a cor da pele, destacando-se os expressivos percentuais verificados para as mulheres de cor da pele não branca: 70,3% com escolaridade baixa ou ignorada, 79,2% não possuíam assistência privada de saúde, 81,2% foram atendidas pelo serviço público de saúde e 23,0% com intervalo entre diagnóstico e cirurgia maior que quatro

semanas. Na análise multivariada, o risco de óbito para as mulheres não brancas foi cerca de duas vezes maior (HR=1,75, IC95%: 1,09-2,83 – p=0,02), em comparação com as brancas, fato que pode indicar algum efeito secundário à etnia, já que este foi ajustado por fatores tumorais e escolaridade; sendo este efeito ainda controverso na literatura especializada (FIELD, 2005). Neste sentido, cabe lembrar que, entre os casos com perfil imunohistoquímico desconhecido, observou-se 17,3% de mulheres não brancas, percentual este maior que os verificados entre os casos classificados como luminais (luminal A: 15,1% e luminal B: 16,7%; Teste de χ^2 - p=0,01). Tais diferenças devem levar em consideração, entretanto, a dificuldade de caracterização precisa da cor da pele em nosso país devido à intensa miscigenação da população brasileira e o fato de que, neste estudo, esta informação foi obtida a partir de percepção individual de avaliadores dos serviços de saúde incluídos.

Os principais achados observados nesta pesquisa reforçam, sobremaneira, a influência da desigualdade social no prognóstico da doença em nosso país, ressaltando a necessidade, por parte do poder público, de adoção de estratégias de prevenção do câncer de mama direcionadas à educação e comunicação em saúde, vigilância da doença e fatores de risco, e detecção precoce; além de garantia de acesso ao tratamento preconizado para todos os casos identificados.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA TESE

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

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

ANDERS, C.K.; DEAL, A.M.; MILLER, C.R. The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases. *Cancer*, v. 117, n. 8, p. 1602-11, 2011.

ANDERSON, W.F. ; JATOI, I. ; DEVESA, S.S. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. *Breast Cancer Res Treat*, v. 90, n. 2, p.127-37, 2005.

AMENDOLA, L.C.B.; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*, v.51, n. 4, p. 325-30, 2005.

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2003. Disponível em: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/BIRADSAtlas/BIRADSAtlasexcerptedtext/BIRADSUSUltrasoundFirstEdition/ACRBIRADSUSLexiconClassificationFormDoc1.aspx Acesso em: 01dez. 2011.

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

ARRIAGADA, R.; LE, M.G.; DUNANT, A.; *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*, v. 106, p. 743–750, 2006.

AZEVEDO E SILVA, G.; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; GUERRA, M. R.; *et al* Tendências e controle do câncer e os 20 anos do Sistema Único de Saúde no Brasil. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2008: 20 anos do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. P. 365-84.

AZEVEDO E SILVA G, SILVA AM, CAULA WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*, v. 20, n. 5, p. 1232-9, 2004.

BARDON, V.J.; ARPINO, G.; ELLEDGE, R.M.; *et al*. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction alone for adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, v.22, p. 1973-9, 2003.

BARROS, A.C.S.D.; BARBOSA, E.M.; GEBRIM, L.H. *et al*. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama – Projeto Diretrizes, 2001. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/novas_diretrizes_sociedades.php. Acesso em: 20 jul. 2009.

BAUER, K.R.; BROWN, M.; CRESS, R.D.; *et al.* Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*; v. 109, p. 1721-28, 2007.

BERRINO, F.; DE ANGELIS, R.; SANT, M.; *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. *Lancet Oncol*, V. 8, p. 773–83, 2007.

BLOWS F.M.; DRIVER, K.E.; SCHIMIDT, M.K.; *et al.* Subtyping of breast cancer by investigate a relationships between subtype and short and long term survival: A collaborative analysis of data for 10.159 cases from 12 studies. *PLoS Med*, v. 7. N. 5, e. 1000279, May, 2010.

BOSCH, A.; EROLES, P.; ZARAGOZA, R.; *et al.* Triple-negative breast cancer: Molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev*, v. 36, n. 3, p. 206-15, May, 2010.

BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informações de Saúde. Indicadores e dados básicos – Brasil – 2010 (IDB – 2010). Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/idb>. Acesso em: 02 jan. 2012.

BOUCHARDY, C.; VERKOOIJEN, H.M.; FIORETTA, G. Social class is an important and independent prognostic factor of breast cancer mortality. *Int J Cancer* , v. 119, n. 5, p.1145-51, 2006.

BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil [texto na Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>. Acesso em: 18 jan. 2012.

BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Assistência a Saúde. Portaria GM/MS 399, de 22 de fevereiro de 2006. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM399.m>. Acesso em: 12 dez. 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2008: 20 anos do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. In: Azevedo GS, Bustamante Teixeira MT, Guerra MR, Moura L. Tendências e controle do câncer e os 20 anos do Sistema Único de Saúde no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. p 365-83. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/saude_brasil_2008_web_20_11.pdf. Acesso em: 12 dez. 2011

BRASIL. RECEITA FEDERAL. Serviços de informação para pessoa física. Disponível em: <http://www.receita.fazenda.gov.br/PessoaFisica/CPF/CPFRegularizacaoSitCad.htm>. Acesso em: 10 ago. 2011.

BRASIL, VIGITEL 2010. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Disponível em:

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vigitel_2010_preliminar_web.pdf Acesso em: 01 fev. 2012.

BREAST CANCER – Survival statistics UK. Homepage na internet. Disponível em: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/breast/survival/>. Acesso em: 30 nov. 2011.

BRITO, C.; PORTELA, M.C.; DE VASCONCELOS, M.T.L. Assistência oncológica pelo SUS a mulheres com câncer de mama no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública*, v. 39, n. 6, p. 874-81, 2005.

BROT, M.D.; SOARES, F.A.; STIEPCICH, M.M.A.; *et al.* Carcinomas mamários de tipo basal: perfil clinicopatológicos e evolutivo. *Rev Assoc Med Bras*, v. 55, n. 5, p. 529-34, 2009.

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

CAMARGO Jr, K.R.; COELI, C.M. *RECLINK III*: Nova versão do programa que implementa a técnica de associação probabilística de registros. *Cad Saúde Colet*, v. 14, n. 2, p. 399-440, Abr-jun, 2006.

CAREY, L.A.; DEES, E.C.; SAWYER, L.; *et al.* The triple negative paradox: primary tumor chemo sensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*, v. 13, p. 2329-34, 2007.

CAREY, L.A.; PEROU, C.M.; LIVASY, C.A.; *et al.* Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, v. 295, p. 2492-502, 2006.

CASSOL, L.B. *Avaliação do significado clínico do subtipo basal-like de câncer de mama identificado através do imunohistoquímica*. [Dissertação de mestrado]. Porto Alegre: Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2007.

CHAGPAR, A.A. Skin-Sparing and nipple-sparing mastectomy preoperative intraoperative and postoperative considerations. *Am Surg*, v. 70, n. 5, p. 425-32, 2004.

CHEANG, M.C.U.; CHIA, S.K.; VODUC, D.; *et al.* Ki67 index, Her2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Int*, v, 101, n. 10, p. 736-50, May, 2009.

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

COLEMAN, M.P.; QUARESMA, M.; BERRINO, F.; *et al.* Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet*, v.9, p.730-56, August, 2008.

CROSIER, M.; SCOTT, D.; WILSON, R.G.; *et al.* Differences in Ki67 and c-erbB2 expression between screen-detected and true interval breast cancers. *Clin Cancer Res*, v. 5, p. 2682-8, 1999.

DE MORAES, A.B.; ZANINI, R.R.; TURCHIELLO, M.S. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*, v. 22, n. 10, p. 2219-28, 2006.

DENT, R.; TRUDEAU, M.; PRITCHARD, KI.; *et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*, v. 13, p. 4429-34, 2007.

DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA, Secretaria de Saúde, Saneamento e Desenvolvimento Ambiental de Juiz de Fora – Anuário estatístico 2009. Disponível em: http://www.pjf.mg.gov.br/cidade/anuario_2009/index.html. Acesso em: 10 dez. 2011.

DOWSETT, M.; HOUGHTON, J.; IDEN, C.; *et al.* Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according to estrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Ann Oncol*, v. 17, p. 818-26, 2006.

EAKER, S.; DICKMAN, P.W.; HELLSTROM, V.; *et al.* Regional differences in breast cancer survival despite common guidelines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v. 14, n.12, p. 2914-18, 2005.

EISENBERG, A.L.A.; KOIFMAN, S. Câncer de mama: Marcadores tumorais (Revisão de Literatura), *Rev Bras de Cancerol*, V. 47, N. 4, P. 377-88, 2001.

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*, n.19, p. 403-10, 1991.

GALLO, M.A.; KAUFMAN, D. Antagonistic and clinical effects of tamoxifen: significance in human cancer. *Semin Oncol*, v.24, n.1, p.71-80, 1997.

GIANNOTTI, I.A.; GIANNOTTI FILHO, D.; SCALZARETTO, A.P.; *et al.* Correlação entre diagnóstico por imagem e histologia de lesões não palpáveis de mama. *Rev Bras Cancerol*, v. 49, n. 1, p. 87-90, 2003.

GLOBOCAN 2008: Cancer incidence and mortality worldwide in 2008 – IARC; Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>. Acesso em: 08 jul. 2011.

GOLDHIRSCH, A.; WOOD W.C.; COATES, A.S.; *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*, 2011.

GUARNERI, V.; FRASSOLDATI, A.; BRUZZI, P.; *et al.* Multicentric, Randomized Phase III Trial of Two Different Adjuvant Chemotherapy Regimens plus Three Versus Twelve Months of Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Breast Cancer (Short-HER Trial; NCT00629278). *Clinical Breast Cancer*, v. 8, n. 5, p. 453-56, 2008.

GUERRA, M.R.; MENDONÇA, G.A.S.; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; *et al.* Sobrevida e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 25, n. 11, p. 2455-2466, Nov., 2009.

FERLAY, J.; SHIN, H.R.; BRAY, F.; *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, v. 127, n. 12, p. 2893-917, Dec, 2010.

FITZGIBBONS, P.L.; PAGE, D.L.; WEAVER, D.; *et al.* Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*, v. 124, n. 7, p. 966-78, 2000.

FREITAS, A.M.S.; SILVA, L.L.M.; TOSCANI, N.V.; *et al.* Perfil imunohistoquímico de carcinomas mamários invasores em homens. *J Bras Patol Med Lab*, v. 44, n. 5, p. 375-380, outubro 2008.

FOULKES, W.D.; SMITH, I.E.; REIS-FILHO, J.S. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, v. 363, n. 20, p. 1938-48, 2010.

FULFORD, L.G.; REIS-FILHO, J.S.; RYDER, K.; *et al.* Basallike grade III invasive ductal carcinoma of the breast patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res*, v. 9, R4, 2007.

HAMMOND, M.E.; HAYES, D.F.; DOWSETT, M.; *et al.* American Society of Clinical Oncology /College of American Pathologists guideline recommendations for Immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*, v. 134, p. 907-22, 2010.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The hall marks of cancer. *Cel*, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

HARRIS, R. Effectiveness: The next question for breast cancer screening. *J Natl Cancer*, v. 97, p. 1021-3, 2005.

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

HICKS, D.G.; TUBBS, R.R. Assessment of the HER2 status in breast cancer by fluorescence in situ hybridization: a technical review with interpretive guidelines. *Hum Pathol*, v. 36, n. 3, p. 250-61, 2005.

HOSMER, D.M.; LEMESHOW, S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley e Sons, 1989.

JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M.M.; *et al.* Global Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin*, v. 61, n. 2, p. 69-90, Mar, 2011.

JORDAN, V.C. Antiestrogens and selective strogen receptor modulators as multifunctional medicines. 1. Receptor interactions. *J Med Chem*, v.46, n.6, p.883-908, 2003.

LESTER, S.C.; COTRAN, R.S.; MAURA, A. In Robbins Pathologia Basic Desiase, ed Cotran R.S., Kumar V., Collins T. 6ª edição W.B. Company, 2000; p. 979-1002.

LLOYD, M. C.; ALLAM-NANDYALA, P.; PUROHIT, C.N.; *et al.* Using image analysis as a tool for assessment of prognostic and predictive biomarkers for breast cancer: How reliable is it? *J Pathol Inform*, v.1, p. 29, dec, 2010.

LINHARES, J.J.; SILVA, I.D.C.G.; NORONHA, E.C.; *et al.* Polimorfismo em gene do receptor da progesterona (PROGINS) e da glutatona S-transferase (GST) e risco de câncer da mama: revisão de literatura. *Rev Bras Cancerol*, v. 52, n. 4, p. 387-393, 2006.

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

KARGER, S.; FREIBURG GMB, H. Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Breast Care (Basel)*, v. 5, n. 3, p. 185-87, 2010.

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

KNOPP, A.S.; BENTZEN, S.M.; NIELSEN, M.M.; *et al.* Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifeno in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*, v. 19, n. 14, p. 3376-84, 2001.

KREIKE, B.; VAN KOUWENHOVE, M.; HORLINGS, H.; *et al.* Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*, v. 9, R65, 2007.

McGREGOR, J.I.; JORDAN, V. C. Basic guide to the mechanisms of antiestrogens action. *Pharmacol Rev*, v.50, n.2, p.151-96, 1998.

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

MOURA-GALLO, C.V.; SIMÃO, T.A.; RIBEIRO, F.S.; SERPA, M.J.A.; CARDOSO, L.E.B.; MENDONÇA, G.A.S. Mutações no gene TP53 em tumores malignos de mama: associação com fatores de risco e características clinicopatológicas, inclusive risco de óbito, em pacientes residentes no Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol*, v. 7, n. 2, p. 167-75.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN) – Guidelines for patients TM, versão 2.2011. Disponível em: www.nccn.com. Acesso em: 10 Dez. 2011.

NIELSEN, T.O.; HSU, F.D.; JENSEN, K.; *et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast cancer. *Clin Cancer Res*, v.10, n. 16, p. 5367-74, Aug, 2004.

PAPANTONIOU, V.J.; SOUVATZOGLOU, M.A.; VALOTASSIOU, V.J.; *et al.* Relationship of cell proliferation (Ki-67) to 99mTc- (V)DMSA uptake in breast cancer. *Breast Cancer Res*, v. 6, n. 2, p. 56-62, 2004.

PARADISO, A.; TOMMASI, S.; BARLETTA, A.; *et al.* Metastatic site and p53 primary tumor expression in previously untreated stage IV breast cancer patients. *Anticancer Res*, v. 19, n. 5C, p. 4523-8, 1999.

PEREZ, E.A.; ROMOND, E.H.; SUMAN, V.J.; *et al.* Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*, v. 29, n. 25, p. 3366-73, Sep, 2011.

PEROU, C.M. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancers. *The Oncologist*, v. 16 (suppl 1), p. 61-70, 2011.

PICCART-GEHBART, M.J. ; PROCTER, M. ; LEYLAND-JONES, B. ; *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J. Med*, v. 353, n. 16, p. 1659-72, 2005.

PINTO, A.E.; ANDRE, S.; PEREIRA, T.; *et al.* C-erb B2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of estrogen receptor positive (ER+) breast cancer patients with poor prognosis. *Ann Oncol*, v.12, p. 525-33, 2001.

PUTTI, T.C.; EL-REHIM, D.M.; RAKHA, E.A.; *Pet al.* Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis. *Mod Pathol*, v. 18, n. 1, p. 26-35, 2005.

RACHET, B.; MARINGE, C.; NUR, U.; *et al.* Population-based cancer survival trends in England and Wales up to 2007: an assessment of the NHS cancer plan for England. *Lancet Oncol*, v. 10, n. 4, p. 351-69, Mar, 2009.

REIS-FILHO, J.S.; WESTBURY, C.; PIERGA, J.Y. The impact of expression, profiling on prognostic and predictive testing in breast cancer. *J Clin Pathol*, v. 59, n. 3, p. 225-3, 2006.

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

SALLES, M.A.; CÚRCIO, V.S.; PEREZ, A.A.; *et al.* Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. *J Bras Patol Med Lab*, v. 45, n. 3, p. 213-22, 2009.

SANT, M.; FRANCISCI, S.; CAPOCACCIA, R.; *et al.* Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer*, v. 119, n. 10, p. 2417-22, Nov, 2006.

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

SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. Cancer Statistics 2012. *Ca Cancer J Clin*, v.62, p. 10-29, 2012.

SILVA, D.M.; SADDI, V.A.; MOMOTUK, E.G. Marcadores moleculares associados ao câncer de mama não metastático. *Rev Bras Cancerol*, 2002, 48(1): 39-48.

SILVA, L.L.M.; TOSCANI, N.V.; GRAUDENZ, M.S. Câncer de mama masculino: uma doença diferente? *Rev Bras Mastol*, v.18, n. 4, p. 165-170, Out-Dez, 2008.

SIMON, R.; MIRLACHER, M.; SAUTER, G. Tissue microarrays in cancer diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn*, v. 3, n. 4, p. 421-30, 2003.

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

SLAMON, D.J.; LEYLAND-JONES, B.; HAK, STEVENS.; *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpresses her2. *N Eng J Med*, v. 334, n. 11, p. 783-92, Mar, 2001.

SOBIN, L.H.; WITTEKIND, C. (Editors). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th Edition, Dec. 2002. International Union Against Cancer - UICC: Wiley-Blackwell. 336p.

SOERJOMATARAM, I.; LOUWMAN, M.W.J.; RIBOT, J.G.; *et al.* An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast câncer. *Breast Cancer Res Treat*, n. 107, p. 309-330, 2008.

SORLIE, T. Molecular portraits of breast cancer: tumors subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer*, v. 40, n. 18, p. 2667-75, 2004.

SORLIE, T.; PEROU, C.M.; TIBSHIRANI, R.; *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci*, v. 98, n. 19, p. 10869-74, 2001.

SORLIE, T.; TIBSHIRANE, R.; PARKER, J.; *et al.* Repeted observation of breast tumor subtypes in independente gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 100, n. 14, p. 8418-23, Jul, 2003.

SORLIE, T.; WANG, Y.; XIAO, C.; *et al.* Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three diferente platforms. *BMC Genomics*, v. 7, n.127, 2006.

SPINA, L.A.R.; MARACA, H.R.C.; ANDRADE, J.M.; *et al.* Análise dos resultados estéticos da cirurgia conservadora para o cancer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v.22, n. 2, p. 79-82, 2000.

TELELISTA.NET. Disponível em: <http://www.telelistas.net/mg>. Acesso em: 13 abr. 2011.

THE LANCET. Saúde no Brasil – Maio de 2011. Publicação online [texto na Internet]. Disponível em: <http://www.thelancet.com/series/health-in-brazil>. Acesso em: 12 dez. 2011.

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

TODD, J.H.; DOWLE, C.; WILLIAMS, M.R.; *et al.* Confirmation of prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*, v. 56, n. 4, p. 489-92, Out, 1987.

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

TUTTLE, T.M. Advances in sentinela lymph nodo biopsy for breast câncer. *Am Surg*, v. 70, n. 5, p. 407-13, 2004.

UEMURA G. *Um estudo da expressão de marcadores imuno-histoquímicos (Receptor de Estrogênio, p53 e HER-2) e fatores anátomo-clínicos em pacientes com câncer de mama axila-negativa.* [Tese de doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina, UNESP; 2002.

VALLEJOS C.S.; GÓMEZ, H.L.; CRUZ, W.R. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clinical Breast Cancer*, v. 10, n. 4, p. 294-300, Aug, 2010.

VERDECCHIA, A.; FRANCISCI, S.; BRENNER, H.; *et al.* Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*, V. 8, p. 784–96, 2007.

VIALE, G. Pathological work up of the primary tumor: Getting the proper information out of it. *Breast*, v. 20, Suppl 3, p.82-6, Oct, 2011.

VODUC, K.D.; CHEANG, M.C.U.; TYLDESLEY, S. Breast cancer subtypes and risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*, v. 28, n. 10, p. 1684-91, 2010.

YANG, X.R. ; CHANG-CLAUDE, J. ; GOODE, E.L. ; *et al.* Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes : a pooled analysis from the breast cancer association consotium studies. *J Natl Cancer Inst*, v. 102, n. 3, p. 250-263, Feb, 2011.

YARDEN Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. Signaling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer*, v. 37, (suppl 4), S3–S8, 2001.

9. ANEXOS

ANEXO I

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? _____

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

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

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

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

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

Linfonodos comprometidos: nº _____

Estadiamento clínico: T_____ N_____ M_____ UICC: _____

Estadiamento clinicopatológicos (antes da terapia complementar): T_____ N_____ M_____

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se sim, especifique: ____ (1-precoce; 2-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.:

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-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)

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:

ANEXO II:

Esquemas quimioterápicos utilizados:

Esquemas contendo antracíclicas e taxanos:

PACLITAXEL / DOXORRUBICINA: Doxorubicina: 50 a 60 mg/m², IV, dia 1; Paclitaxel: 155 a 200 mg/m², IV, em infusão de três horas; Repetir a cada três semanas.

PACLITAXEL/ EPIRRUBICINA: Epirubicina: 60 mg/m², IV, dia 1; Paclitaxel: 175 mg/m², IV, em infusão de três horas; Repetir a cada três semanas (LÜCK et al., 1997).

AC-T: Doxorubicina: 60 mg/m², IV, dia 1; Ciclofosfamida: 600 mg/m², IV, dia 1; Repetir 21/21 dias, por quatro ciclos, e a seguir: Paclitaxel: 175 mg/m², IV, em infusão de três horas; Repetir a cada três semanas, por mais quatro ciclos.

AC-T: (PACLITAXEL – Dose densa): Doxorubicina: 60 mg/m², IV, dia 1; Ciclofosfamida: 600 mg/m², IV, dia 1; Repetir a cada 14 dias, por quatro, e a seguir: Paclitaxel: 175 mg/m², IV, em infusão de três horas; Repetir 14/14 dias, por quatro ciclos.

AC –T: (DOCETAXEL): Doxorubicina: 60 mg/m², IV, dia 1; Ciclofosfamida: 600 mg/m², IV, dia 1; Repetir 21/21 dias, por quatro ciclos, e a seguir: Docetaxel: 75 mg/m², IV, em uma hora de infusão, dia 1; Repetir 21/21 dias, por quatro ciclos.

TAC: Docetaxel: 75 mg/m², IV, dia 1; Doxorubicina: 50 mg/m², IV, dia 1; Ciclofosfamida: 500 mg/m², IV, dia 1; Repetir 21/21 dias.

Esquemas contendo antracíclicos:

FAC: Fluorouracil: 500 mg/m², IV, dia 1; Doxorubicina: 50 mg/m², IV, dia 1; Ciclofosfamida: 500 mg/m², IV, dia 1; Repetir a cada três semanas.

FEC: Fluorouracil: 500 mg/m², IV, dia 1; Epirrubicina: 50 ou 75 mg/m², IV, dia 1
Ciclofosfamida: 500 mg/m², IV, dia 1; Repetir a cada três semanas.

FEC 100: Fluorouracil: 500 mg/m², IV, dia 1; Epirrubicina: 100 mg/m², IV, dia 1;
Ciclofosfamida: 500 mg/m², IV, dia 1; Repetir a cada três semanas, por quatro ciclos

AC: Doxorubicina: 60 mg/m², IV, dia 1; Ciclofosfamida: 600 mg/m², IV, dia 1; Repetir a
cada três semanas (FISHER et al., 1968).

EC: Epirrubicina: 60 mg/m², IV, dia 1; Ciclofosfamida: 600 mg/m², dia 1; Repetir a cada 21
dias.

Esquemas contendo antracíclicas e taxanos:

PACLITAXEL / DOXORRUBICINA: Doxorubicina: 50 a 60 mg/m², IV, dia 1; Paclitaxel:
155 a 200 mg/m², IV, em infusão de três horas; Repetir a cada três semanas.

PACLITAXEL/ EPIRRUBICINA: Epirrubicina: 60 mg/m², IV, dia 1; Paclitaxel: 175
mg/m², IV, em infusão de três horas; Repetir a cada três semanas (LÜCK et al., 1997).

AC-T: Doxorubicina: 60 mg/m², IV, dia 1; Ciclofosfamida: 600 mg/m², IV, dia 1; Repetir
21/21 dias, por quatro ciclos, e a seguir: Paclitaxel: 175 mg/m², IV, em infusão de três horas;
Repetir a cada três semanas, por mais quatro ciclos.

AC-T: (PACLITAXEL – Dose densa): Doxorubicina: 60 mg/m², IV, dia 1; Ciclofosfamida:
600 mg/m², IV, dia 1; Repetir a cada 14 dias, por quatro, e a seguir: Paclitaxel: 175 mg/m², IV,
em infusão de três horas; Repetir 14/14 dias, por quatro ciclos.

AC –T: (DOCETAXEL): Doxorubicina: 60 mg/m², IV, dia 1; Ciclofosfamida: 600 mg/m²,
IV, dia 1; Repetir 21/21 dias, por quatro ciclos, e a seguir: Docetaxel: 75 mg/m², IV, em uma
hora de infusão, dia 1; Repetir 21/21 dias, por quatro ciclos.

TAC: Docetaxel: 75 mg/m², IV, dia 1; Doxorrubicina: 50 mg/m², IV, dia 1; Ciclofosfamida: 500 mg/m², IV, dia 1; Repetir 21/21 dias.

Esquemas contendo CMF

CMF:

Bonadonna: Ciclofosfamida: 100 mg/m², VO, dias 1 a 14; Methotrexato: 40 mg/m², IV, dias 1 e 8; Fluorouracil: 600 mg/m², IV, dias 1 e 8; Repetir a cada quatro semanas.

Modificado: Ciclofosfamida: 600 mg/m², IV, dia 1; Metotrexate: 40 mg/m², IV, dia 1; Fluorouracil: 600 mg/m², IV, dia 1; Repetir a cada três semanas.

ANEXO III:**Esquemas hormonais utilizados:**

- ✓ Tamoxifeno: 20 mg/ dia
- ✓ Exemestano: 25 MG/ dia
- ✓ Anastrozol: 1 mg/ dia
- ✓ Letrozol: 2,5 mg/ dia
- ✓ Fulvestranto: 250mg/5ml, IM, 28/28 dias

ANEXO IV



Revista da Associação Médica Brasileira

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA
Rua São Carlos do Pinhal, 324 CEP: 01333-903 - Caixa
Postal: 8904 - São Paulo SP - Brasil
Tel.: (11) 3178-6800 - Email: ramb@amb.org.br

São Paulo, domingo, 18 de dezembro de 2011

Ilmo(a) Sr.(a)
Prof(a), Dr(a) Jane Rocha Duarte Cintra

Referente ao código de fluxo: 2601
Classificação: Artigos Originais

Temos o prazer de informar que o manuscrito PERFIL IMUNOHISTOQUÍMICO E VARIÁVEIS CLINICOPATOLÓGICAS NO CÂNCER DA MAMA foi aprovado pelo Conselho Editorial da Revista da Associação Médica Brasileira e será publicado em breve. Lembramos que algumas modificações poderão ser solicitadas até a publicação do artigo.

Obrigado por submeter seu trabalho à Revista da Associação Médica Brasileira.

Atenciosamente,

Bruno Caramelli
Editor

««« Favor não responder esta mensagem pois ela foi gerada automaticamente pelo SGP »»»»

ANEXO V

Gráficos de funções de sobrevivência (Kaplan-Meier) para as variáveis da população do estudo (n=563 pacientes).

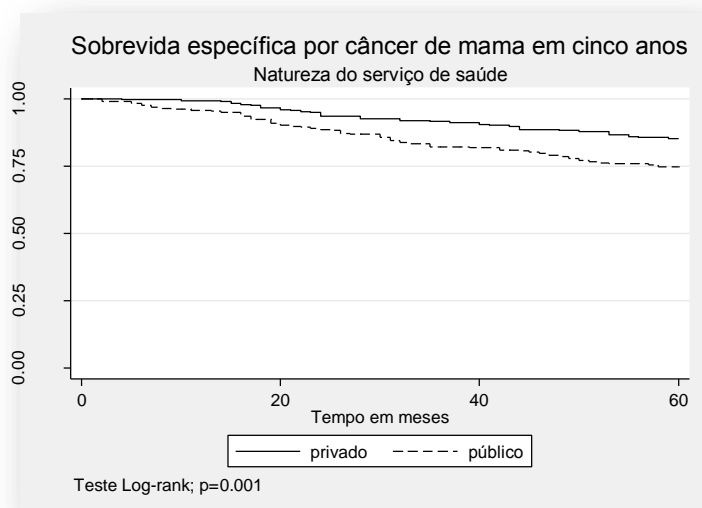
1. Características relacionadas ao serviço de saúde e tratamento

Natureza do serviço de saúde

Privado: 85,15% (IC95%: 80,3-88,8)

Público: 74,59% (IC95%: 68,8-79,4)

Teste de Log-rank=0,001

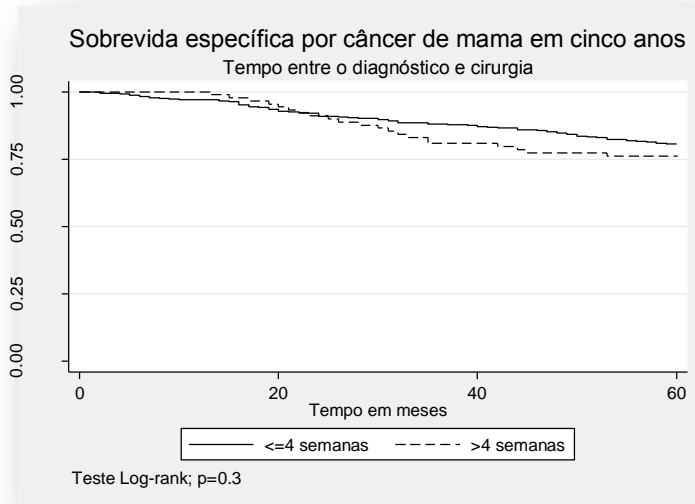


Tempo ente o diagnóstico e a cirurgia

≤ 4 semanas: 80,66% (IC95%: 76,6-84,0)

> 4 semanas: 76,16% (IC95%: 65,8-83,7)

Teste de Log-rank=0,3



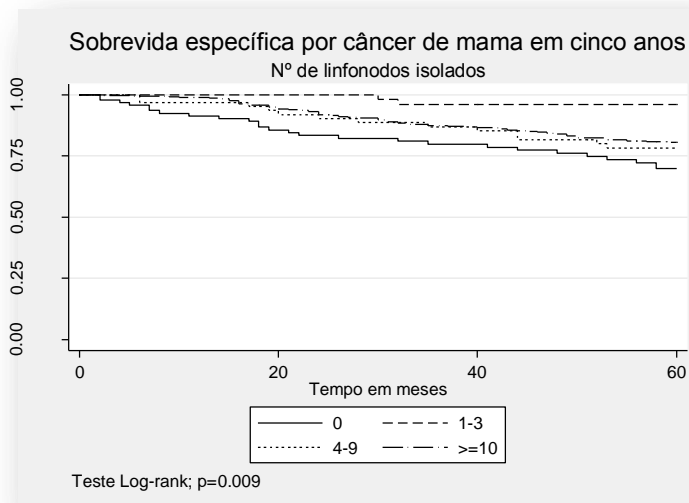
Número de linfonodos isolados

Nenhum: 69,71% (IC95%: 58,6-78,3)

1-9: 86,25% (IC95%: 78,2-91,4)

≥10: 80,50% (IC95%: 75,8-84,3)

Teste de Log-rank=0,009

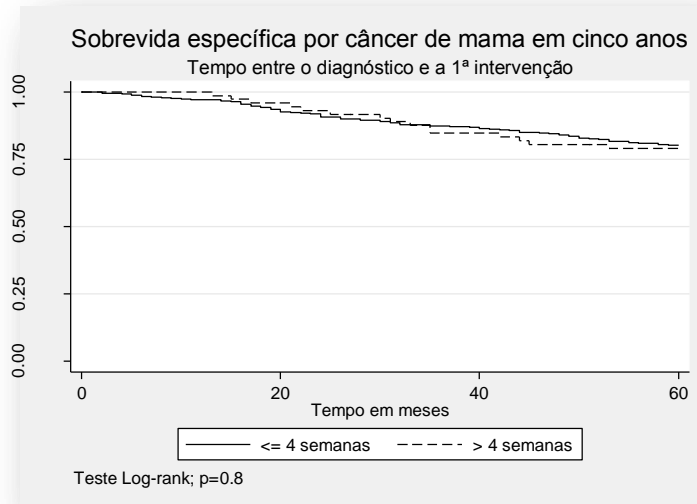


Tempo ente o diagnóstico e 1ª intervenção

≤ 4 semanas: 80,66% (IC95%: 76,6-84,0)

> 4 semanas: 76,16% (IC95%: 65,8-83,7)

Teste de Log-rank=0,8

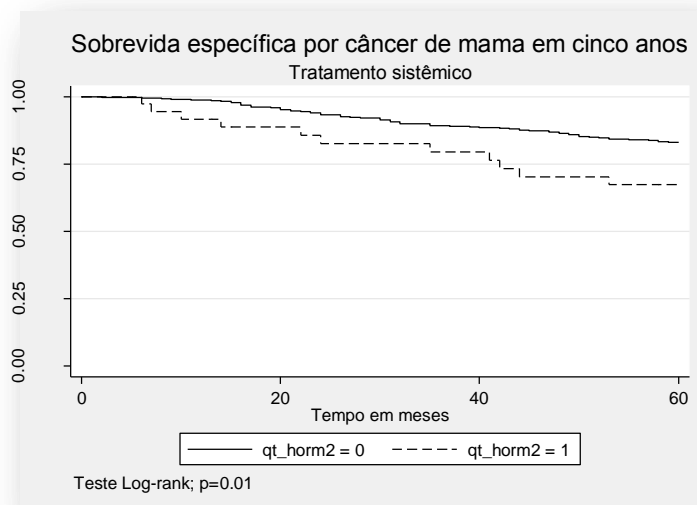


Tratamento sistêmico (quimioterapia/ hormonioterapia)

Uso: 83,01% (IC95%: 79,2-86,1)

Não uso: 67,24% (IC95%: 48,6-80,3)

Teste de Log-rank=0,01

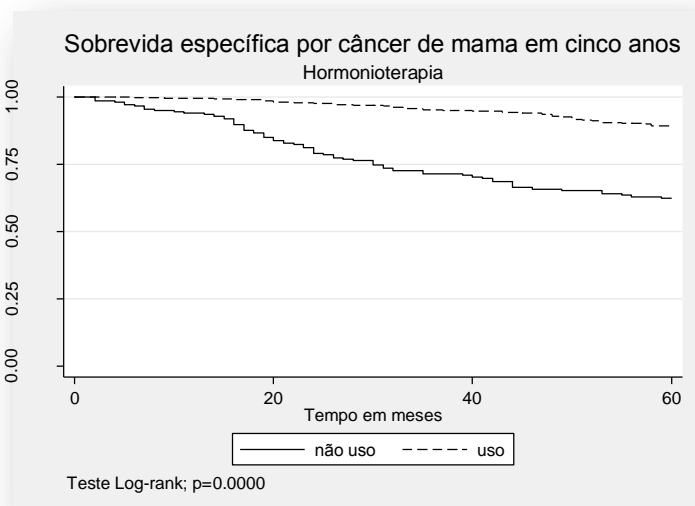


Hormonioterapia

Uso: 89,29% (IC95%: 85,5-92,1)

Não uso: 62,27% (IC95%: 54,8-68,8)

Teste de Log-rank=0,0000

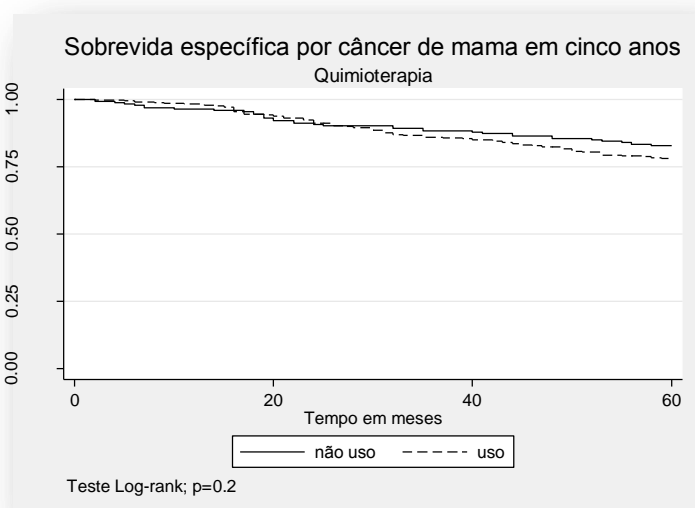


Quimioterapia

Uso: 78,05% (IC95%: 73,1-82,1)

Não uso: 82,87% (IC95%: 77,0-87,3)

Teste de Log-rank=0,2



Esquema quimioterápico utilizado

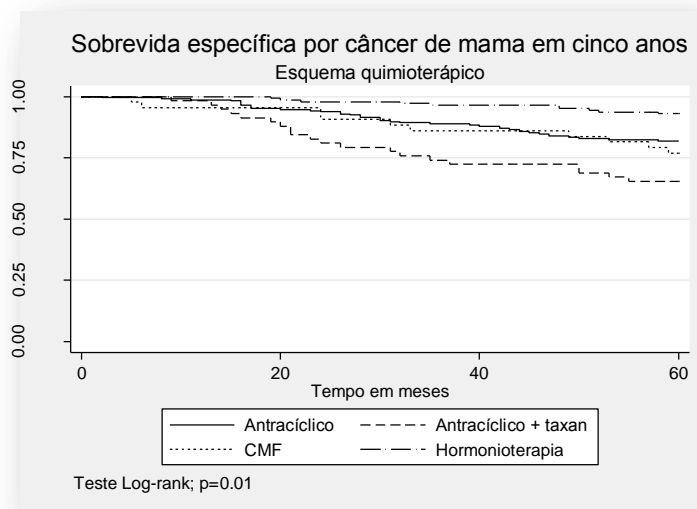
AC + Taxano: 65,35% (IC95%: 51,5-76,0)

Antracíclicos: 81,99% (IC95%: 76,2-86,4)

CMF: 76,83% (IC95%: 61,2-86,8)

Não uso (Uso de tratamento diferente de QT de 1ª linha); 82,46% (IC95%: 76,6-86,9)

Teste de Log-rank=0,01

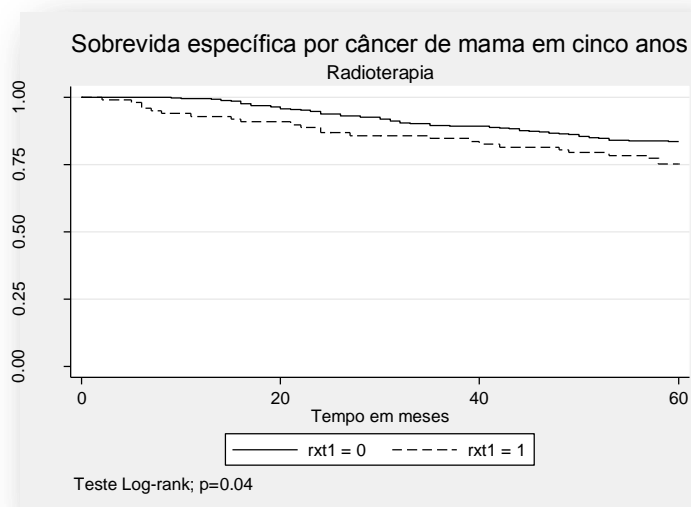


Radioterapia

Uso: 83,51% (IC95%: 79,4-86,8)

Não uso: 75,09% (IC95%: 65,1-82,5)

Teste de Log-rank=0,04



2. Características anatomopatológicas

Perfil imunohistoquímico

Luminal A: 86,41% (IC95%: 81,8-89,8)

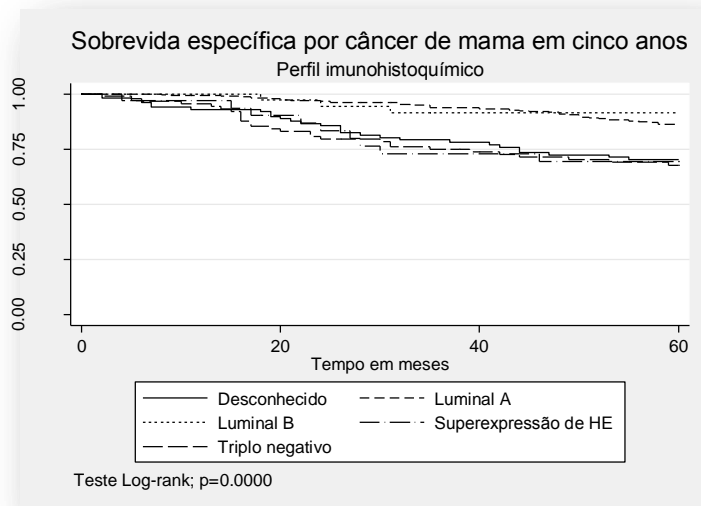
Luminal B: 91,49% (IC95%: 75,8-97,1)

HER2 superexpresso: 69,5% (IC95%: 49,5-82,8)

Tripló negativo: 67,81% (IC95%: 56,8-76,5)

Perfil desconhecido: 70,20% (IC95%: 59,7-78,4)

Teste de Log-rank=0,0000



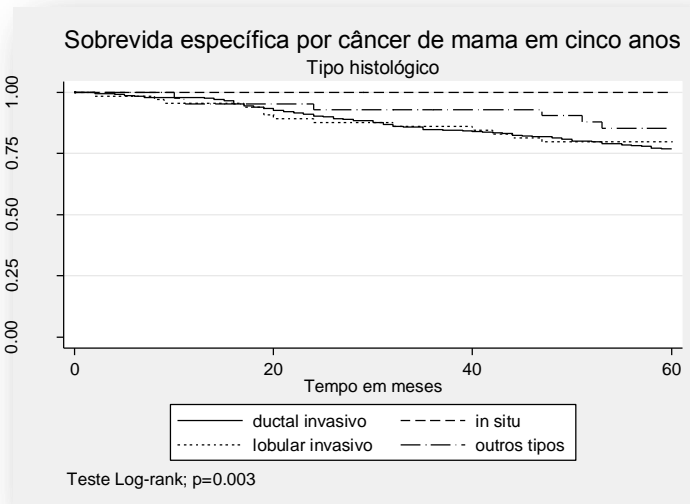
Tipo histológico

In situ: 100%

Lobular invasivo: 79,72% (IC95%: 67,6-87,6)

Ductal invasivo: 77,00 (72,4-80,9)

Teste de Log-rank=0,003

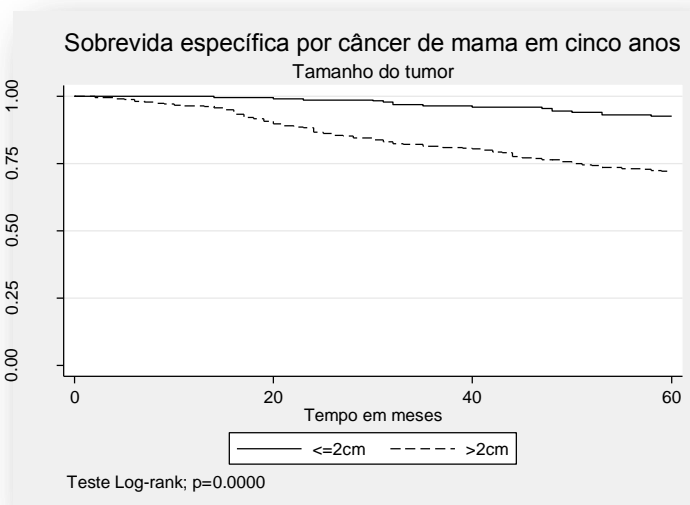


Tamanho do tumor

$\leq 2,0$ cm: 92,57% (IC95%: 88,1-95,3)

$> 2,0$ cm: 72,03% (IC95%: 66,4-76,8)

Teste de Log-rank=0,0000



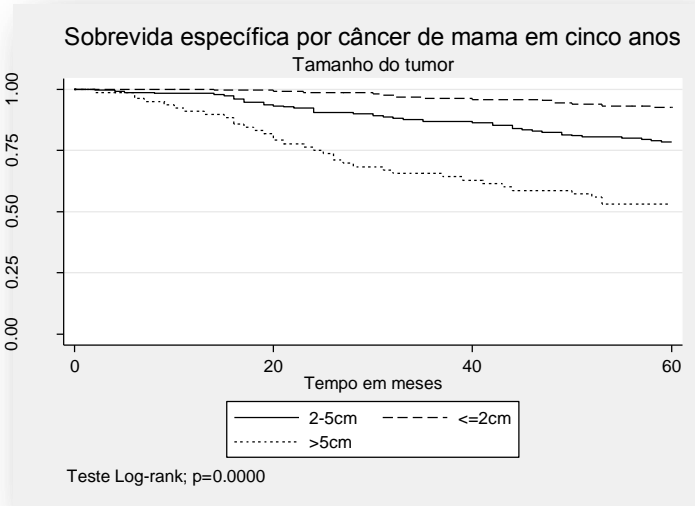
Tamanho do tumor

≤ 2,0 cm:

2,0-5,0 cm

> 5,0 cm:

Teste de Log-rank=0,0000

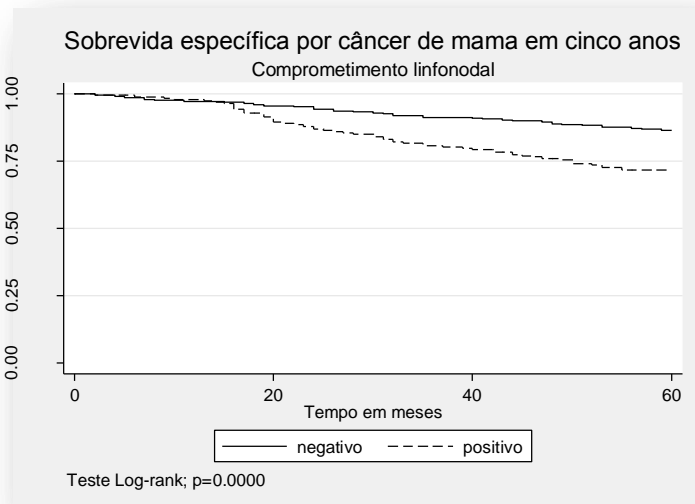


Comprometimento linfonodal

Ausente: 86,45% (IC95%: 82,0-89,8)

Presente: 71,70% (IC95%: 65,1-77,2)

Teste de Log-rank=0,0000



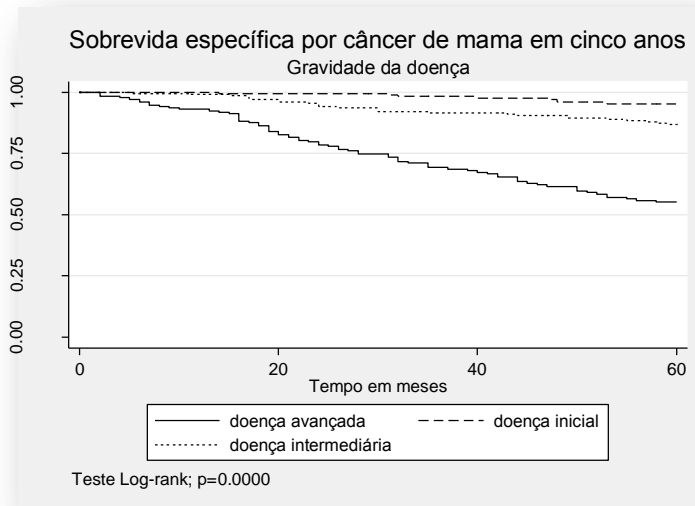
Gravidade da doença

Doença inicial (*in situ* e estágio I): 95,29% (IC95%: 90,8-97,6)

Doença intermediária (estádio II): 86,84% (IC95%: 81,2-90,8)

Doença avançada (estádio III e IV): 55,11% (IC95%: 47,0-62,4)

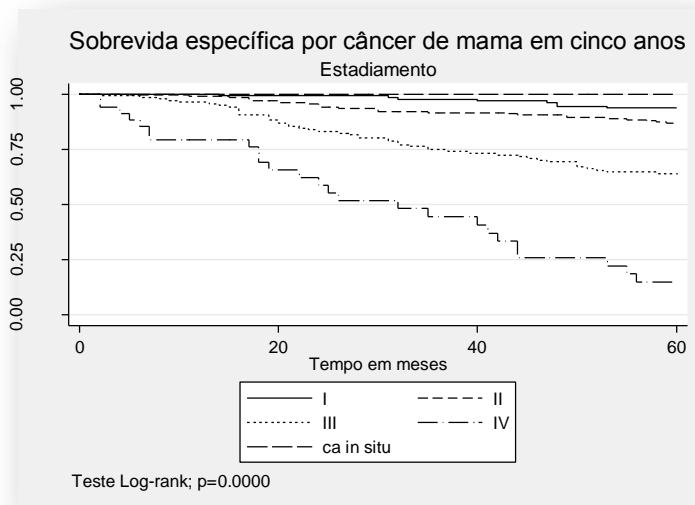
Teste de Log-rank=0,0000



Estadiamento

In situ: 100%; **I**: 93,70% (IC95%: 87,7-98,8); **II**: 86,84% (IC95%: 81,2-90,8); **III**: 63,89% (IC95%: 55,0-71,4); **IV**: 14,80% (IC95%: 4,71-30,2)

Teste de Log-rank=0,0000

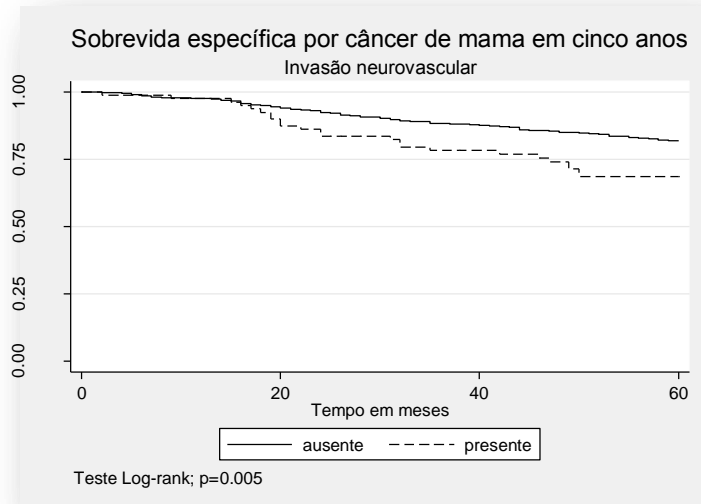


Invasão neurovascular

Ausente: 81,82% (IC95%: 77,9-85,0)

Presente: 68,58% (IC95%: 56,8-77,7)

Teste de Log-rank=0,005

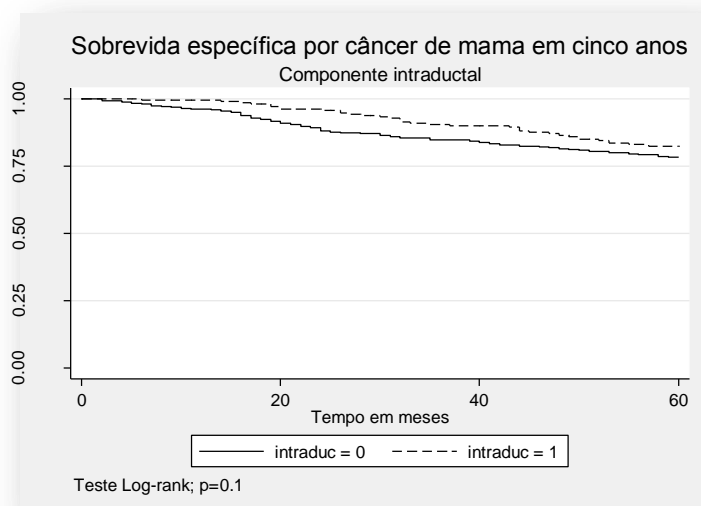


Componente intraductal

Ausente: 78,30% (IC95%: 73,4-82,3)

Presente: 82,43% (IC95%: 76,4-87,0)

Teste de Log-rank=0,1

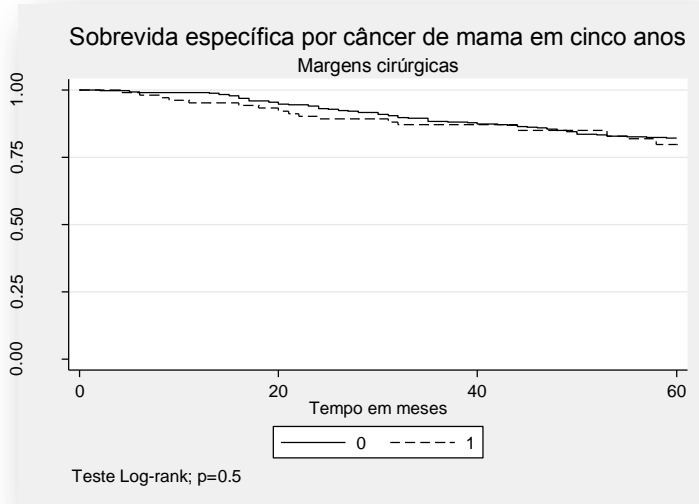


Margens cirúrgicas

Livres: 82,07% (IC95%: 77,9-85,4)

Exíguas/ comprometidas: 79,67% (IC95%: 70,2-86,3)

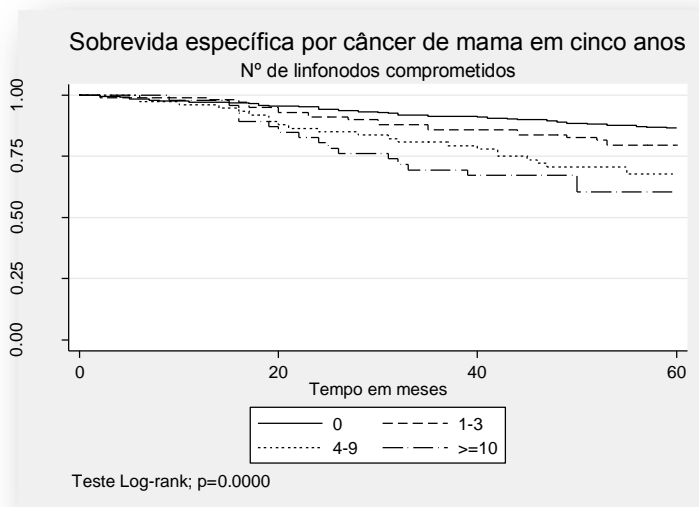
Teste de Log-rank=0,5



Nº de linfonodos comprometidos

Nenhum: 86,48% (IC95%: 82,08-89,8); **1-3:** 79,55% (IC95%: 70,1-86,2); **4-9:** 67,79% (IC95%: 55,5-77,3); **≥ 10:** 60,45% (IC95%: 44,7-72,9)

Teste de Log-rank=0,0000



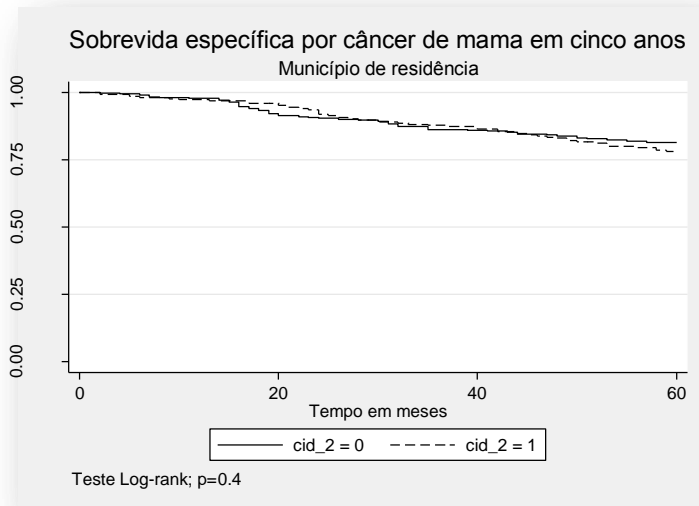
3. Características clínicas e sociodemográficas

Município de residência

Juiz de Fora: 81,38% (IC95%: 76,4-85,3)

Outras cidades: 78,08% (IC95%: 72,2-82,8)

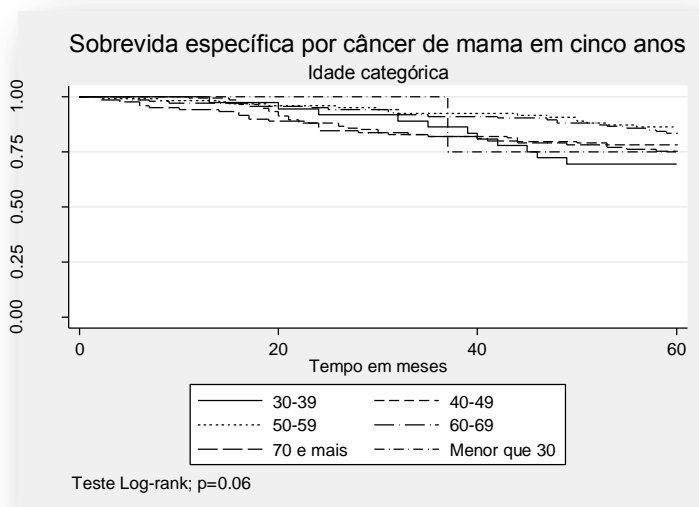
Teste de Log-rank=0,4



Idade ao diagnóstico

≤ **39 anos**: 70,04% (IC95%: 53,3-81,7); **40-49 anos**: 78,10% (IC95%: 70,0-84,2); **50-59 anos**: 86,23% (IC95%: 78,5-91,3); **60-69 anos**: 83,38% (IC95%: 75,8-88,7); ≥ **70 anos**: 75,13% (IC95%: 66,0-82,1)

Teste de Log-rank=0,06

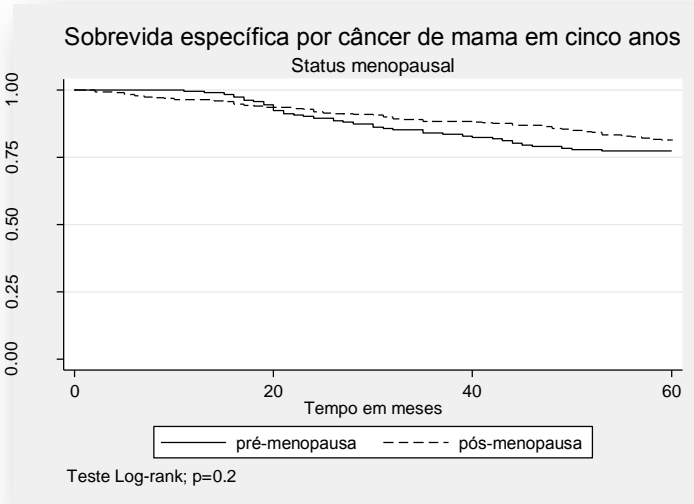


Status menopausal

Pós-menopausa: 81,29% (IC95%: 76,8-84,9)

Pré-menopausa: 77,22% (IC95%: 70,3-82,6)

Teste de Log-rank=0,2

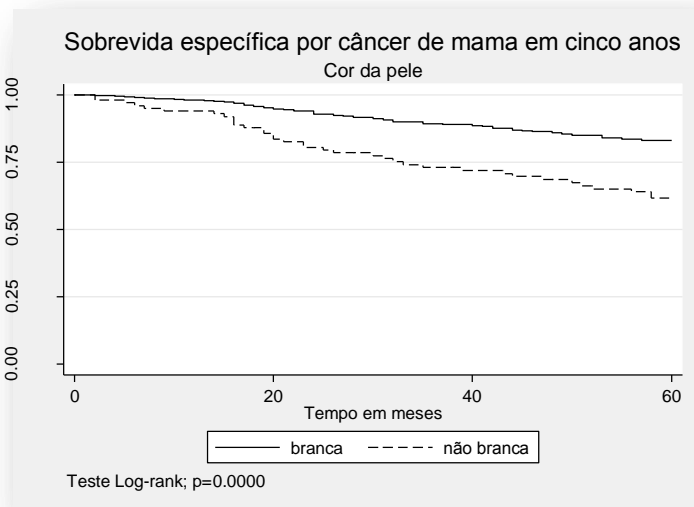


Cor da pele

Branca: 83,14% (IC95%: 79,1-86,4)

Não branca: 61,56% (IC95%: 50,8-70,6)

Teste de Log-rank=0,0000



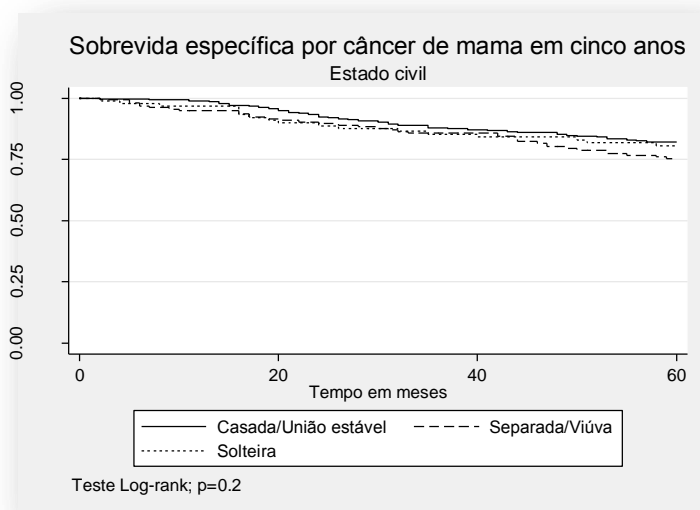
Estado civil

Casada/ União estável: 82,22% (IC95%: 77,1-86,3)

Solteira: 80,66% (IC95%: 70,7-87,5)

Separada/ Viúva: 75,28% (IC95%: 67,5-81,4)

Teste de Log-rank=0,2

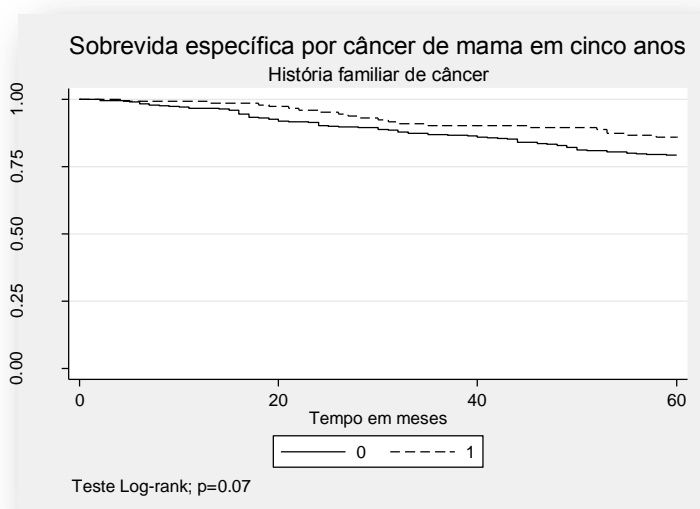


História familiar de câncer de mama

Não: 79,12% (IC95%: 74,4-83,0)

Sim: 85,96% (IC95%: 79,0-90,7)

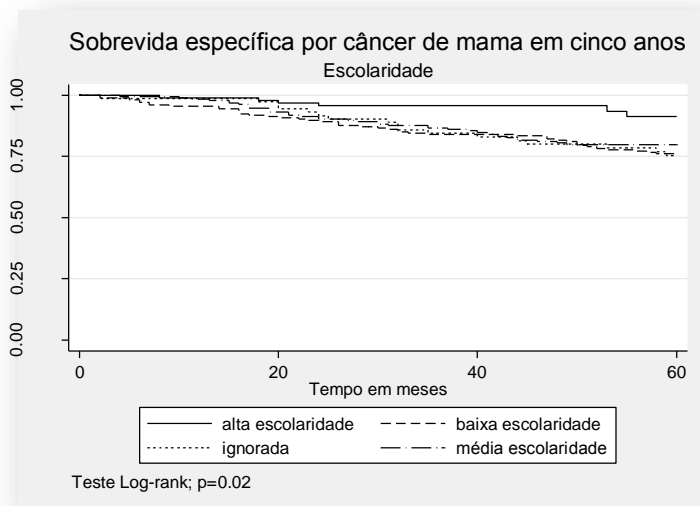
Teste de Log-rank=0,07



Escolaridade

Alta: 91,25% (IC95%: 83,2-95,5); **Média:** 79,9% (IC95%: 73,3-85,0); **Baixa:** 76,06% (IC95%: 69,2-81,5); **Ignorada:** 75,29% (IC95%: 63,2-83,8)

Teste de Log-rank=0,02

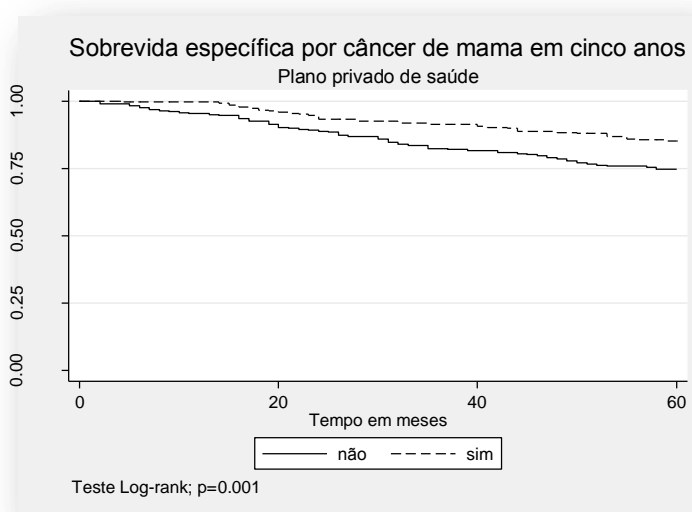


Plano privado de saúde

Sim: 85,19% (IC95%: 80,2-88,9)

Não: 74,6% (IC95%: 68,9-79,4)

Teste de Log-rank=0,001



Anexo VI

Gráficos de funções de sobrevivida não ajustadas para as variáveis da população do estudo com painel imunohistoquímico (n=456 pacientes)

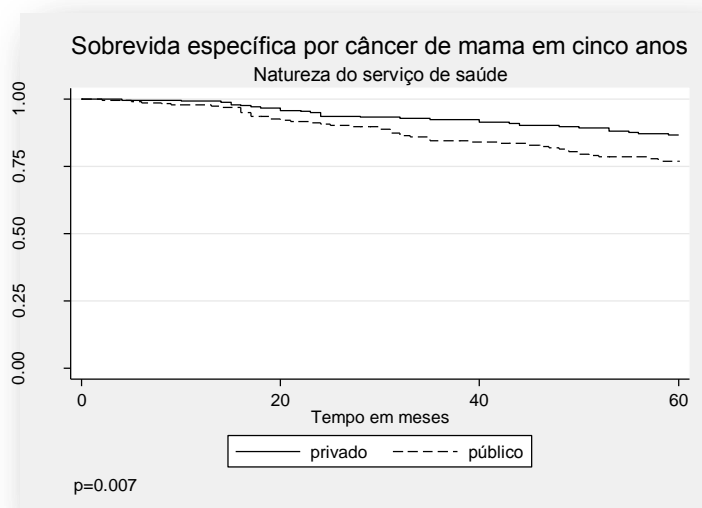
1. Características relacionadas ao serviço de saúde e tratamento

Natureza do serviço de saúde

Privado: 86,59% (IC95%: 81,4-90,3)

Público: 76,86% (IC95%: 70,4-82,0)

Teste de Log-rank=0,007

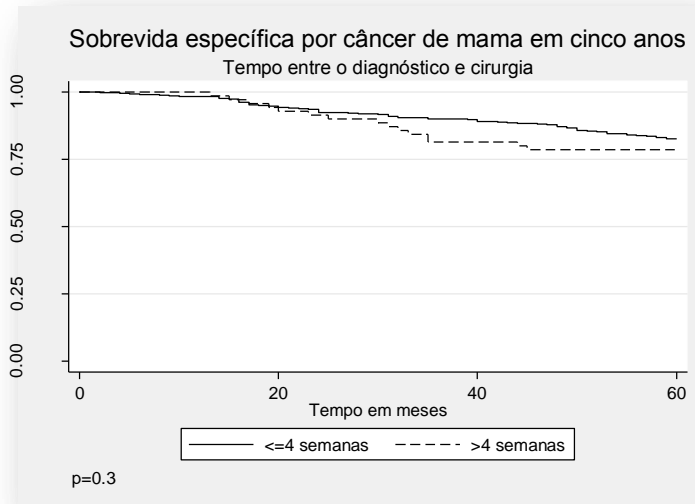


Tempo ente o diagnóstico e a cirurgia

≤ 4 semanas: 82,64% (IC95%: 78,3-86,1)

> 4 semanas: 78,52% (IC95%: 66,9-86,4)

Teste de Log-rank=0,3



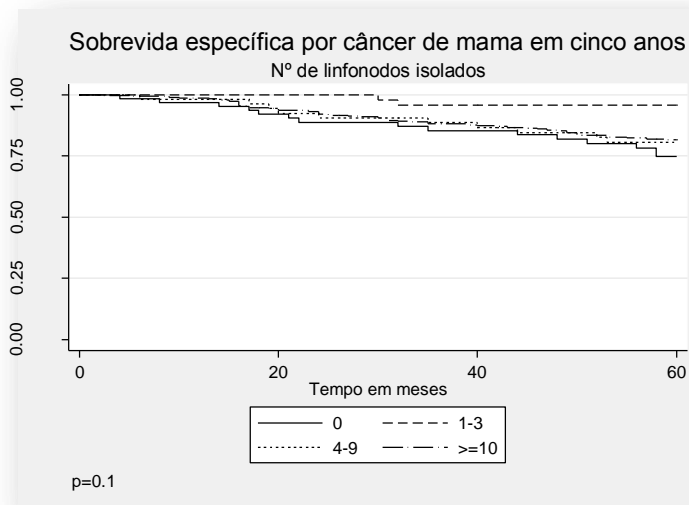
Número de linfonodos isolados

Nenhum: 74,69% (IC95%: 61,4-83,9)

1-9: 87,62% (IC95%: 79,2-92,8)

≥10: 81,6% (IC95%: 76,5-85,6)

Teste de Log-rank=0,1

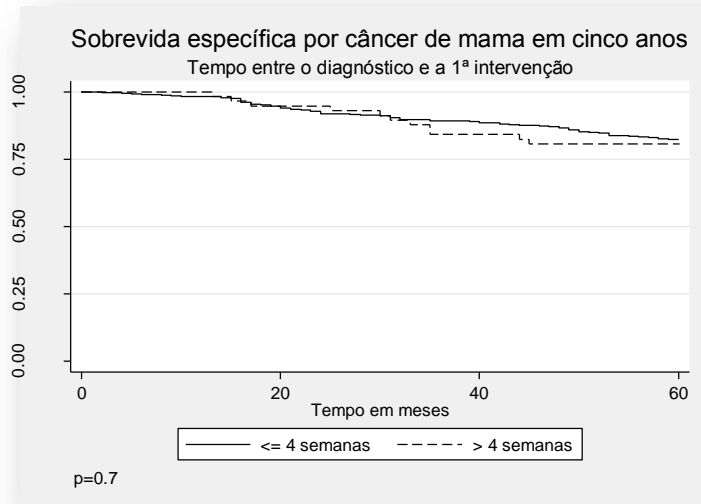


Tempo ente o diagnóstico e 1ª intervenção

≤ 4 semanas: 82,20% (IC95%: 77,9-85,6)

> 4 semanas: 80,63% (IC95%: 67,7-88,7)

Teste de Log-rank=0,7

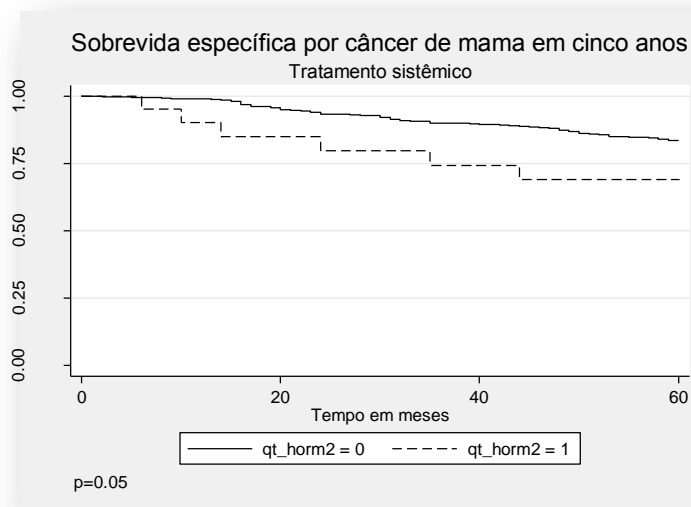


Tratamento sistêmico (quimioterapia/ hormonioterapia)

Uso: 83,60% (IC95%: 79,6-86,8)

Não uso: 69,00% (IC95%: 43,4-84,7)

Teste de Log-rank=0,05

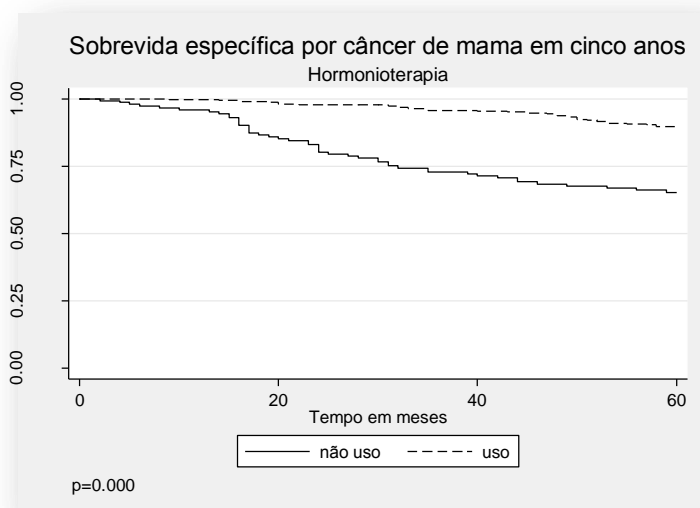


Hormonioterapia

Uso: 89,64% (IC95%: 85,5-92,6)

Não uso: 65,22% (IC95%: 56,6-72,5)

Teste de Log-rank=0,0000

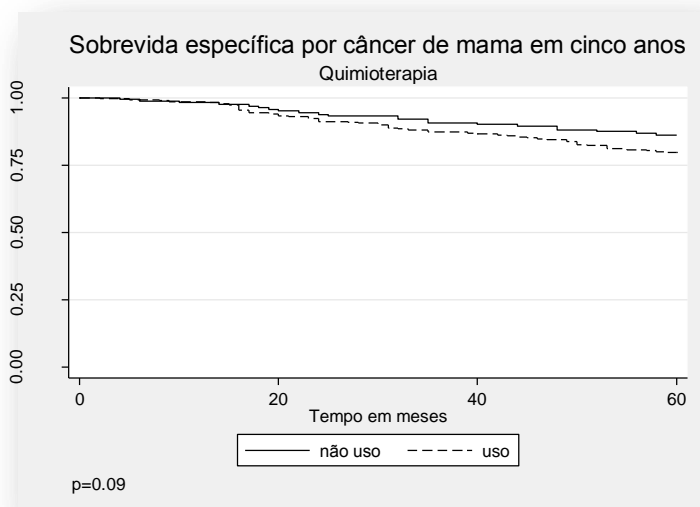


Quimioterapia

Uso: 79,63% (IC95%: 74,4-83,9)

Não uso: 86,18% (IC95%: 79,7-90,6)

Teste de Log-rank=0,09



Esquema quimioterápico utilizado

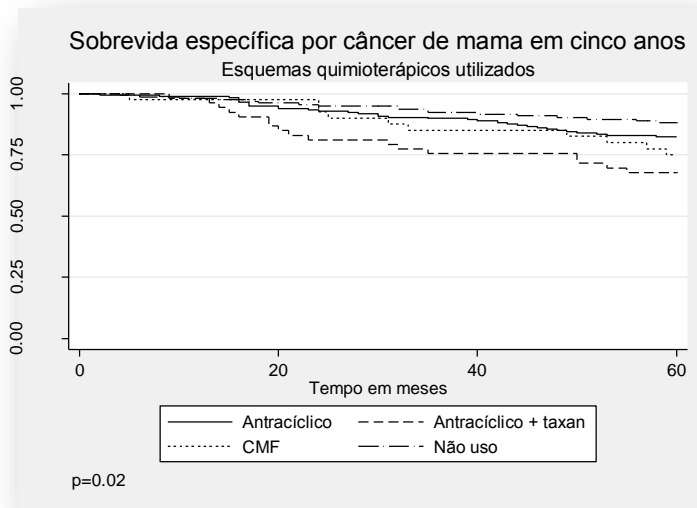
AC + Taxanos: 68,42% (IC95%: 53,7-79,3)

Antracíclicos: 83,67% (IC95%: 77,5-88,2)

CMF: 76,97% (IC95%: 60,4-87,2)

Não uso (Uso de tratamento diferente de QT de 1ª linha); 85,62% (IC95%: 79,1-90,2)

Teste de Log-rank=0,02

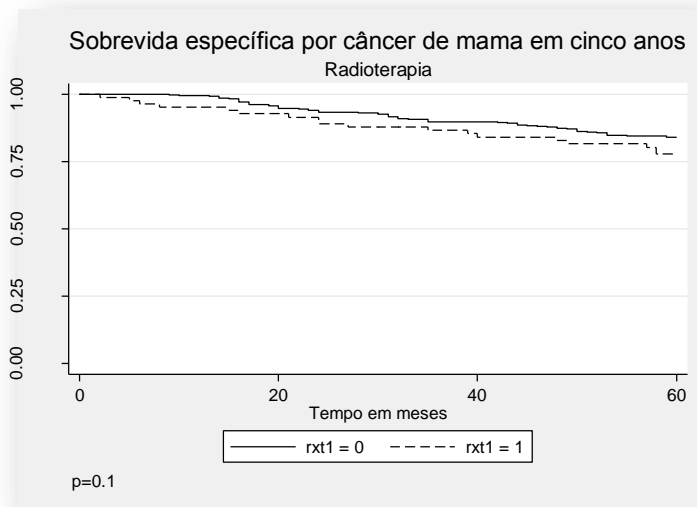


Radioterapia

Uso: 84,07% (IC95%: 79,7-87,5)

Não uso: 77,71% (IC95%: 66,9-85,3)

Teste de Log-rank=0,1



2. Características anatomopatológicas

Perfil imunohistoquímico

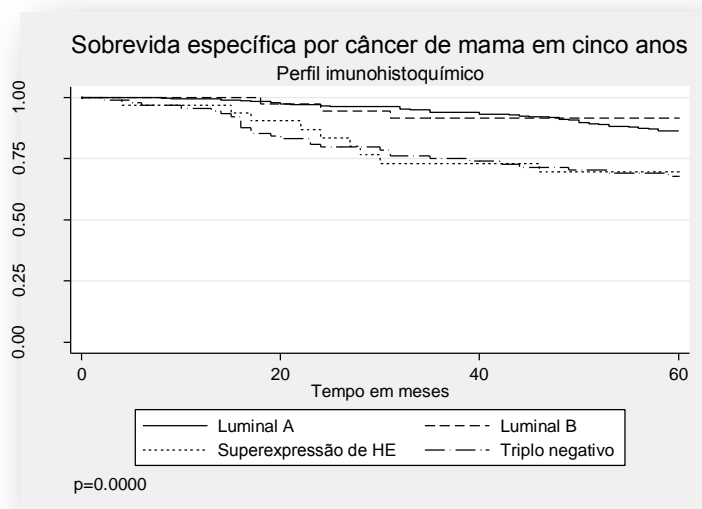
Luminal A: 86,41% (IC95%: 81,8-89,8);

Luminal B: 91,49% (IC95%: 75,8-97,1);

HER2 superexpresso: 69,5% (IC95%: 49,5-82,8);

Tripo negativo: 67,81% (IC95%: 56,8-76,5)

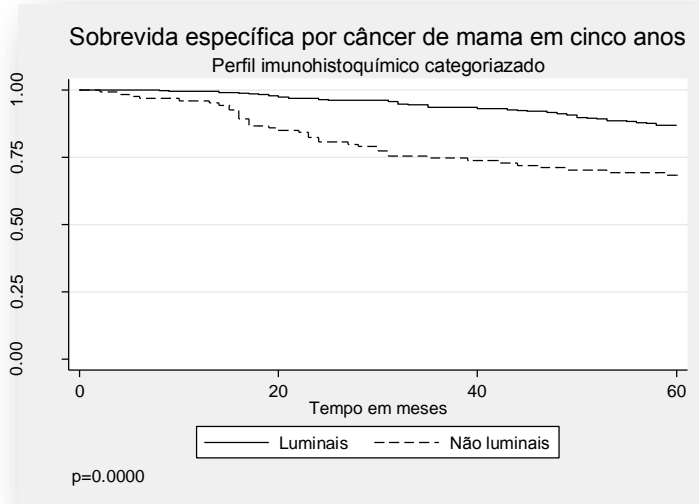
Teste de Log-rank=0,0000



Perfil imunohistoquímico categorizado

Luminais: 86,93% (IC95%: 82,7-90,1); **Não luminais:** 68,28% (IC95%: 58,9-75,9)

Teste de Log-rank=0,0000



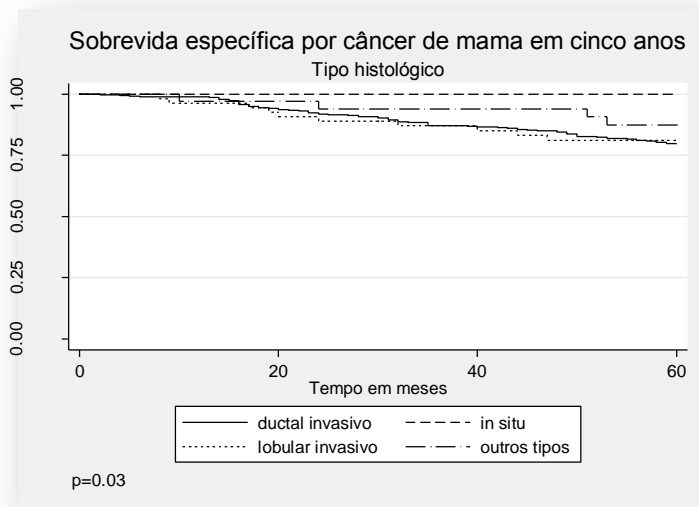
Tipo histológico

In situ: 100%

Lobular invasivo: 81,13% (IC95%: 67,7-89,3)

Ductal invasivo: 79,9 (IC95%: 75,1-83,8)

Teste de Log-rank=0,03

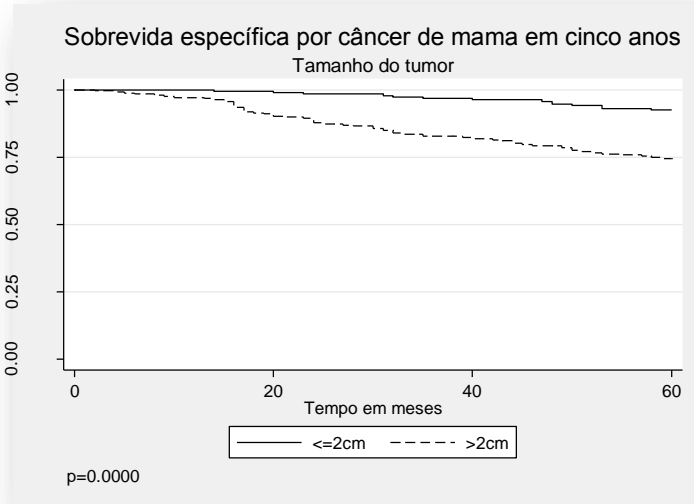


Tamanho do tumor

≤ 2,0 cm: 92,47% (IC95%: 87,6-95,4)

> 2,0 cm: 74,47% (IC95%: 68,4-79,5)

Teste de Log-rank=0,0000



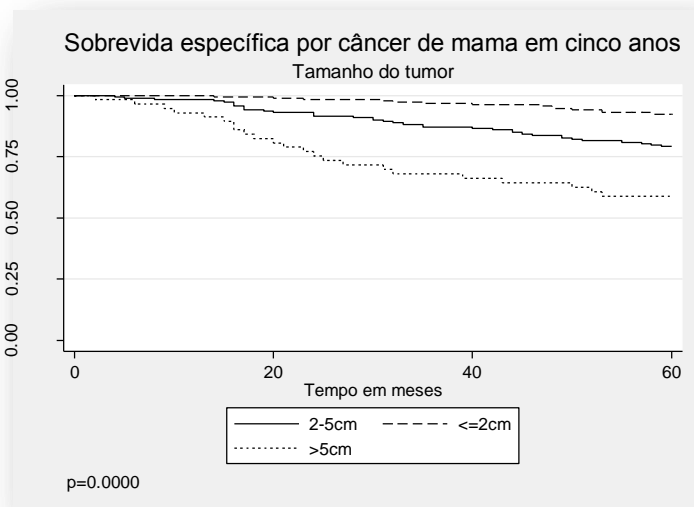
Tamanho do tumor

≤ 2,0 cm:

2,0-5,0 cm

> 5,0 cm:

Teste de Log-rank=0,0000

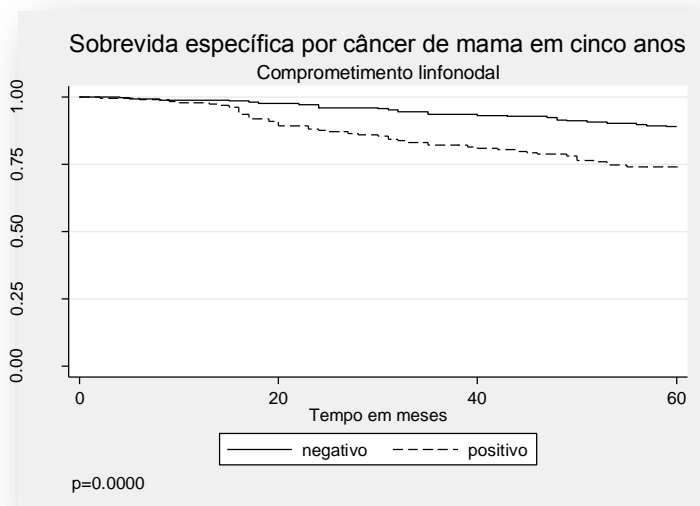


Comprometimento linfonodal

Ausente: 88,91% (IC95%: 84,2-92,2)

Presente: 74,06% (IC95%: 67,0-79,8)

Teste de Log-rank=0,0000



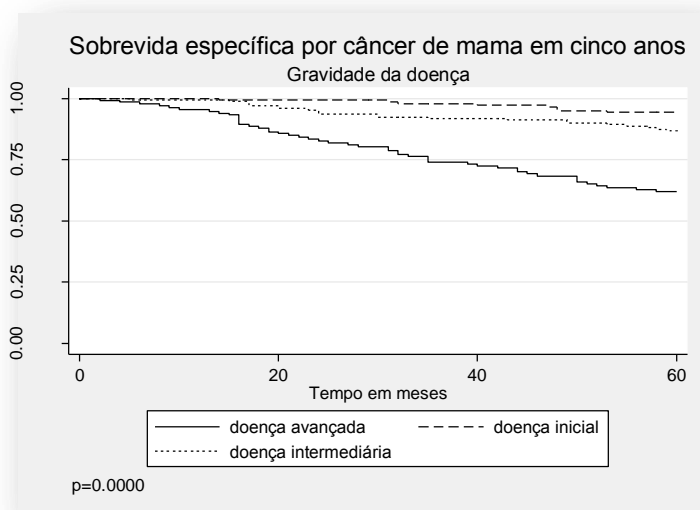
Gravidade da doença

Doença inicial (*in situ* e estágio I): 94,36% (IC95%: 89,0-97,1)

Doença intermediária (estádio II): 86,83% (IC95%: 80,6-91,1)

Doença avançada (estádio III e IV): 61,92% (IC95%: 52,9-69,7)

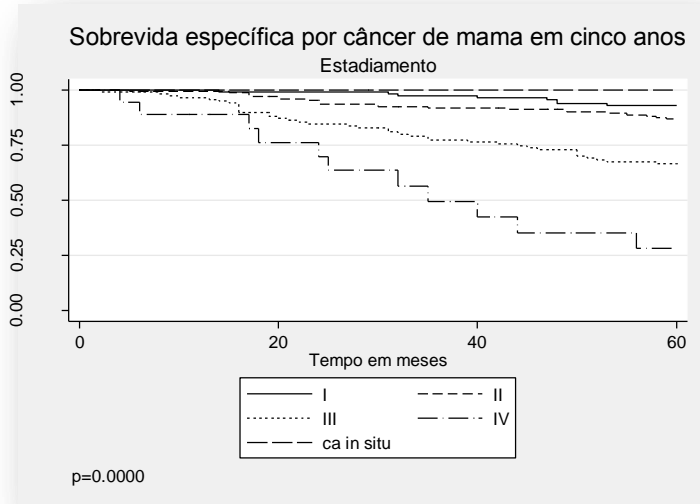
Teste de Log-rank=0,0000



Estadiamento

In situ: 100%; **I:** 92,91% (IC95%: 86,3-96,3); **II:** 86,83% (IC95%: 80,6-91,1); **III:** 66,42% (IC95%: 56,8-74,3); **IV:** 28,22% (IC95%: 8,9-51,5)

Teste de Log-rank=0,0000

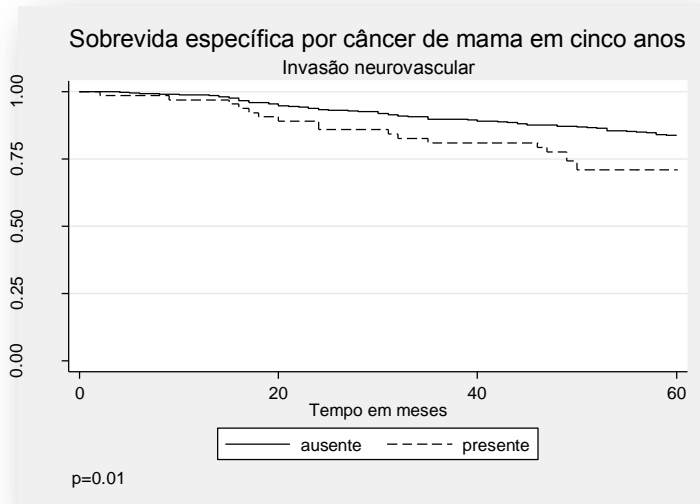


Invasão neurovascular

Ausente: 83,82% (IC95%: 79,6-87,1)

Presente: 70,86% (IC95%: 57,7-80,5)

Teste de Log-rank=0,01

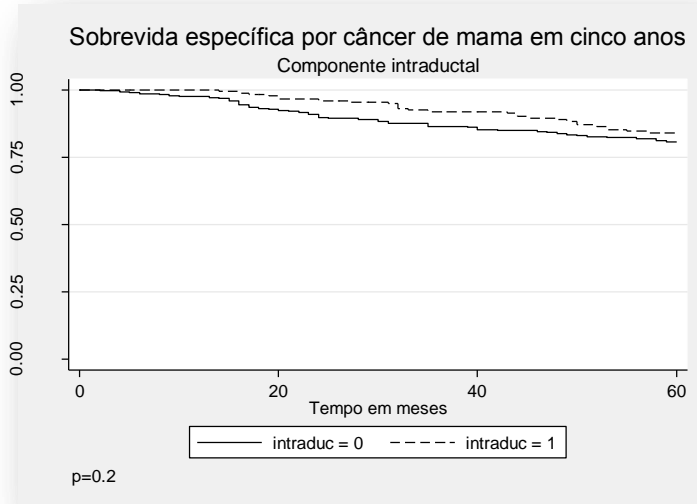


Componente intraductal

Ausente: 80,70% (IC95%: 75,4-84,9)

Presente: 83,99% (IC95%: 77,5-88,7)

Teste de Log-rank=0,2

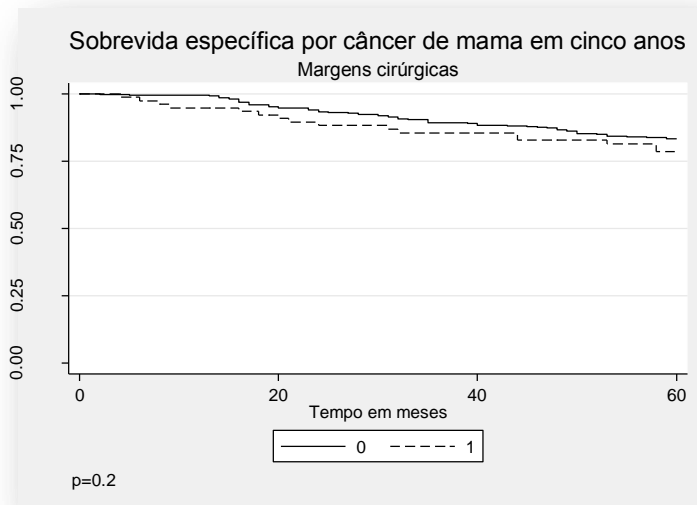


Margens cirúrgicas

Livres: 83,35% (IC95%: 79,0-86,8)

Exíguas/ comprometidas: 78,5% (IC95%: 67,3-86,2)

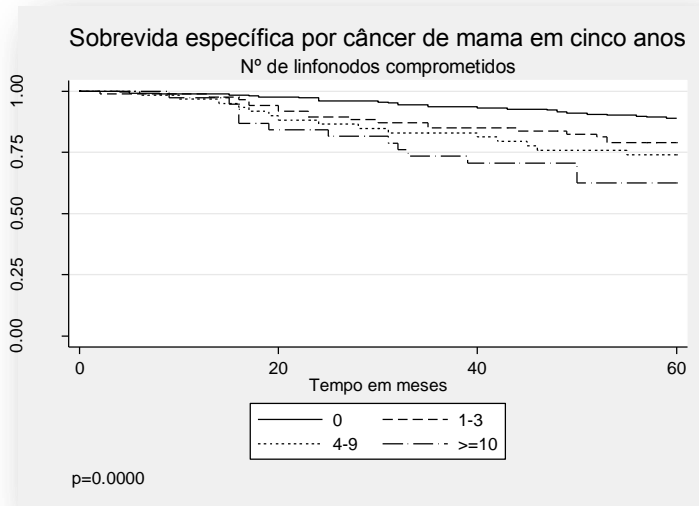
Teste de Log-rank=0,2



Nº de linfonodos comprometidos

Nenhum: 88,93% (IC95%: 84,2-92,2); **1-3:** 78,92% (IC95%: 68,6-86,1); **4-9:** 74,01% (IC95%: 60,5-83,4); **≥ 10:** 62,54% (IC95%: 45,0-75,8)

Teste de Log-rank=0,0000

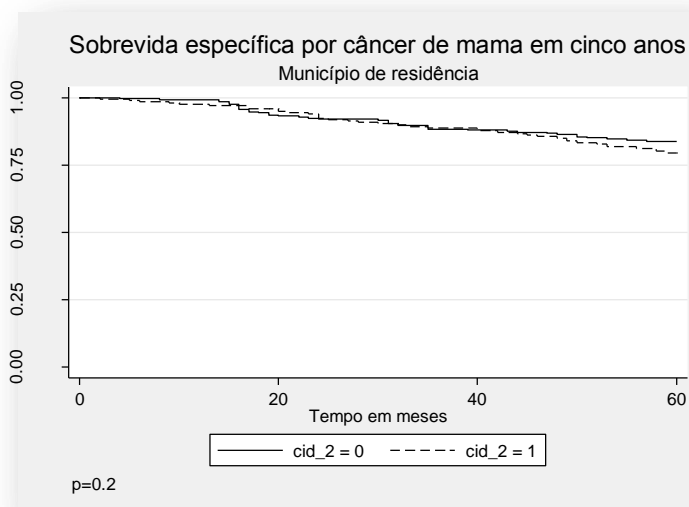


3. Características clínicas e sociodemográficas

Município de residência

Juiz de Fora: 83,85% (IC95%: 78,6-87,8)

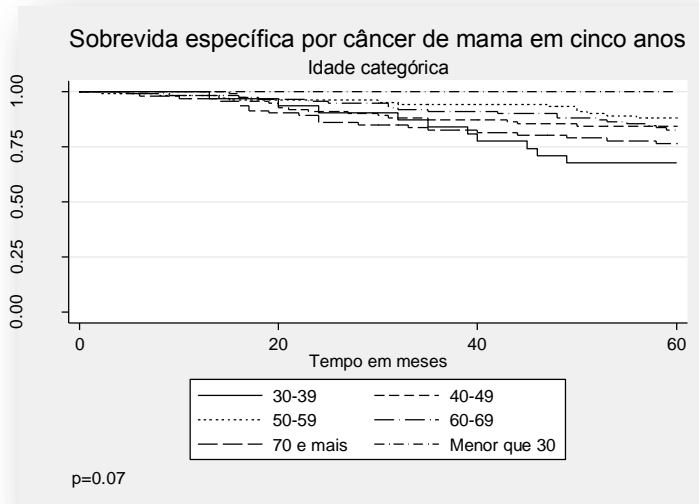
Outras cidades: 79,57% (IC95%: 73,1-84,6); Teste de Log-rank=0,2



Idade ao diagnóstico

≤ 39 anos: 69,70% (IC95%: 51,0-82,4); 40-49 anos: 84,32% (IC95%: 75,9-89,9); 50-59 anos: 87,98% (IC95%: 79,7-92,9); 60-69 anos: 82,61% (IC95%: 74,1-88,5); ≥ 70 anos: 76,45% (IC95%: 66,1-83,9);

Teste de Log-rank=0,07.

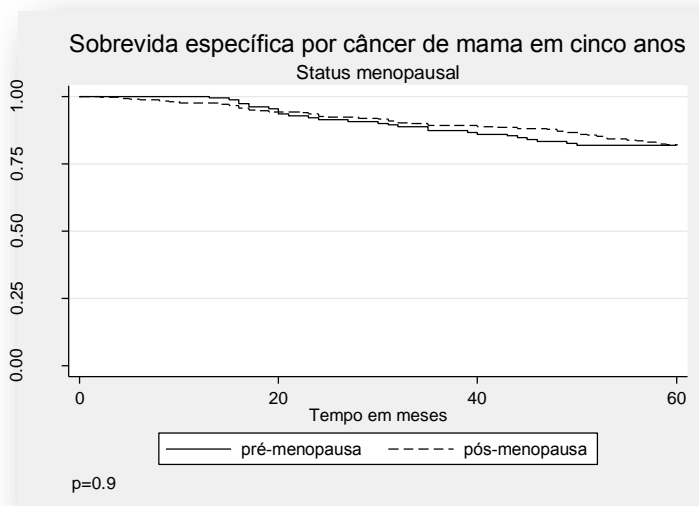


Status menopausal

Pós-menopausa: 82,05% (IC95%: 77,1-86,0)

Pré-menopausa: 81,86% (IC95%: 74,6-87,1)

Teste de Log-rank=0,9

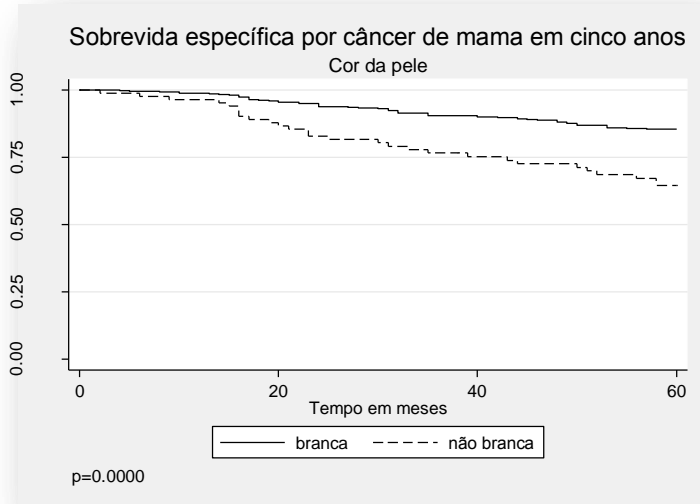


Cor da pele

Branca: 85,30% (IC95%: 81,0-88,6)

Não branca: 64,47% (IC95%: 52,7-73,9)

Teste de Log-rank=0,0000



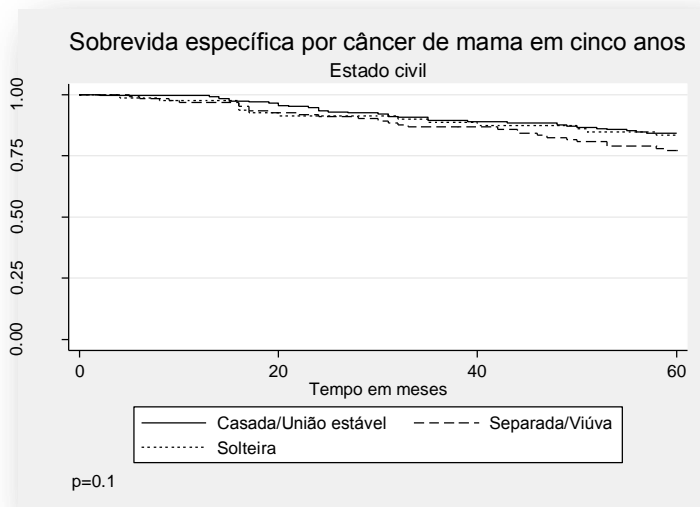
Estado civil

Casada/ União estável: 84,32% (IC95%: 78,8-88,4)

Solteira: 83,42% (IC95%: 73,1-90,0)

Separada/ Viúva: 77,16% (IC95%: 68,4-83,7)

Teste de Log-rank=0,1

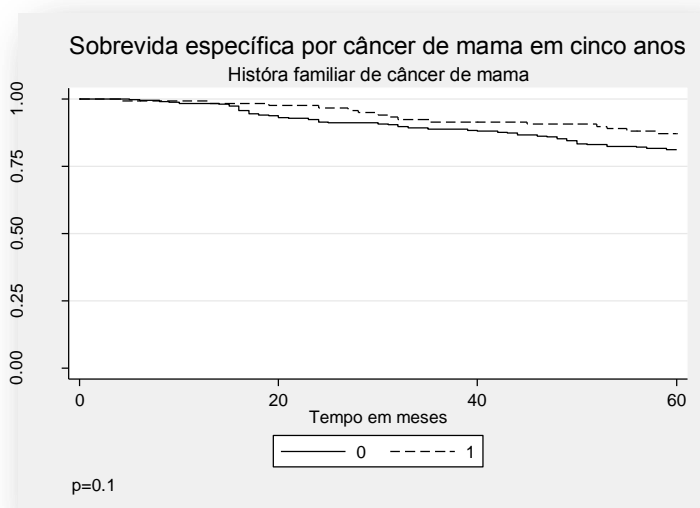


História familiar de câncer de mama

Não: 81,24% (IC95%: 76,2-85,2)

Sim: 87,1% (IC95%: 79,5-92,0)

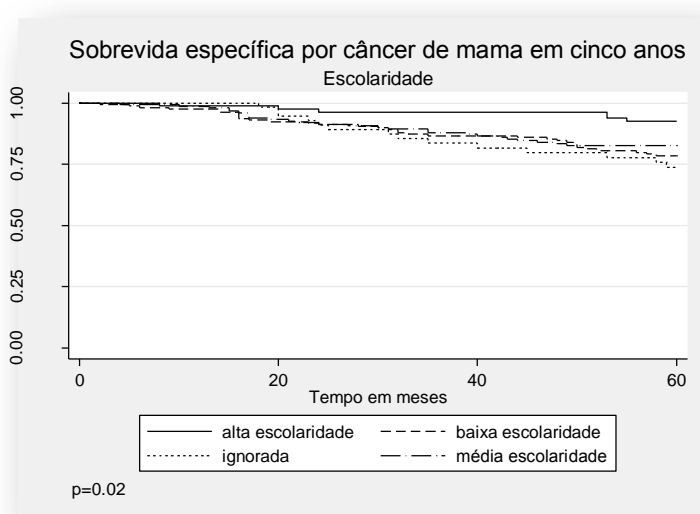
Teste de Log-rank=0,1



Escolaridade

Alta: 92,63% (IC95%: 84,3-96,6); **Média:** 82,65% (IC95%: 75,5-87,8); **Baixa:** 78,50% (IC95%: 71,1-84,2); **Ignorada:** 73,69% (IC95%: 59,5-83,5)

Teste de Log-rank=0,02

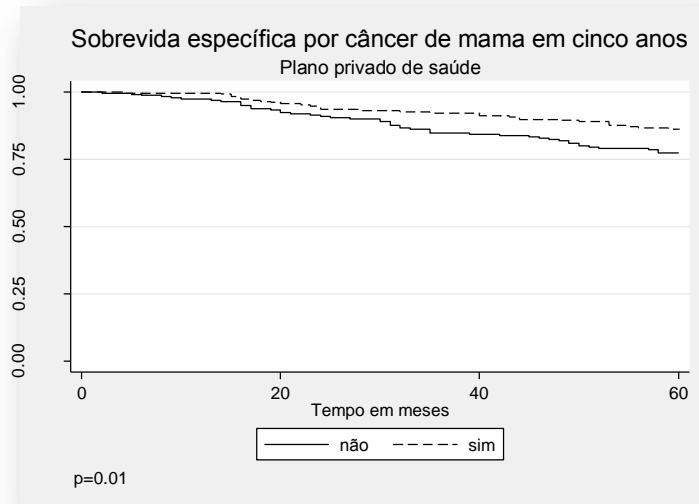


Plano privado de saúde

Sim: 86,17% (IC95%: 80,9-90,0)

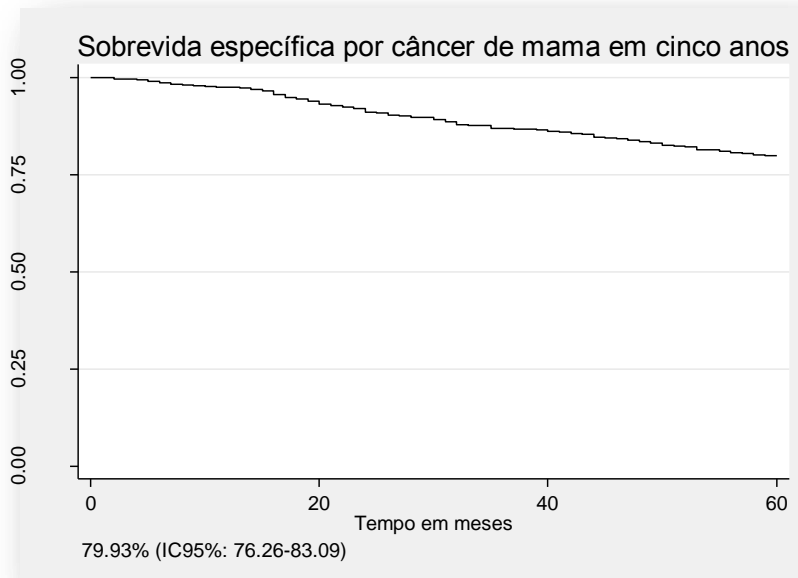
Não: 77,42% (IC95%: 71,1-82,4)

Teste de Log-rank=0,01

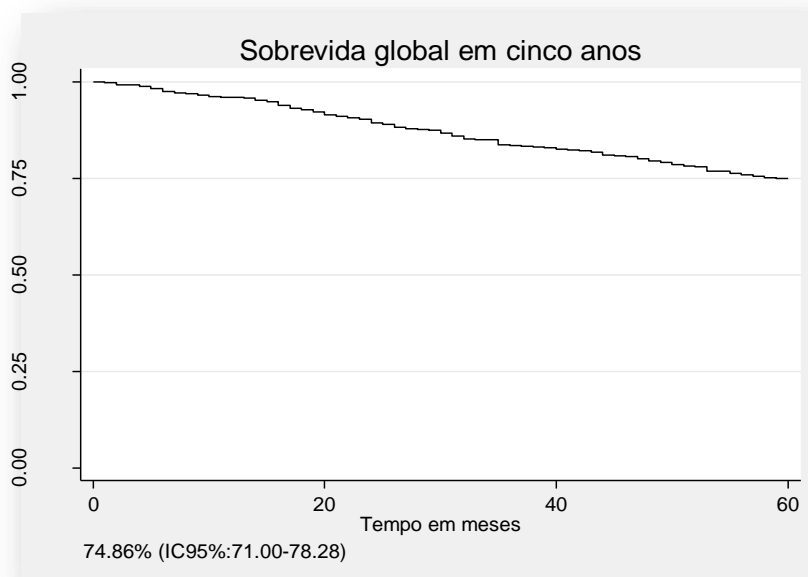


Anexo VII: Gráficos de sobrevida global e específica da população total (N=563 pacientes)

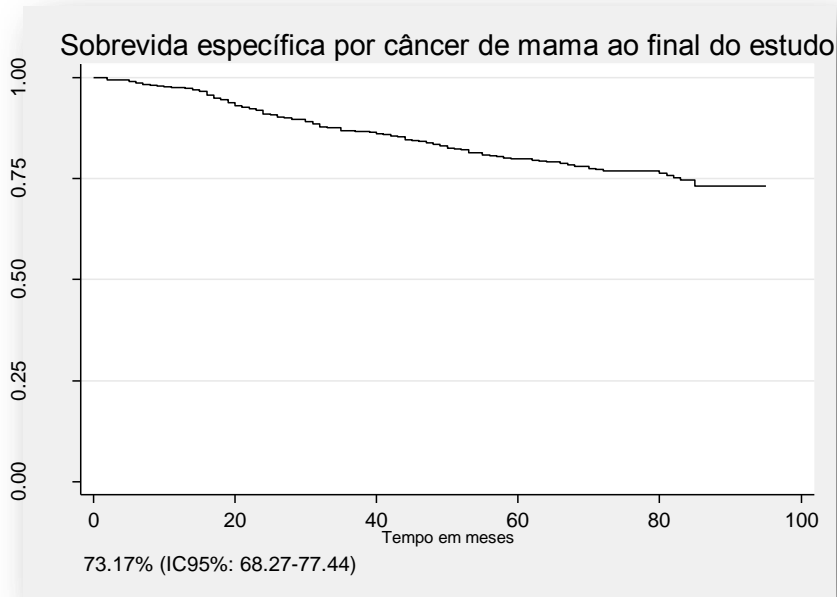
Sobrevida específica por câncer de mama, no período de cinco anos:
79,93% (IC95%: 76,26-83,09).



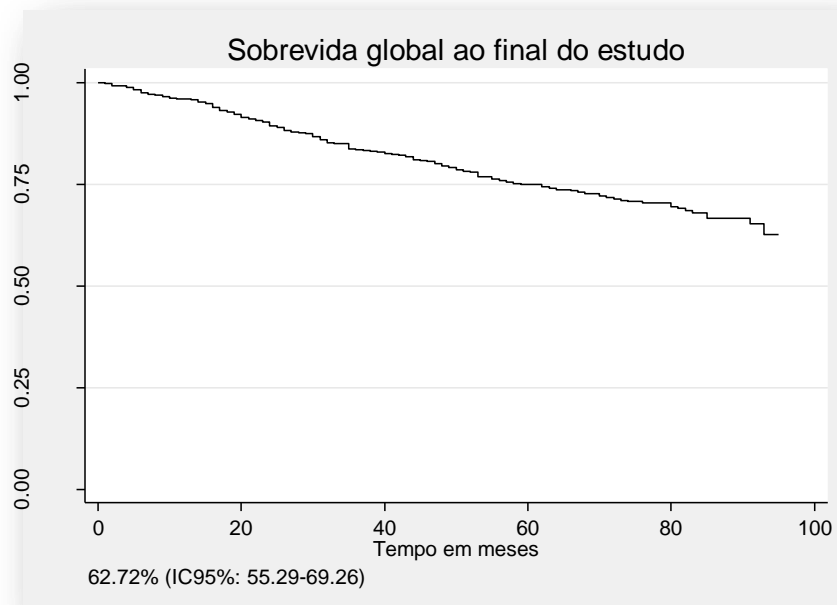
Sobrevida global por câncer de mama, no período de cinco anos:
74,86% (IC95%: 71,00-78,28).



Sobrevida específica por câncer de mama, ao final do período de estudo (cerca de oito anos): 73,17% (IC95%: 68,27-77,44).

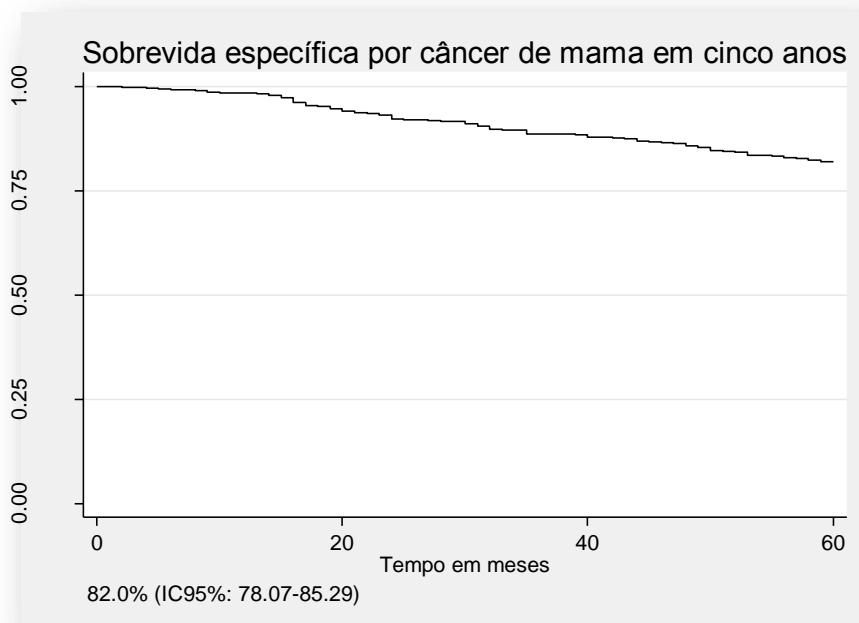


Sobrevida global por câncer de mama, ao final do período de estudo (cerca de oito anos): 62,72% (IC95%: 55,29-69,26).

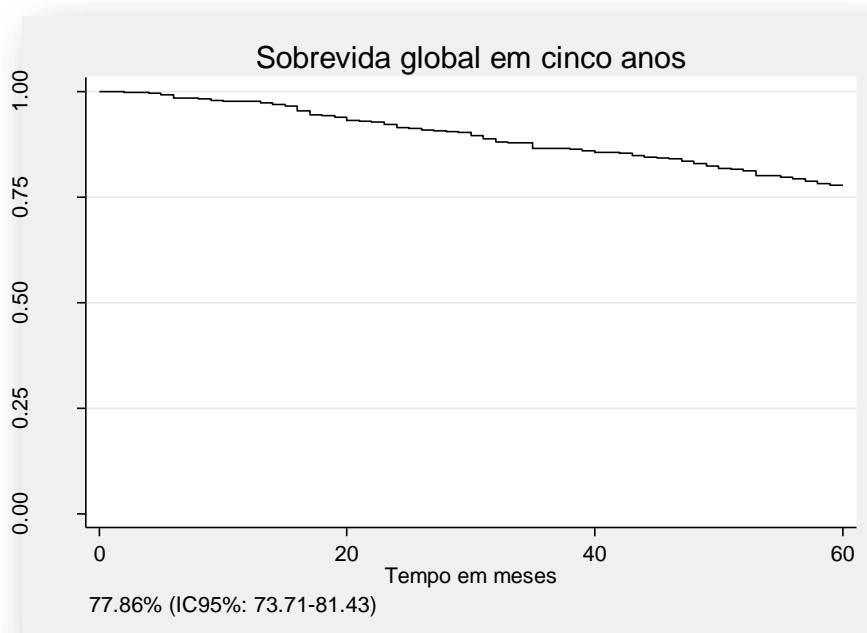


Anexo VIII: Gráficos de sobrevida global e específica da população com marcadores imunohistoquímicos (N=456 pacientes)

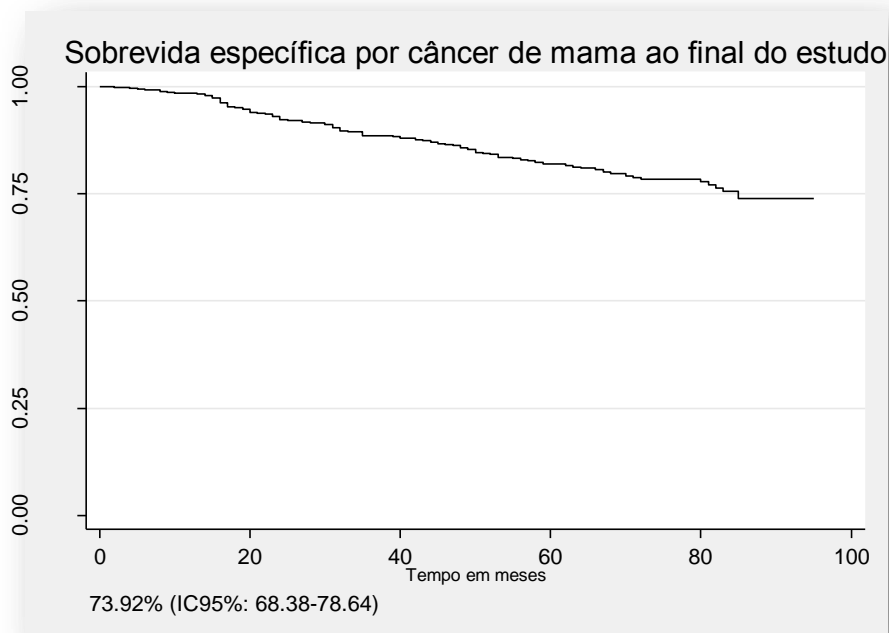
Sobrevida específica por câncer de mama, no período de cinco anos:
82,0% (IC95%: 78,07-85,29).



Sobrevida global por câncer de mama, no período de cinco anos:
77,86% (IC95%: 73,71-81,43).



Sobrevida específica por câncer de mama, ao final do período de estudo (cerca de oito anos): **73,92% (IC95%: 68,38-78,64).**



Sobrevida global por câncer de mama, ao final do período de estudo (cerca de oito anos): **65,39% (IC95%: 57,21-72,38).**

