

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA E MEIO
AMBIENTE**

SUBÁREA EPIDEMIOLOGIA AMBIENTAL

**NEOPLASIA DE MAMA EM MULHERES COM 70 OU MAIS ANOS
TRATADAS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO:
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS , CLÍNICAS E ANÁLISE DE
SOBREVIDA**

Dissertação apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública da
Fundação Oswaldo Cruz para obtenção do título de Mestre em Ciências

Aluno: Luiz Gustavo L. Torres

Orientador: Inês E. Mattos

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FEVEREIRO 2008

SUMÁRIO

Lista de tabelas.....	II
Lista de figuras.....	III
Resumo.....	IV
Abstract.....	V
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 REVISÃO DE LITERATURA.....	03
1.2 JUSTIFICATIVA.....	09
1.3 OBJETIVOS.....	10
2. METODOLOGIA.....	11
3. RESULTADOS.....	19
3.1 ANÁLISE DE SOBREVIDA.....	21
4. DISCUSSÃO.....	41
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

Lista de Tabelas

Tabela 1	
Características sócio-demográficas, clínicas e relativas ao tratamento de mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama. INCA, RJ, 2000.....	24
Tabela 2	
Drogas utilizadas no tratamento quimioterápico e na hormonioterapia em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama. INCA, RJ, 2000.....	27
Tabela 3	
Características sócio-demográficas, e relativas ao tumor em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama curável. INCA, RJ, 2000.....	28
Tabela 4	
Número de pacientes com câncer de mama operável, segundo indicadores de tratamento avaliados e proporção não submetida ao procedimento. INCA, RJ, 2000.....	29
Tabela 5	
Razões de prevalência brutas e ajustadas (estadiamento clínico e tamanho do tumor) para indicadores de tratamento padrão avaliados em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama operável*. INCA, RJ, 2000.....	30
Tabela 6	
Análise de sobrevida de 5 anos de mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, segundo variáveis selecionadas. INCA, RJ, 2000-2005.....	32

Lista de Figuras

- Figura 1
Sobrevida de mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, INCA, RJ, 2000-2005.....31
- Figura 2
Sobrevida de 5 anos em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, segundo variáveis sócio-demográficas, INCA, RJ, 2000-2005.....34
- Figura 3
Sobrevida de 5 anos em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, segundo variáveis clínicas, INCA, RJ, 2000-2005.....35
- Figura 4
Sobrevida de 5 anos em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, segundo estadiamento clínico e histopatológico, INCA, RJ, 2000-2005.....36
- Figura 5
Sobrevida de 5 anos em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, segundo doença operável ou não operável pelo critério de Lavelle. INCA, RJ, 2000-2005.....37
- Figura 6
Sobrevida de 5 anos em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, com doença operável, segundo realização de radioterapia após cirurgia conservadora. INCA, RJ,

2000- 2005.....	38
--------------------	----

Figura 7

Sobrevida de 5 anos em mulheres de 70 anos ou mais, por estadiamento, segundo realização de radioterapia após cirurgia conservadora. INCA, RJ, 2000-2005.....39

RESUMO

Trata-se de um estudo retrospectivo de uma coorte de 279 mulheres com idade igual ou superior a 70 anos, matriculadas com diagnóstico de câncer de mama em hospital de referência no estado do Rio de Janeiro, no ano 2000, com o objetivo de analisar as relações entre características clínico-epidemiológicas, modalidades de tratamento e sobrevida de cinco anos. A coleta de dados foi efetuada nos prontuários médicos das pacientes, utilizando instrumento elaborado para essa finalidade e previamente testado. A média de idade da população foi de 77,3 anos, com mediana de 76 anos. No grupo de mulheres consideradas como portadoras de doença curável (estádios I a IIIB), idade de 80 anos ou mais (RP 4,04; IC 95% 2,95-5,54) e relato de cardiopatia no prontuário médico (RP 1,34; IC 95% 1,15-1,48) se mostraram associadas ao não recebimento do tratamento considerado como padrão. Em relação às mulheres do subgrupo classificado como tendo doença operável (estádios I a IIIA), os indicadores de tratamento analisados (tempo entre matrícula e cirurgia maior que 3 meses; não realização de esvaziamento axilar na cirurgia; não realização de radioterapia após cirurgia

conservadora) mostraram associação positiva com idade, embora sem significância estatística. A sobrevida de 5 anos foi de 32,9%, com mediana de 41,6 meses (IC 95% 36,5-46,8). No subgrupo de mulheres com doença operável, a curva de sobrevida das pacientes que não receberam radioterapia adjuvante após cirurgia conservadora se mostrou diferente daquela das pacientes submetidas a esse tratamento apresentaram redução de sobrevida ($p < 0,05$). A idade avançada (80 anos e mais) parece ser fator de risco para o não recebimento do tratamento “padrão”, que é amplamente aceito e recomendável na população mais jovem. Destaca-se a necessidade da definição de um protocolo de tratamento de câncer de mama a ser considerado como padrão para mulheres idosas.

ABSTRACT

This is a retrospective study of a cohort of 279 women, aged 70 years or more, admitted to a cancer reference hospital in the state of Rio de Janeiro, Brazil in the year 2000, with a diagnosis of cancer of the breast. The objective of the study was to analyze epidemiological and clinical characteristics of the patients, treatment modalities, and 5-year overall survival. Data collection was performed through the review of medical records, using an instrument developed for that purpose and previously tested. The mean age of the study population was 77.3 years, with median of 76 years. In the group of women considered to have curable disease (stage I to IIIB), age 80 years or older (RP 4.04; 95% CI 2.95-5.54) and report of heart disease in the medical record (RP 1.34; 95% CI 1.15-1.48) were less likely to receive the standard treatment. In relation to the women of the sub-group classified as having an operable disease (stage I to IIIA), the analyzed treatment indicators (time between register and surgery greater than three months; non realization of axillary lymph node dissection and non realization of radiotherapy post conservative surgery) showed positive association with age, although without statistical significance. The 5-year survival was 32.9%, with median of 41.6 months (95% CI 36.5-46.8). In the subgroup of women with operable disease, survival for those that did not receive adjuvant radiation therapy after conservative surgery was different from that of the patients submitted to treatment. Survival reduction was observed in the group with no radiation therapy ($p < 0,05$). Advanced age (80 years or more) seems to be a risk factor for not receiving the standard treatment, as well as for not receiving the standard treatment widely accepted for the younger population. There is a need to define a standard treatment protocol for breast cancer in elderly women.

INTRODUÇÃO:

O Brasil apresenta um dos índices de envelhecimento⁵ mais elevados do mundo e estima-se que, em 2050, 20% da população seja constituída por indivíduos com mais de 65 anos¹. As neoplasias malignas apresentam maior incidência em indivíduos dessa faixa etária e, em consequência dessas mudanças demográficas, haverá um aumento na proporção de pacientes idosos com câncer.

O atendimento de indivíduos idosos com neoplasia representa um importante desafio aos serviços de saúde, devido a questões complexas que freqüentemente se desenvolvem com o incremento da idade. Mudanças fisiológicas associadas ao envelhecimento, a presença de co-morbidades, o uso de grande número de medicamentos que podem acarretar efeitos adversos, o relato inconsistente de sintomas, o isolamento social, entre outros, tornam mais difícil o tratamento efetivo dos indivíduos idosos².

No Brasil, as taxas de incidência de câncer de mama em mulheres de 70-74 anos apresentam magnitude elevada³. Embora a ocorrência de câncer de mama seja freqüente em mulheres idosas, existem poucos dados disponíveis sobre o tratamento dessa neoplasia nesse grupo, dificultando a tomada de decisão quanto ao protocolo a ser instituído em cada caso⁴. Entretanto, existem evidências de que mulheres idosas têm menor probabilidade de receber o tratamento padronizado para esta neoplasia, o que tem sido relacionado com taxas de recorrência e mortalidade mais elevadas⁵.

Diante desse contexto, este trabalho busca descrever as características clínico-epidemiológicas, os protocolos de tratamento e a sobrevida por câncer de mama em mulheres idosas brasileiras, visando contribuir para o conhecimento da doença neste grupo populacional.

REVISÃO DA LITERATURA

O envelhecimento populacional é hoje um fenômeno mundial, com recente extensão aos países do chamado terceiro mundo. No Brasil, esse processo se iniciou por volta dos anos 30 (século XX) com o declínio da taxa de mortalidade e leve redução da taxa de fecundidade até os anos 60; neste período, apenas 3% dos indivíduos na população brasileira haviam ultrapassado os 65 anos⁶. Entre 1970-2000, a população acima de 60 anos passou de 5,1% para 8,6%⁷, com gradativo aumento do segmento ainda mais idoso (acima de 80 anos), comparativamente com a faixa “mais jovem” (entre 60 e 79 anos) da população idosa como um todo⁸.

A partir da segunda metade da década de 60, a queda rápida e sustentada da fecundidade (equivalente a 60% no Brasil, entre 1970 e 2000) desencadeou uma série de mudanças da distribuição etária dos países do terceiro mundo⁷. O Brasil apresentou o nível de fecundidade mais baixo da América Latina no período de 2000-2005, com um

dos índices de envelhecimento (calculado com base nos grupos etários extremos) mais elevados do mundo.¹ Estima-se que em 2050 o Brasil tenha 20% de sua população representada por indivíduos com mais de 65 anos, proporção mais elevada que os países europeus, considerados os mais “velhos” do cenário mundial atual⁷.

Embora os tumores malignos acometam todas as faixas etárias, eles apresentam maior incidência em indivíduos acima de 65 anos. Nos Estados Unidos, entre 1998 e 2002, 56% dos novos diagnósticos e 71% das mortes por neoplasia ocorreram neste grupo populacional⁹. Townsley et al² relatam estimativas para 2001, que indicam que metade dos casos novos e mais de metade dos óbitos de câncer naquele país ocorrerão em indivíduos com 70 anos ou mais.

Quanto ao câncer de mama, uma análise comparativa efetuada por Grenlee et al¹⁰, nos Estados Unidos, aponta diferenças na magnitude da doença entre os distintos grupos etários, com a ocorrência de 1 caso para cada 225 mulheres no grupo até 40 anos de idade e de 1 caso para cada 14 mulheres entre 60 e 79 anos. Kimmick et al¹¹, em estudo realizado no mesmo país, observaram que aproximadamente 50% dos casos novos dessa neoplasia ocorrem em mulheres com mais de 65 anos, sendo 30% acima dos 70 anos. Lavelle et al¹², na Inglaterra, relatam que a maior frequência de casos de câncer de mama ocorre em mulheres de 70 anos ou mais. Na Dinamarca, mais de 50% dos casos incidentes dessa neoplasia ocorrem em mulheres na faixa etária de 60 anos ou mais¹³. A idade mediana de óbitos por câncer de mama nos Estados Unidos corresponde a 71 anos, aproximadamente⁹.

Na região Sudeste do Brasil, dados dos registros de câncer de base populacional³ indicam taxas de incidência de câncer de mama por faixa etária variando entre 416,58 e

449,32/100.0000 mulheres de 70 a 74 anos, respectivamente em Belo Horizonte (2000) e São Paulo (1997-98). A título de comparação, segundo o banco de dados GLOBOCAN 2002, as taxas de incidência desta neoplasia em mulheres de 65 anos ou mais corresponderiam a 440, 80/100.000 nos Estados Unidos, a 322, 27/100.000 no Reino Unido, a 173,14 em Portugal, a 133,04/100.000 na Colômbia e a 104,27/100.000 no Equador¹⁴.

As modalidades de tratamento local (cirurgia, linfadenectomia axilar e radioterapia) e sistêmicas (quimioterapia e hormonioterapia) são fundamentais no controle das neoplasias de mama. A cirurgia sofreu profundas alterações nos últimos vinte anos, com o avanço de técnicas de conservação da mama, poupando de ressecção cirúrgica o tecido sadio, com redução de co-morbidade associada sem comprometimento da sobrevida¹⁵. Atualmente difundida, deve-se citar a biópsia de linfonodo axilar sentinela que visa poupar algumas pacientes de esvaziamento axilar completo¹⁶. Influenciada pela abordagem cirúrgica cada vez mais conservadora, além do próprio avanço tecnológico, ganha espaço a radioterapia, assumindo papel indispensável no tratamento local adjuvante após preservação da mama¹⁷, ainda como modalidade curativa. A terapia adjuvante sistêmica (quimioterapia e hormonioterapia), administrada após tratamento cirúrgico definitivo, representou o mais significativo avanço em redução de mortalidade e recidiva de câncer de mama em estágios iniciais, potencialmente curáveis, da doença¹⁸.

A partir da década de setenta, começam a surgir publicações na forma de ensaios randomizados revelando, pela primeira vez, benefício na utilização de poliquimioterapia (combinação de drogas quimioterápicas) no tratamento com intenção curativa ou

adjuvante¹⁹, com incremento na sobrevida. Após a incorporação de novas drogas (doxorubicina, paclitaxel, docetaxel) nas décadas seguintes, houve um ganho adicional tanto de sobrevida global como de sobrevida livre de recidiva neoplásica^{20,21}, confirmando a cada vez maior possibilidade de cura, promovida pela utilização da quimioterapia.

Entretanto, alguns estudos sobre câncer de mama têm evidenciado que os protocolos de tratamento (cirurgia, quimioterapia e radioterapia) oferecidos para doença curável são utilizados de forma mais restrita na população de mulheres idosas. Nos Estados Unidos, enquanto 98% das pacientes com até 65 anos recebe o tratamento preconizado, esse percentual diminui para 81% entre aquelas com idade acima de 65 anos²². Existem evidências de que essa restrição do tratamento possa influenciar a sobrevida por câncer de mama neste grupo populacional, contribuindo para maior mortalidade²³.

Em estudo realizado na Itália, com 2999 pacientes pós-menopausa, submetidas à cirurgia curativa de mama, foi observado que apenas cerca de 9% das mulheres com mais de 75 anos recebeu quimioterapia e cerca de 55% recebeu radioterapia adjuvante, mesmo em situações onde suas condições clínicas permitiriam a utilização destas terapêuticas, em comparação com 50% e 85%, respectivamente, no grupo com idade entre 50 e 75 anos²⁴.

Na Holanda, estudo retrospectivo com 2268 mulheres idosas revelou que 33% daquelas com idade acima de 75 anos recebeu radioterapia após a cirurgia e somente 62% delas foram submetidas à cirurgia extensa, enquanto esses percentuais corresponderam a 65% e 95%, respectivamente, no grupo com idade entre 65 e 74 anos²⁵.

DeMichele et al²⁶ compararam a utilização de tratamento quimioterápico adjuvante em diferentes grupos etários, verificando que em um grupo de 208 pacientes elegíveis para quimioterapia, este tratamento foi recomendado para 92% das mulheres com idade entre 50 e 59 anos; 77% daquelas entre 60 e 69 anos e em 23% das mulheres com idade acima de 70 anos.

Bouchardy et al²⁷, em estudo retrospectivo do período 1989-1999, realizado com base no registro populacional da Suíça, observaram que, enquanto 91% das mulheres com diagnóstico de câncer de mama entre 50 e 79 anos de idade havia recebido o tratamento considerado padrão, esse número caía para 47% em mulheres que tiveram esse diagnóstico acima dos 80 anos, tendo um conseqüente impacto na mortalidade por causa específica no seguimento de 5 anos.

Dois estudos retrospectivos norte-americanos, realizados com base nos dados de registros populacionais de câncer, buscaram relacionar a utilização da quimioterapia adjuvante com a sobrevida em cerca de 45000 mulheres com mais de 65 anos. Elkin et al²⁸ observaram que o grupo de mulheres com idades entre 70 e 74 anos de idade tinham 44% menos chance de receber quimioterapia que as mulheres mais jovens (65 a 69 anos), verificaram uma redução, estatisticamente significativa, de 15% na mortalidade por qualquer causa com uso de quimioterapia. Giordano et al²⁹ confirmaram os achados do estudo anterior, observando ganho de sobrevida com a utilização de quimioterapia, porém apenas no subgrupo de mulheres com maior risco de recidiva (metástase axilar e sem expressão de receptor hormonal), evidenciando redução de 35% da chance de recidiva nesse grupo.

Embora sejam apontadas algumas causas para a restrição de tratamento na faixa etária de 65 anos ou mais, como co-morbidades associadas, patologia tumoral favorável e recusa pessoal, relata-se como “não explicada” essa restrição em aproximadamente 15% dos casos³⁰.

Em uma revisão sistemática dos resultados de mais de 30 estudos observacionais sobre tratamento do câncer de mama em mulheres idosas, Bouchardy et al²³ observaram que, apesar da diversidade dos desenhos empregados e da definição de paciente idosa utilizada, todos eles relatavam sub-tratamento da neoplasia nesse grupo populacional, o qual variou entre 13 a 57%. A maioria desses estudos concluiu que a idade era o mais importante fator de risco para sub-tratamento, independentemente de outros fatores relacionados, incluindo a presença de comorbidades. Assim a idade avançada poderia estar expondo a mulher com câncer de mama ao risco de receber apenas parcialmente o tratamento considerado como padrão, ou seja, aquele realizado rotineiramente na população mais jovem.

Outro motivo muito apontado nos estudos que buscam explicar os motivos da não utilização de tratamento padrão em pacientes idosas consiste na exclusão ou na baixa representatividade das mulheres de 65 ou mais anos de idade em ensaios clínicos, o que dificulta a formação de consenso, acerca do benefício de modalidades terapêuticas ditas “agressivas”, no tratamento deste grupo populacional^{5,23,31}. Nos Estados Unidos, por exemplo, após análise de 164 estudos clínicos realizados no período 1993-1996, Hutchins et al³² verificaram que apenas 25% das mulheres participantes tinham 65 anos ou mais, embora 63% das mulheres com neoplasia naquele país pertencessem a esse grupo etário.

Embora nos últimos anos tenham sido feitos esforços no sentido da inclusão de mulheres idosas em ensaios clínicos e algumas recomendações específicas para esse grupo populacional tenham sido publicadas, a decisão terapêutica ainda é influenciada por incertezas e controvérsias, muitas vezes resultando no não recebimento do tratamento padrão, apenas devido à idade avançada.

JUSTIFICATIVA

As modalidades de tratamento local e sistêmico são fundamentais no controle da neoplasia de mama. Dentre os avanços que ocorreram no tratamento deste câncer, destaca-se a terapia adjuvante sistêmica, administrada após tratamento cirúrgico, que tem tido papel importante na redução da mortalidade e da recidiva da doença.

Alguns estudos têm evidenciado que os protocolos utilizados para o tratamento de doença curável em mulheres idosas têm sido mais restritos do que aqueles utilizados em outras faixas de idade. Embora algumas causas tenham sido apontadas como motivo para utilização de protocolos mais limitados, em cerca de 15% dos casos não parecem existir motivos bem definidos para isso. Possivelmente, a idade avançada, isoladamente, possa ser responsável pela prescrição parcial do tratamento, a princípio considerado como

padrão para o caso. Existem evidências de que essa restrição possa influenciar a sobrevida por câncer de mama neste grupo populacional.

No período 2000-2005, o Brasil apresentou um dos índices de envelhecimento mais elevados do mundo e estima-se que, em 2050, este tenha 20% de sua população representada por indivíduos com mais de 65 anos. Em relação ao câncer de mama, as taxas de incidência em mulheres de 70-74 anos nas capitais da região Sudeste apresentam magnitudes similares às observadas em países com alta incidência dessa neoplasia.

Diante disso, torna-se importante estudar as características clínico-epidemiológicas, o tratamento utilizado e a sobrevida por câncer de mama em mulheres idosas brasileiras, contribuindo para o conhecimento da doença neste grupo populacional.

OBJETIVOS :

GERAL:

Descrever as características clínico-epidemiológicas e a sobrevida do câncer de mama em uma coorte de mulheres de 70 ou mais anos de idade, tratadas no Instituto Nacional de Câncer HC III, no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2000.

ESPECÍFICOS :

- Descrever as características epidemiológicas da coorte de mulheres;

- Descrever as características clínicas das pacientes, com ênfase nas variáveis relativas ao tumor e nas co-morbidades potencialmente intervenientes na evolução clínica e sobrevida destas pacientes;
- Descrever as modalidades terapêuticas utilizadas no HC/INCA em pacientes idosas com câncer de mama;
- Comparar a sobrevida de 5 anos em pacientes idosas com câncer de mama segundo modalidade terapêutica adotada no HC/ INCA;
- Determinar a sobrevida geral de 5 anos das mulheres da coorte hospitalar analisada;

METODOLOGIA :

Foi realizado o seguimento retrospectivo de cinco anos em uma coorte de mulheres idosas com diagnóstico de câncer de mama, com diagnóstico realizado no HCIII/INCA, no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2000.

Eram elegíveis para o estudo todas as mulheres matriculadas na instituição no ano 2000, com descrição topográfica de câncer primário de mama e idade igual ou superior a 70 anos completos. Foram critérios de exclusão: pacientes previamente tratadas em outra instituição ou com diagnóstico histopatológico não confirmado, dentro da instituição. Considerando os critérios de elegibilidade, a população de estudo ficou constituída por 279 mulheres.

Foi elaborado um instrumento de coleta dos dados (Anexo 1), o qual foi previamente testado, sendo a coleta de dados realizada na base de dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) e nos prontuários médicos do Hospital do Câncer III, Instituto Nacional de Câncer (INCA-RJ).

As seguintes variáveis foram coletadas para posterior análise:

Sócio-demográficas :

* Idade: Foi considerada a idade em anos completos na data da matrícula.

Essa variável foi avaliada com contínua e agrupada em três estratos (70 e 79 anos; 80 e 89 anos; 90 anos e mais), e posteriormente, em dois estratos (70 a 79 anos e 80 anos e mais).

* Estado conjugal: Foi considerado o estado conjugal informado na ocasião da matrícula na unidade, conforme disponível no registro hospitalar.

As mulheres foram classificadas em três grupos: mulheres casadas ou que viviam com um companheiro sob o mesmo teto (uniões não formais); mulheres viúvas; mulheres solteiras, separadas, desquitadas ou divorciadas.

* Escolaridade: Foi considerado o relato na abertura de matrícula.

As mulheres foram classificadas em três categorias: analfabetas; 1º grau incompleto; 1º grau completo ou mais.

Características do tumor :

* Tamanho: Classificado conforme preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), em TX (desconhecido), T1 (até 2,0 cm), T2 (2,01 a 5,00 cm), T3 (maior que 5,01 cm) e T4 (tumor de qualquer tamanho, com extensão direta à parede torácica ou

à pele), sendo discriminado se informação clínica (segundo anotação na ficha de triagem, realizada pelo mastologista) ou histopatológica (segundo laudo da peça cirúrgica)..

Essa variável foi posteriormente estratificada em duas categorias: até T2; T3 ou mais.

* Comprometimento nodal : Conforme UICC, classificado como: NX (não avaliado), N0 (ausência de metástases nos linfonodos regionais), N1 (metástase em linfonodo axilar homolateral móvel), N2 (metástase em linfonodo axilar homolateral fixo) e N3 (metástase nos linfonodos da cadeia mamária interna homolateral), quando variável clínica (segundo anotação na ficha de triagem, realizada pelo mastologista); e como: e N0 (ausência de metástase nodal regional), N1 (de 1 a 3 linfonodos axilares comprometidos), N2 (de 4 a 9 linfonodos axilares comprometidos) e N3 (10 ou mais linfonodos axilares comprometidos), quando variável histopatológica (segundo laudo da peça cirúrgica)

* Estadiamento clínico: estágio I, II, III ou IV, segundo preconizado pela UICC.

* Estadiamento histopatológico: estágio I, II, III , segundo preconizado pela UICC, sendo o estadiamento baseado no laudo histopatológico da peça cirúrgica.

* Expressão de receptor hormonal : positivo (estrogênio e/ou progesterona) ou negativo.

No laudo da peça cirúrgica ou biópsia, tipo *core* ou excisional.

* Tipo histológico: segundo laudo emitido pelo serviço de patologia clínica do INCA, sendo classificada: carcinoma ductal infiltrante (CDI), carcinoma ductal *in situ* (CDIS), carcinoma lobular infiltrante, carcinoma lobular *in situ*, carcinoma papilífero e outros.

* Grau histológico : classificado em grau 1, 2 ou 3, segundo classificação de Elston.

Co-morbidades :

* Hipertensão arterial sistêmica (HAS): Segundo a presença do relato de HAS no prontuário médico.

* Diabetes mellitus (DM): Segundo a presença do relato de DM tipo 2 no prontuário médico.

* Doença cardíaca: Segundo a presença do relato de cardiopatia no prontuário médico, incluindo doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, passado de cirurgia de revascularização cardíaca ou angioplastia coronariana.

Modalidades terapêuticas :

* Realização de cirurgia: sim; não

* Tipo de cirurgia: Conforme descrito no relatório cirúrgico.

Essa variável foi classificada como: cirurgia conservadora (segmentectomia, centralectomia, linfadenectomia axilar exclusiva); mastectomia (Halsted, mastectomia radical modificada a Patey, mastectomia radical modificada a Madden, mastectomia poupadora de pele, e mastectomia com linfadenectomia axilar).

* Linfadenectomia axilar: Com base no relato cirúrgico, sendo considerada como: realizada; não realizada

Qualquer nível de esvaziamento axilar (um, dois ou três) foi considerado como linfadenectomia.

* Radioterapia: Com base nas anotações constantes nos prontuários, preenchidos pelo médico radioterapeuta, após término do tratamento, classificada como: adjuvante; paliativa ou não realizada.

* Hormonioterapia: Com base em anotações em prontuário, sendo estratificada em: adjuvante, paliativa ou não realizada.

* Quimioterapia : Com base em anotações do prontuário, sendo categorizada como: adjuvante/neoadjuvante (curativo), paliativo, não realizada.

Foram descritos os regimes empregados nos tratamentos curativos (FAC, AC, CMF, A→CMF e outros), sendo cada uma das letras correspondente a uma droga utilizada no regime de poliquimioterapia: A: adriamicina ou doxorubicina, C: ciclofosfamida, M: metotrexate, F: 5-fluorouracil.

Outras variáveis:

* Doença operável: Foram consideradas como tendo doença operável todas as mulheres com estadiamento clínico até IIIA, ou seja, passíveis de abordagem cirúrgica, sem qualquer tratamento prévio com objetivo de redução tumoral (neoadjuvante), segundo Lavelle et al ¹².

* Doença curável: Foram consideradas como tendo doença curável todas as mulheres com estadiamento inicial (clínico) até IIIB, ou seja, que supostamente seriam candidatas a planejamento inicial de tratamento com intenção curativa.

* Tratamento padrão: Foi verificado o recebimento ou não do tratamento considerado “padrão”, em todas as mulheres submetidas à tratamento com intenção curativa (doença curável).

Considerou-se como tratamento padrão aquele que incluiu: cirurgia (mastectomia ou conservadora) com esvaziamento axilar; radioterapia adjuvante em todas as mulheres com tumores de 5 cm ou mais e/ou com mais de 4 linfonodos axilares comprometidos ou naquelas submetidas à cirurgia conservadora; hormonioterapia adjuvante, naquelas com

tumor igual ou maior que 1cm que expressavam receptor hormonal; quimioterapia adjuvante para toda as mulheres com tumor de 2 cm ou mais e/ou comprometimento axilar pela neoplasia. Em mulheres com doença localmente avançada (estadio III), o tratamento com radioterapia, quimioterapia ou hormonioterapia poderia ter sido neoadjuvante ou adjuvante à cirurgia.

Indicadores de tratamento adequado

Definidos com base nos padrões mínimos de tratamento para câncer de mama classificado como operável (Lavelle et al ¹²)

- Tempo transcorrido entre a matrícula e a data da cirurgia: estratificado em: até 3 meses; mais de 3 meses.

A cirurgia deve ser realizada em até 3 meses do diagnóstico (no caso, consideramos a data da matrícula no hospital)

- Linfadenectomia: sim / não

Os casos operados devem ser submetidos a alguma forma de ressecção de linfonodos axilares.

- Radioterapia após cirurgia conservadora: sim/ não

Todas as pacientes submetidas à cirurgia conservadora devem receber radioterapia dentro de um período de 6 meses após o tratamento cirúrgico.

- Pesquisa de receptor hormonal: sim/não

A pesquisa de receptores hormonais deve ser efetuada em todas as pacientes num período de no máximo 4 meses do diagnóstico (no caso, utilizamos a data de matrícula no hospital).

* Óbito: Determinado com base em relato no prontuário médico, identificação no registro hospitalar ou no sistema de informação de mortalidade (SIM) da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (óbitos por município de ocorrência).

Análise dos dados

Foi realizada a análise descritiva da distribuição das variáveis na população de estudo, através da determinação de medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e de distribuições de frequência para as variáveis categóricas.

Foi efetuada uma análise unicamente com o subgrupo de mulheres portadoras de doença curável, buscando observar a existência de possíveis associações entre variáveis selecionadas e o recebimento de tratamento padrão. Para verificar a presença de heterogeneidade na distribuição das proporções das variáveis categóricas, foram utilizados os testes do Qui-quadrado ou exato de Fisher, sendo aceito como estatisticamente significativo $p < 0,05$. Estimou-se a razão de prevalência bruta da não realização de tratamento padrão entre as faixas etárias (80 anos e mais; 70-79 anos) e as razões de prevalência ajustadas por: estadiamento histopatológico; tamanho do tumor.

No subgrupo de mulheres operáveis, analisou-se a presença de associação entre idade e os diferentes indicadores de tratamento adequado, através do cálculo de razões de prevalência brutas e ajustadas por: estadiamento histopatológico; tamanho do tumor.

Análise de sobrevida:

Para análise da sobrevida de 5 anos, foi definido como início do seguimento a data da matrícula no HCIII/INCA-RJ, com o diagnóstico de câncer de mama.

Foram considerados como desfecho (falha) todos os casos de óbito por câncer de mama (C50, segundo CID 10), ocorridos durante o período de seguimento, estabelecido em 5 anos após a data da matrícula..

Foram censuradas as pacientes para as quais não foi possível identificar a condição vital (perda de seguimento), que foram a óbito por outra causa de morte e aquelas que se encontravam vivas ao término do período de seguimento. Para os casos de perda de seguimento, as pacientes foram censuradas na data do último contato registrado na instituição.

A avaliação exploratória da sobrevida foi efetuada através do método de Kaplan-Meier, considerando as variáveis do estudo. A comparação entre estratos foi realizada através do teste de *log-rank*, , admitindo-se nível de significância de 5%.

O processamento dos dados e as análises estatísticas foram realizados nos programas SPSS versão 11.0 e EPI-INFO, versão 3.4.

Considerações éticas

Esse projeto de pesquisa foi elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96), tendo sido avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer.

RESULTADOS

A idade média da população estudada foi 77,3 anos (desvio padrão 5,90), com mediana de 76 anos.

As características da população de estudo estão descritas na Tabela 1. Em relação ao perfil sócio-demográfico, verifica-se que pouco mais de 2/3 das mulheres idosas encontravam-se na faixa dos 70 a 79 anos, mais da metade delas eram viúvas e somente 15% haviam completado o ensino fundamental. Para cerca de 75% das mulheres, havia relato de pelo menos uma das comorbidades pesquisadas no prontuário médico, sendo a

hipertensão arterial aquela que apresentou maior frequência. Quanto ao estadiamento clínico, predominaram os estadios II e III, com pouco mais de 10 % das pacientes sendo consideradas portadoras de doença metastática à apresentação. Entretanto, apenas 15% tiveram o tamanho do tumor avaliado como T1, na primeira consulta médica. Nas mulheres com estadiamento histopatológico houve também predominância dos estadios II e III. Em relação ao tipo histológico dos tumores envolvidos, prevaleceu o carcinoma ductal infiltrante e foi verificado que 80% dos tumores da população estudada apresentavam expressão celular de receptores de estrogênio e/ou progesterona. Embora 90% das mulheres tenham sido consideradas como portadoras de doença curável após a primeira avaliação, apenas 27,7% dessas receberam o tratamento padrão. Mais de 50% das mulheres foram avaliadas como portadoras de doença operável, na primeira consulta. Foram submetidas a tratamento cirúrgico 77,7% das pacientes da população de estudo. Entre os tratamentos adjuvantes, houve predomínio da hormonioterapia, utilizada em 59% das pacientes; a quimioterapia foi realizada em apenas 11% das pacientes. Um pequeno número de mulheres recebeu tratamento neoadjuvante, que foi, com maior frequência, quimioterapia e hormonioterapia.

Entre os esquemas terapêuticos empregados na quimioterapia neoadjuvante, destacou-se o CMF (ciclofosfamida/metotrexato/5-fluouracil), utilizado em cerca de 2/3 dos casos; esse esquema também foi utilizado, preferencialmente, na quimioterapia paliativa. Já na quimioterapia adjuvante, CMF e AC (adriamicina/ciclofosfamida) foram utilizados com a mesma frequência (Tabela 2). O tamoxifeno foi a principal droga utilizada na hormonioterapia, quer adjuvante ou neoadjuvante (Tabela 2).

No grupo de mulheres com doença curável, faixa etária, relato de doença cardíaca no prontuário, estadiamento clínico e estadiamento histopatológico se mostraram associadas ao recebimento de tratamento padrão (Tabela 3).

A associação entre idade e tratamento padrão permaneceu, mesmo após ajuste por estadiamento histopatológico. Mulheres com 80 anos ou mais tiveram maior probabilidade de não receber tratamento padrão em relação àquelas de 70-79 anos (Razão de prevalências (RP) 1,19 Intervalo de Confiança (IC) 95% 1,07-1,32), o mesmo acontecendo após ajustamento por tamanho do tumor (RP 4,04 IC 95% 2,95-5,54).

O relato de doença cardíaca se mostrou associado ao recebimento de tratamento padrão após ajustamento por estadiamento histopatológico (RP 1,32 IC 95% 1,14-1,51), assim como quando ajustado por tamanho do tumor (RP 1,34 IC 95 % 1,15-1,48), ou por faixa etária (RP 1,29 IC 95% 1,12-1,40).

Na Tabela 4, podemos observar a proporção de pacientes com câncer de mama operável que não foram submetidas aos indicadores de tratamento adequado avaliados. Para os diferentes procedimentos, essa proporção variou entre 12,1 e 39,1%.

Os indicadores de tratamento adequado apresentaram associação com a faixa etária das pacientes, mesmo quando efetuado ajustamento por estadiamento histopatológico ou por tamanho do tumor (Tabela 5). Os limites inferiores dos intervalos de confiança das razões de prevalência para os indicadores *intervalo de tempo entre matrícula e cirurgia* e *realização de linfadenectomia* apresentaram valores próximos à unidade.

Análise de sobrevida

A sobrevida de 5 anos das pacientes de 70 anos ou mais, matriculadas no INCA no ano 2000 foi de 32,9%, com mediana de 41,6 meses (IC 95% 36,5-46,8) (Figura 1).

Em relação às variáveis sócio-demográficas, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as curvas de sobrevida por faixa etária, escolaridade e estado conjugal (Figura 2). Foi possível observar, entretanto, que 50% das mulheres na faixa etária de 70-79 sobreviveram até 43,5 meses, enquanto no grupo mais idoso a mediana de sobrevida foi de 35,9 meses (Tabela 1).

Quanto ao relato de co-morbidades, observou-se que as mulheres com relato de hipertensão, Diabetes ou cardiopatia no prontuário não apresentaram diferenças estatisticamente significativas nas curvas de sobrevida, quando comparadas com aquelas onde não havia esse relato (Tabela 1 e Figura 3).

As mulheres com estadiamento clínico I apresentaram sobrevida de 5 anos de 56,5%, enquanto aquelas que foram classificadas como estadiamento II ou III apresentaram sobrevida de 33,5% (Figura 4). A mediana de sobrevida das mulheres com estadiamento IV correspondeu a 15,6 meses (Tabela 1). Quanto ao estadiamento histopatológico, a sobrevida de 5 anos das mulheres com estadiamento I e daquelas com estadiamento II e III foram, respectivamente, 43,5% e 40,4% (Figura 4 e Tabela 1).

Observou-se que as mulheres consideradas como tendo doença operável segundo o critério de Lavelle, assim como aquelas submetidas a tratamento curativo apresentaram melhor sobrevida (Tabela 1). Entre as mulheres com doença operável, 50% sobreviveram 58 meses, enquanto para aquelas que apresentavam doença considerada como não operável, a sobrevida mediana foi de 26,5 meses (Figura 5). As mulheres submetidas a

tratamento curativo apresentaram sobrevida mediana de 43,3 meses, enquanto aquelas que receberam tratamento paliativo tiveram sobrevida mediana de 29,5 meses.

Entre as pacientes consideradas como operáveis, as curvas de sobrevida das mulheres submetidas à cirurgia em até três meses da data da matrícula ou após mais de três meses dessa não mostraram diferenças estatisticamente significativas, observando-se sobrevidas de 47,7% e 45,1%, respectivamente. As curvas de sobrevida das mulheres dos dois grupos permaneceram similares, após ajustamento por estadiamento histopatológico ou por tamanho do tumor. Na análise da sobrevida das pacientes submetidas à cirurgia, em relação à realização ou não de linfadenectomia não foram observadas diferenças significativas na sobrevida bruta nem na ajustada por estadiamento histopatológico ou por tamanho do tumor, o mesmo acontecendo em relação à variável realização de pesquisa de receptor hormonal.

No grupo de pacientes operáveis submetidas à cirurgia conservadora, a curva de sobrevida do grupo de mulheres que recebeu radioterapia adjuvante se mostrou diferente daquela do grupo que não recebeu esse tratamento (teste log-rank 0,0402), com valores de 55,5% e 25,5% respectivamente (Figura 6). Essas diferenças se mantiveram estatisticamente significativas após ajuste por estadiamento histopatológico (Figura 7) e apresentaram significância limítrofe (log rank 0,0596) ao ser efetuado ajustamento por tamanho do tumor.

Tabela 1. Características sócio-demográficas, clínicas e relativas ao tratamento de mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama. INCA, RJ, 2000.

Variáveis	N	(%)
Faixa etária		
70 a 79 anos	198	71,0
80 a 89 anos	67	24,0
90 anos ou mais	14	5,0
Estado conjugal*		
casada / companheira	57	23,7
divorciada	3	1,2
viúva	145	60,2
solteira	36	14,9
Escolaridade*		
analfabeto	36	15,5
1º grau incompleto	162	69,5
1º grau completo	27	11,6
2º grau ou mais	8	3,4
Presença de comorbidades específicas*		
sim	205	73,7
não	73	26,3

Número de comorbidades*		
nenhuma	73	26,3
uma	141	50,7
duas ou mais	64	23,0
Presença de hipertensão*		
sim	194	69,8
não	84	30,2
Presença de Diabetes mellitus*		
sim	46	16,5
não	232	83,5
Presença de doença cardíaca*		
sim	39	14,0
não	239	86,0
Estadiamento clínico*		
I	34	12,9
II	101	38,1
III	101	38,1
IV	29	10,9

* Variáveis com valores sem informação.

(cont)

(cont Tabela 1.)

Variáveis	N	(%)
Tamanho do tumor (clínico)		
T1	39	14,9
T2	94	36,0
T3	24	9,2
T4	104	39,8
Tipo histológico*		
ductal infiltrante	249	90,9
lobular infiltrante	6	2,2
papilífero	10	3,6
outros	9	3,3
Estadiamento histopatológico*		
I	52	24,6
II	83	39,4
III	76	36,0
Receptor hormonal*		
positivo	182	80,2
negativo	45	19,8
Realização de cirurgia		
sim	215	77,1

não	64	22,9
Tipo de cirurgia		
radical	145	67,5
conservadora	70	32,5
Quimioterapia neoadjuvante		
sim	15	6,0
não	236	94,0
Quimioterapia adjuvante		
sim	29	11,6
não	222	88,4
Radioterapia neoadjuvante		
sim	6	2,4
não	245	97,6
Radioterapia adjuvante		
sim	112	44,6
não	139	55,4
Hormonioterapia neoadjuvante		
sim	16	6,4
não	235	93,6
Hormonioterapia adjuvante		
sim	148	59,0
não	103	41,0

* Variáveis com valores sem informação

(cont Tabela 1.)

Variáveis	N	(%)
Doença curável segundo primeira avaliação		
sim	246	89,5
não	29	10,5
Tratamento padrão		
sim	67	27,7
não	175	72,3
Doença operável		
sim	153	57,7
não	112	42,3

Tabela 2: Drogas utilizadas no tratamento quimioterápico e na hormonioterapia em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama. INCA, RJ, 2000.

Procedimento e drogas utilizadas	N	(%)
Quimioterapia neoadjuvante		
AC*	2	13,3
CMF**	10	66,7
outros	3	20,0
Quimioterapia adjuvante		
AC*	14	48,3
CMF**	14	48,3
outros	1	3,4
Hormonioterapia neoadjuvante		
Tamoxifeno	16	100,0
Hormonioterapia adjuvante		
Tamoxifeno	148	98,7
Anastrozol	2	1,3

Quimioterapia paliativa		
Capecitabina	4	16,7
CMF	14	58,3
FAC***/AC*	2	8,4
outra	4	16,7

* AC: (adriamicina 60mg/m2, ciclofosfamida 600mg/m2 ; 4 ciclos)

**CMF:(ciclofosfamida 600mg/m2, metotrexato 40mg/m2, 5-fluouracil 600mg/m2; 6 ciclos)

***FAC: (5-fluouracil 500mg/m2, adriamicina 50mg/m2, ciclofosfamida 500mg/m2)

Tabela 3. Características sócio-demográficas, e relativas ao tumor em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama curável. INCA, RJ, 2000.

Variável	Tratamento padrão				χ^2
	Sim		Não		
	N	(%)	N	(%)	
Faixa etária					
70 a 79 anos	59	(34,1)	114	(65,9)	0,001
80 anos e mais	9	(13,0)	60	(87,0)	
Escolaridade					
analfabeta/ 1º grau incompleto	49	(28,0)	126	(72,0)	0,152
1º grau completo ou mais	13	(40,6)	19	(59,4)	
Estado conjugal					
casada/companheira	19	(36,5)	33	(63,5)	0,248
viúva/divorciada	38	(29,0)	93	(71,0)	
solteira	6	(19,4)	25	(80,6)	
Presença de comorbidades					
não	19	(32,2)	40	(67,8)	

uma	37	(29,6)	88	(70,4)	0,363
duas ou mais	12	(21,1)	45	(78,9)	
Relato de hipertensão					
sim	48	(27,7)	125	(72,3)	0,769
não	20	(29,4)	48	(70,6)	
Relato de Diabetes					
sim	10	(25,0)	30	(75,0)	0,621
não	58	(28,9)	143	(71,1)	
Relato de doença cardíaca					
sim	5	(14,3)	30	(85,7)	0,048
não	63	(30,6)	143	(69,4)	
Estadiamento clínico					
I	27	(79,4)	7	(20,6)	0,000
II	30	(29,7)	71	(70,3)	
III	6	(6,1)	92	(93,9)	
Estadiamento histopatológico					
I	48	(94,1)	3	(5,9)	0,000
II	10	(12,0)	73	(88,0)	
III	10	(13,3)	65	(86,7)	

Tabela 4: Número de pacientes com câncer de mama operável, segundo indicadores de tratamento avaliados e proporção não submetida ao procedimento. INCA, RJ, 2000.

Indicador de tratamento	Número de pacientes	Pacientes não submetidas ao procedimento	
		N	%
Cirurgia*	151	59	39,1
Linfadenectomia*	149	18	12,1
Radioterapia após cirurgia conservadora*	63	17	27,0
Pesquisa de receptor hormonal	153	21	13,7

* variáveis sem informação para alguns casos

Tabela 5: Razões de prevalência brutas e ajustadas (estadiamento clínico e tamanho do tumor) para indicadores de tratamento padrão avaliados em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama operável*. INCA, RJ, 2000.

Indicador	Razões de prevalências (IC 95%)	Razões de prevalências ajustadas** (IC 95%)	Razões de prevalências ajustadas*** (IC 95%)
Intervalo de tempo entre matrícula e cirurgia maior que 3 meses	1,42 (0,92-2,19)	1,39 (0,90-2,15)	1,44 (0,92 -6,07)
Não realização de linfadenectomia	2,15 (0,90 -5,12)	2,43 (0,97-6,07)	2,28 (0,94-5,55)
Não realização de radioterapia após cirurgia conservadora	1,45 (0,58-3,62)	1,49 (0,55- 3,43)	1,40 (0,55-3,43)
Pesquisa de	0,86	0,88	0,95

receptor hormonal não realizada	(0,31-2,40)	(0,32 -2,47)	(0,34-2,70)
------------------------------------	-------------	--------------	-------------

* Grupo de referência: mulheres de 70-79 anos

** Razões de prevalências ajustadas por estadiamento clínico

*** Razões de prevalências ajustadas por tamanho do tumor

Figura 1. Sobrevida de mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama. INCA, RJ, 2000-2005.

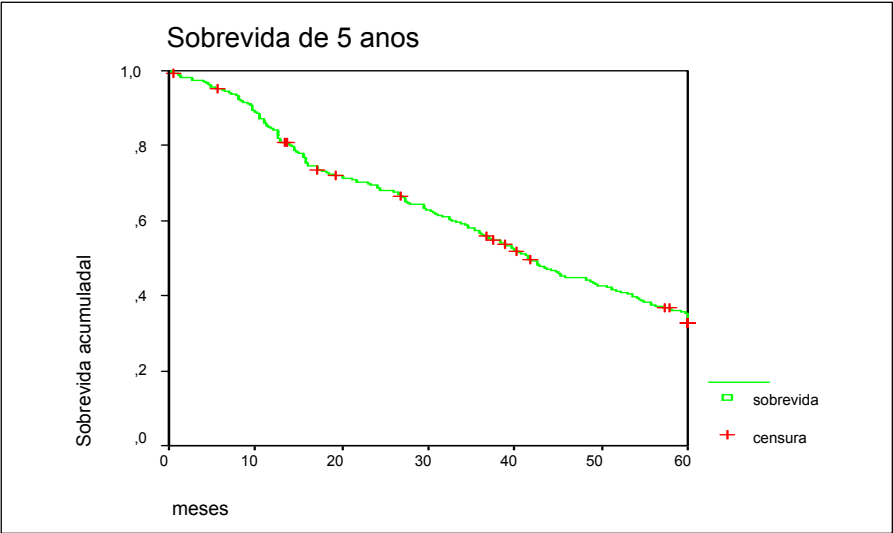


Tabela 6 : Análise de sobrevida de 5 anos de mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, segundo variáveis selecionadas. INCA, RJ, 2000-2005.

Variável	Sobrevida (%)	p-valor*	Distribuição da sobrevida de 5 anos (meses)	
			Mediana	IC 95%
Faixa etária		0,2536		
70-79 anos	34,1		43,5	36,8-50,2
80 anos e +	29,8		35,9	24,2-47,6
Escolaridade		0,4718		
analfabeto	33,1		53,0	33,5-72,4
1º grau incompleto	35,8		39,9	32,6-47,2
1º grau ou mais	40,0		51,7	40,4-63,0
Estado conjugal		0,4418		
casada/companheiro	39,1		50,5	40,8-60,2
viúva	34,9		40,0	33,2-46,8
solteira/divorciada	30,2		31,1	17,3-44,9
Relato de hipertensão		0,1756		
sim	34,3		34,3	37,1-51,4
não	30,4		34,2	24,7-43,7
Relato de Diabetes		0,6709		
sim	29,0		41,4	30,2-52,6
não	34,0		41,6	34,9-48,3
Relato de doença cardíaca		0,3848		
sim	38,5		49,3	32,6- 66,0
não	32,1		40,5	35,0-46,0
Presença de comorbidades		0,1814		
sim	33,7		44,3	36,7-51,8
não	31,0		34,2	24,5-43,9

* teste de log-rank

(cont.)

(cont. Tabela 6)

Variável	Sobrevida (%)	p-valor*	Distribuição da sobrevida de 5 anos (meses)	
			Mediana	IC 95%
Cirurgia		0,0000		
sim	39,8		52,1	42,8-61,5
não	7,0		17,0	11,0-23,0
Estadiamento clínico		0,0000		
I	56,5		-	-
II, III	33,5		41,6	35,5-47,0
IV	0,0		15,6	1,3-29,9
Estadiamento histopatológico		0,0594		
I	43,5		54,4	36,9-71,8
II, III	40,4		52,1	40,2-64,1
IV	0,0		34,2	13,8-54,6
Doença operável		0,0000		
sim	46,1		58,0	-
não	16,3		26,5	19,0-34,0
Doença curável		0,0006		
sim	35,7		43,3	36,5-50,0
não	8,7		29,5	5,6-53,4

* teste log-rank

Figura 2: Sobrevida de 5 anos em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, segundo variáveis sócio-demográficas,

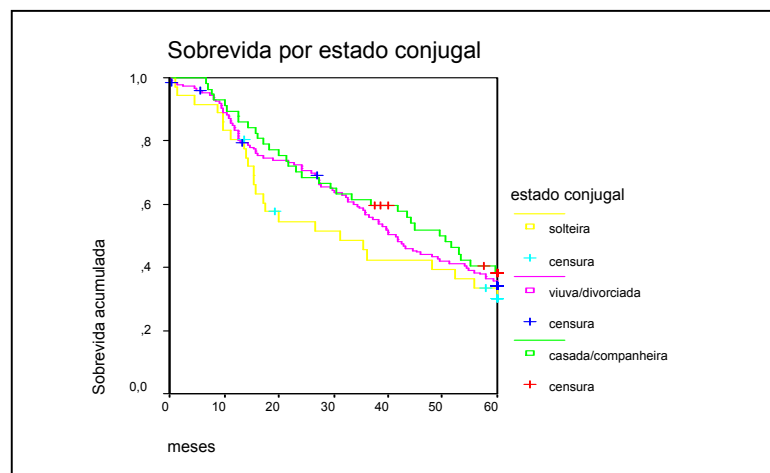
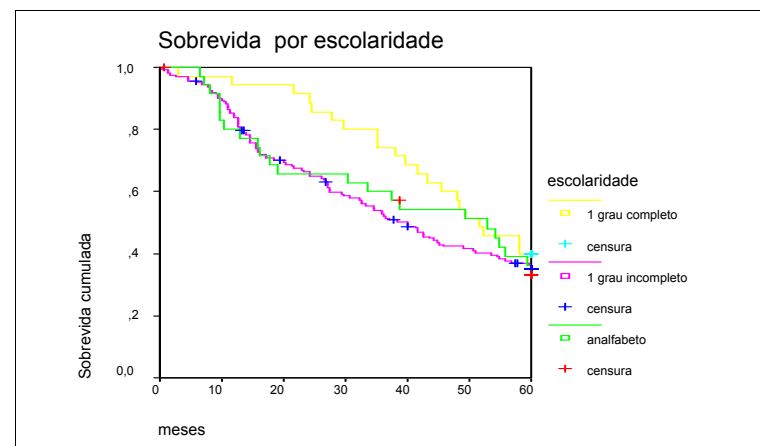
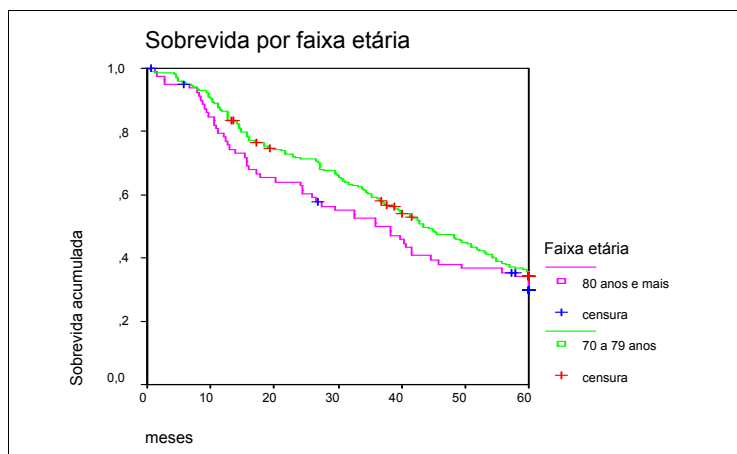
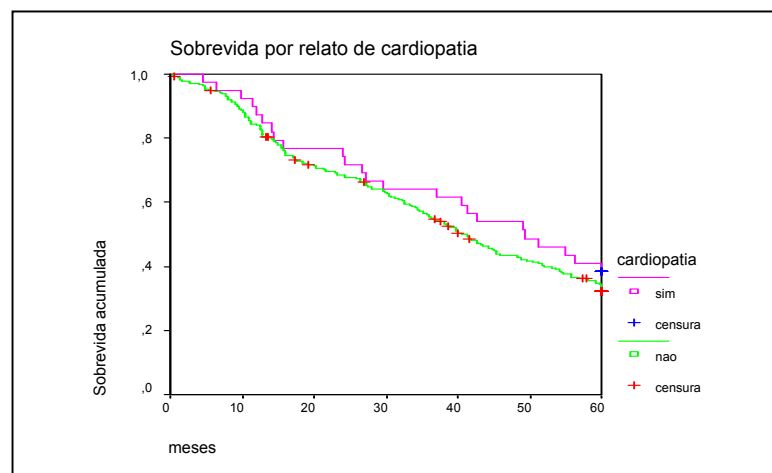
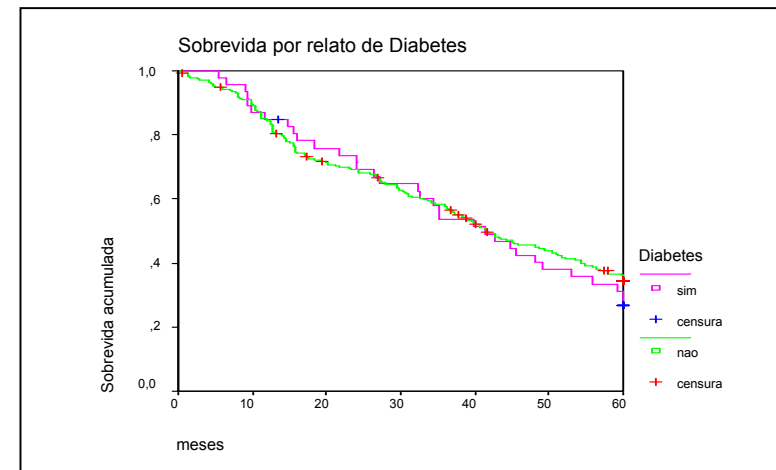
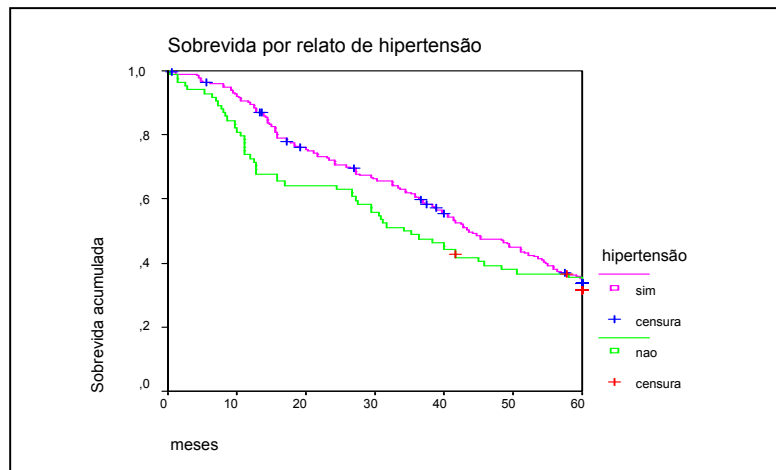


Figura 3: Sobrevida de 5 anos em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, segundo variáveis clínicas. INCA, RJ, 2000-2005.



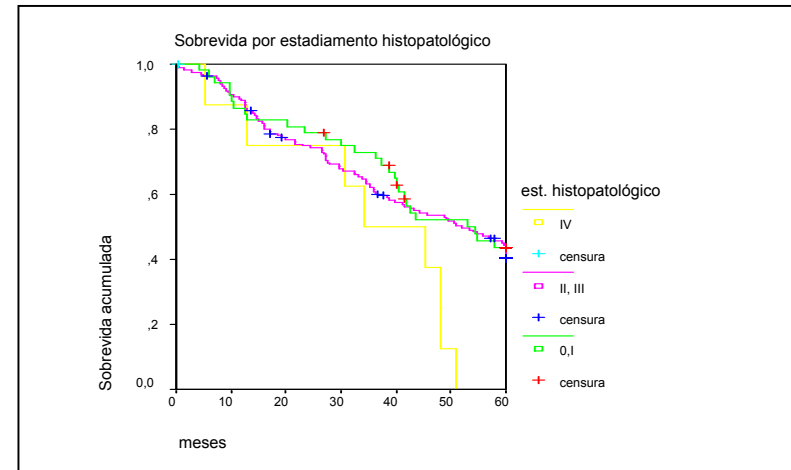
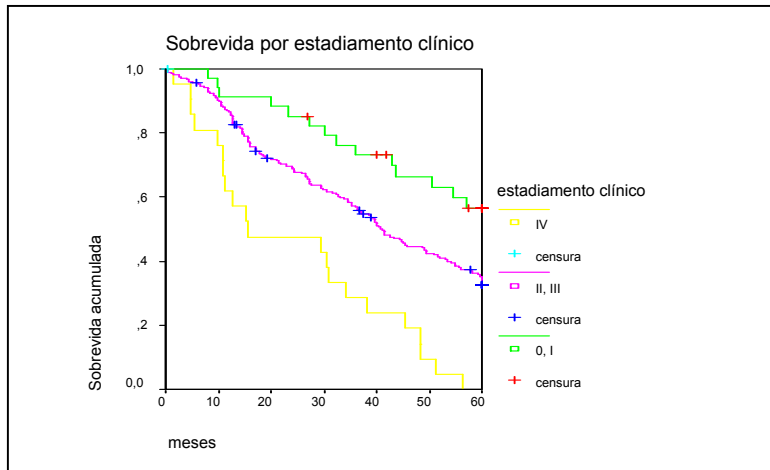


Figura 4: Sobrevida de 5 anos em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, segundo estadiamento clínico e histopatológico. INCA, RJ, 2000-2005.

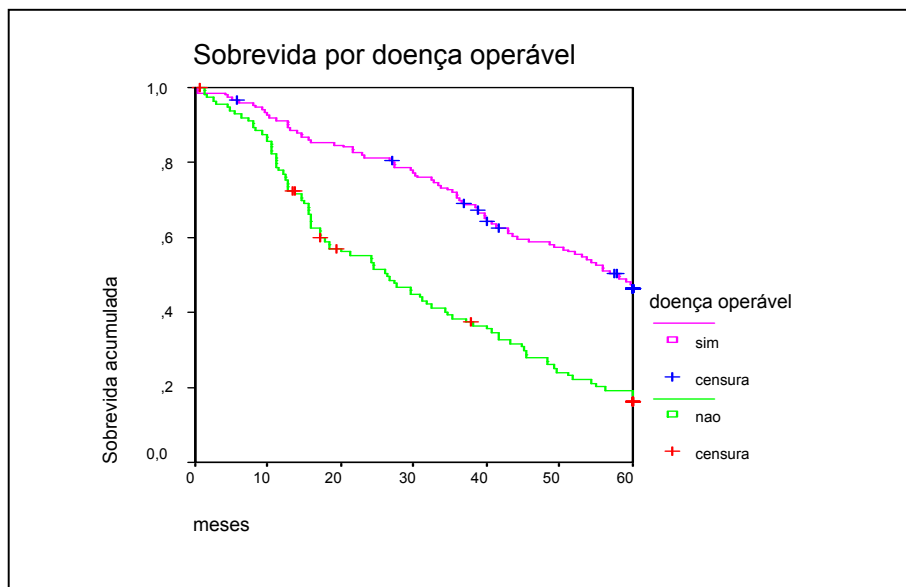


Figura 5: Sobrevida de 5 anos em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, segundo presença de doença operável pelo critério de Lavelle. INCA, RJ, 2000-2005.

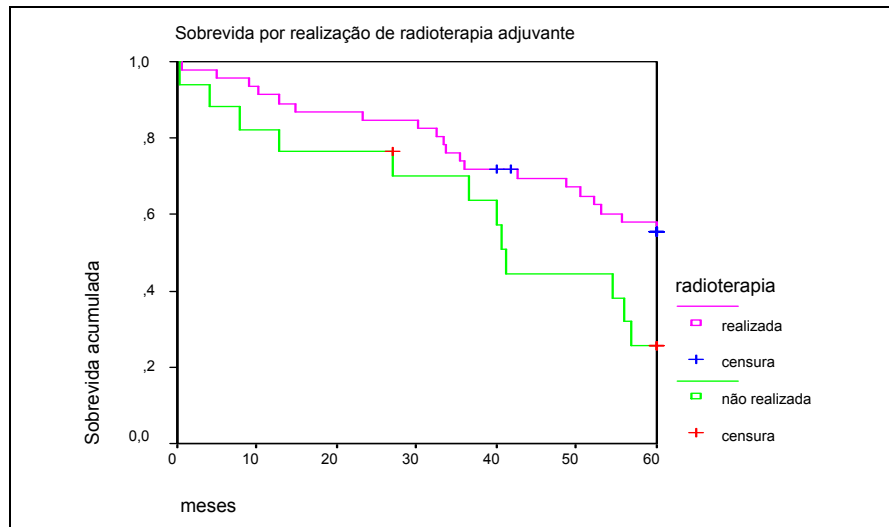


Figura 6: Sobrevida de 5 anos em mulheres de 70 anos ou mais com câncer de mama, com doença operável, segundo realização de radioterapia após cirurgia conservadora. INCA, RJ, 2000-2005.

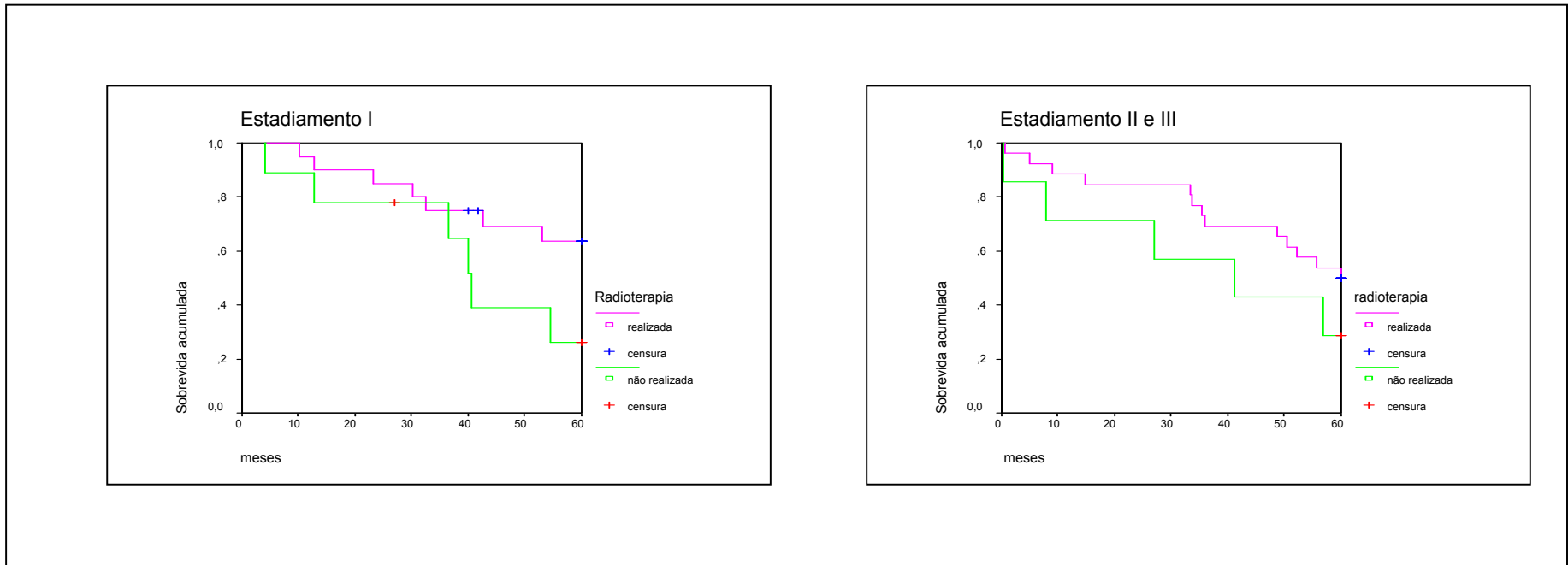


Figura 7: Sobrevida de 5 anos em mulheres de 70 anos ou mais, por estadiamento histopatológico, segundo realização de radioterapia após cirurgia conservadora. INCA, RJ 2000-2005.

DISCUSSÃO

Nesse estudo, foram avaliadas as características sócio-demográficas e clínicas de mulheres de 70 anos ou mais, com diagnóstico de câncer de mama atendidas em hospital de referência, assim como aspectos relativos aos protocolos de tratamento empregados e a sobrevida de 5 anos.

Observou-se que quase 50% das mulheres estudadas apresentaram estadiamento clínico de doença localmente avançada ou metastática (III / IV), proporção alta, quando comparada a outros estudos com população idosa, considerando ainda o ganho potencial em diagnóstico precoce trazido com o advento da mamografia³³. Em estudo realizado no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, RS, que abrangeu pacientes de 21 a 89 anos, Moraes et al³⁴ observaram que 22,6% delas apresentaram estadiamento clínico III e IV. Gennari et al²⁴, na Itália, estudando 2.999 mulheres acima de 65 anos de idade, encontraram estadiamento patológico III em menos de 10% da população; nesse grupo, a maior proporção de tumores T4 (6,7%) foi observada nas mulheres com de 75 anos ou mais. Com base nesses achados, os autores levantam a hipótese de que o diagnóstico tardio esteja relacionado à baixa procura da mamografia por parte da população mais idosa. Também na Itália, Livi et al³⁵ estudando 1.500 mulheres idosas com esse câncer, encontraram tumores T3 ou T4 em 16% dos casos. Resultado similar foi observado por Singh et al³⁶ em estudo retrospectivo americano que envolveu 2.136 mulheres submetidas a mastectomia, no qual, 18% das pacientes acima de 70 anos apresentavam tumor maior que 5 centímetros. Apesar disso, chama a atenção a proporção de mulheres que foram classificadas como portadoras de doença curável (até estadio IIIB), em relação às com

doença metastática. Um fator que, possivelmente, poderia ter contribuído consiste no fato de que os exames considerados fundamentais para o estadiamento ainda não estivessem concluídos no momento da primeira avaliação clínica, o que poderia levar à subestimação do número de casos de doença metastática.

Diab et al³⁷, em estudo de base populacional nos Estados Unidos, descrevem as características dos tumores invasivos da mama em cerca de 35.000 mulheres com idade acima de 55 anos, apontando a presença de receptores hormonais em 80 a 90 % dos casos investigados. Em nosso estudo, observamos positividade maior que 80% entre os tumores nos quais foi investigada a presença de receptores hormonais. No entanto, diferentemente desse estudo americano, que encontrou que cerca de 10% das mulheres eram portadoras de carcinoma lobular, verificamos freqüência menor que 3% desse tipo histológico em nossa população de estudo. Um achado surpreendente consistiu na proporção observada de tumores classificados como carcinomas papilíferos (3,6%), tipo histológico não citado em outras publicações envolvendo mulheres idosas^{24,37}.

Havia relato de pelo menos uma das comorbidades investigadas em quase 75% das mulheres estudadas, proporção que era esperada por se tratar de população idosa. A hipertensão foi a co-morbidade mais freqüente, com um número menor de pacientes portadoras de Diabetes mellitus tipo 2 e doença cardíaca. Em Israel, Ben-ami et al³⁸, em estudo com 171 mulheres com mais de 70 anos, operadas por câncer ginecológico (ovário, útero), observaram valores similares em relação à hipertensão (67 a 78%); no entanto, a proporção de pacientes com cardiopatia e diabetes se mostrou bem mais elevada, correspondendo a 39% e 47%, respectivamente. Na Dinamarca, Cronin-Fenton et al¹³ analisaram retrospectivamente 9.300 mulheres com câncer de mama em diferentes períodos de tempo e com o auxílio de um escore que estimava a intensidade da co-morbidade ou de

um conjunto delas (classificando como leve, moderada ou severa), observaram que no grupo com escores compatíveis com intensidade moderada de co-morbidades a mediana de idade foi de 73 anos.

Apesar do grande número de pacientes consideradas como portadoras de doença curável ou operável, somente cerca de 80 a 90% dessas foram submetidas à cirurgia. Fatores, como a não conclusão de exames de estadiamento no momento da avaliação médica inicial, com conseqüente subestimação do estadiamento e progressão de doença à distância durante tratamento oncológico pré-operatório (em pacientes com doença curável e não operável), podem ter limitado o número de mulheres elegíveis, posteriormente, à ressecção cirúrgica. A literatura científica aponta que a maioria das mulheres idosas suporta, tão bem quanto as mais jovens, tanto a cirurgia conservadora como a mastectomia e que a idade por si só não é um fator de risco para o tratamento cirúrgico^{5,39}.

Existem poucas evidências acerca dos benefícios e riscos da quimioterapia sistêmica em pacientes com mais de 70 anos⁵. DeMichelle et al²⁶ relatam que a utilização de quimioterapia adjuvante foi recomendada em apenas 23% das mulheres com câncer de mama e idade acima de 70 anos, enquanto esse percentual correspondeu a 92% naquelas com idade entre 50 e 59 anos. A revisão do *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group – EBCTCG*¹⁵ aponta que a quimioterapia traz menor benefício proporcional e absoluto com a aumento da idade, destacando o pequeno número de mulheres dessa faixa etária recrutadas em diferentes ensaios clínicos envolvendo quimioterapia (apenas 4,3%). Crivellari et al⁵ mencionam a necessidade de ter cautela, para não considerar que mulheres idosas possam obter a mesma redução na mortalidade e na recorrência do câncer de mama que as mais jovens, já que as pacientes de faixas etárias mais avançadas que participaram de ensaios clínicos não são representativas do conjunto desse grupo populacional.

Das 246 mulheres consideradas como portadoras de doença curável em nosso estudo, somente 6,1% receberam quimioterapia neoadjuvante e 11,8% receberam quimioterapia adjuvante, apesar do fato de que mais de 70% das pacientes envolvidas apresentavam estadió clínico II ou III, sendo consideradas como população-alvo para essa modalidade terapêutica. Isso reflete, em parte, a baixa proporção de pacientes submetidas ao tratamento padrão estabelecido por nosso estudo, que ficou restrito a 28,1% das mulheres desse grupo. Observou-se que a utilização de quimioterapia, tanto no tratamento de doença curável como em caráter paliativo, se restringiu a um total de 68 mulheres, sendo que dessas, em apenas 25% foram utilizados esquemas que incluíam a adriamicina (AC ou FAC).

Os antracíclicos (adriamicina e epirrubicina) constituem uma classe de drogas mais ativas e fundamentais em protocolos quimioterápicos utilizados no tratamento curativo (adjuvante e neoadjuvante) do câncer de mama, porém apresentam risco de toxicidade cardíaca, o qual já era conhecido desde a década de 70^{40,41}. A idade é considerada como o principal fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), após uso de antracíclicos. Swain et al⁴² mostraram que o risco dessa complicação na população acima dos 65 anos é 2,25 vezes maior em relação aos grupos mais jovens. Pinder et al⁴³, após análise de 8.633 mulheres idosas que receberam quimioterapia adjuvante, encontraram maior risco (*Hazard ratio- HR* 1,26) de ICC em mulheres entre 66-70 anos, que receberam quimioterapia com antracíclicos, quando comparadas ao grupo que recebeu quimioterapia sem essa droga. Doyle et al⁴⁴, nos Estados Unidos, em estudo com 5.575 mulheres com 65 anos ou mais, que receberam quimioterapia, observaram aumento de 38% no risco de desenvolver insuficiência cardíaca nas pacientes que receberam

quimioterapia com base em antracíclicos, quando comparadas ao grupo sem quimioterapia, demonstrando, ainda, que esse efeito era duradouro (maior que 5 anos).

Das 215 mulheres submetidas à cirurgia, quase 70% receberam hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno. Esse achado era esperado, por se tratar de uma população com alta proporção de tumores positivos na pesquisa de receptores hormonais. Nessa situação, a realização de hormonioterapia é recomendada nos protocolos de tratamentos³⁷. Em nosso estudo, em mais de 80% das pacientes nas quais foi efetuada a pesquisa de receptores hormonais, o resultado foi positivo.

Lavelle et al¹², na Inglaterra, realizaram um estudo com o objetivo de investigar se a idade seria uma variável preditora da não observação de alguns indicadores de tratamento padronizado. A população desse estudo consistiu em uma amostra de 480 mulheres de 65 ou mais anos de idade, com câncer de mama invasivo considerado como doença operável (estadio clínico de I a IIIA), diagnosticadas e tratadas no ano de 1999. Em nosso estudo, analisamos esses indicadores, considerando uma sub-amostra de mulheres com doença operável, selecionada com base nos mesmos critérios utilizados pelos autores. Com exceção do indicador intervalo de tempo entre a data de matrícula e a realização de cirurgia superior a 3 meses, para o qual observamos um percentual maior (39,1%) do que o observado por Lavelle et al¹² (19,0%), os demais indicadores apresentaram menores percentuais de não realização em nosso estudo. Enquanto 16,9% das mulheres inglesas não foram submetidas a esvaziamento axilar, em nossa amostra esse percentual foi de 12,1%. Em relação ao indicador não recebimento de radioterapia após cirurgia conservadora, encontramos um percentual de 27%, sendo esse de cerca de 41% no estudo inglês e, quanto à pesquisa de receptores hormonais, esses valores foram, respectivamente, de 13,7% e 41,0%.

Nos últimos anos, o efeito potencial da radioterapia na mortalidade da população idosa tem se tornado menos claro³⁹. Nos Estados Unidos, Hughes et al⁴⁵ em estudo randomizado com o objetivo de avaliar o papel da radioterapia após cirurgia conservadora em população idosa, observaram que, apesar da probabilidade de recaída local, não havia diferença significativa na sobrevida. Esse e outros estudos mais recentes, vieram reforçar a idéia de que a radioterapia poderia ser omitida com segurança nesta faixa etária. Entretanto, isso não era conhecido no período em que a nossa população de estudo, assim como a população do estudo de Lavelle et al¹², foram tratadas, sendo a radioterapia então, considerada como procedimento padrão, após cirurgia conservadora. A maior proporção de omissão dessa modalidade terapêutica no estudo inglês, poderia estar ligada à um maior papel de preferência pessoal do paciente, fato esperado para uma população com maior nível educacional e, portanto, com participação mais ativa nas decisões terapêuticas.

Outra diferença que merece ser comentada, diz respeito às diferentes proporções de pacientes para as quais não foi realizada a pesquisa de receptores hormonais no material da biópsia ou peça cirúrgica. Vale lembrar que a população do nosso estudo tinha 70 anos ou mais, enquanto o estudo inglês incluiu mulheres a partir de 65 anos. Segundo Diab et al³⁷, as mulheres mais idosas apresentariam maior probabilidade de possuir tumor positivo na pesquisa de receptor de estrogênio e doença mais responsiva à tratamento hormonal. Assim, poderíamos esperar que, por se tratar de população bastante idosa, tenha havido maior afinco na solicitação de realização da pesquisa de receptores hormonais no caso do nosso estudo. Em decorrência disso, uma maior proporção de pacientes pode ter sido submetida à hormonioterapia e, também, ter ocorrido uma redução proporcional do papel da quimioterapia no esquema de tratamento dessas pacientes, considerando os maiores riscos envolvidos, devido à faixa etária. Em estudo realizado no mesmo hospital, com pacientes

de 30 a 75 anos, tratadas entre 1995 e 1996, verificou-se que cerca de 23% das pacientes não realizaram pesquisa de receptores hormonais⁴⁶.

A idade apresentou associação com os indicadores analisados entre as mulheres com câncer operável, mesmo após ajustamento por estadiamento histopatológico e por tamanho do tumor. Lavelle et al¹² também observaram associação entre idade e esses indicadores, controlando pelo tamanho do tumor ao diagnóstico. A comparação das duas faixas etárias da população de estudo, de acordo com os indicadores de tratamento adequado propostas pelo estudo inglês, buscou avaliar a existência de um possível maior risco de subtratamento nas mulheres mais idosas. A idade mais avançada apresentou associação positiva com tempo entre matrícula e cirurgia maior que três meses, com a não realização de linfadenectomia e de radioterapia após cirurgia conservadora. Embora as associações observadas não tenham alcançado significância estatística, alguns resultados apresentaram significância limítrofe. A não realização de linfadenectomia e de radioterapia adjuvante poderia estar relacionada à idéia de reduzir o risco operatório e a morbidade vinculada a ambos procedimentos, pelo fato de ser tratar de uma população mais velha^{17,47}.

Ao analisar as características sócio-demográficas e relativas ao tumor nas mulheres consideradas como portadoras de doença curável, com base nos critérios estabelecidos, observou-se associação estatística entre idade e presença de cardiopatia e o recebimento de tratamento padrão. Esse achado, provavelmente, se deve, em grande parte, ao uso limitado de quimioterapia, mais especificamente dos antracíclicos e à não realização de radioterapia após cirurgia conservadora. Na literatura mundial, existem dúvidas acerca dos benefícios da quimioterapia adjuvante na população acima de 70 anos⁵ e evidências de maior toxicidade cardíaca após uso de quimioterápicos antracíclicos⁴. A indicação de radioterapia adjuvante após cirurgia conservadora em mulheres idosas é, atualmente, controversa^{39,48}, o

que poderia justificar nosso resultado. Hughes et al⁴⁵, em um estudo randomizado, realizado nos Estados Unidos, com 636 mulheres acima de 70 anos, portadoras de tumores positivos para (que expressavam) receptor hormonal, observaram que, apesar do discreto aumento no risco de recorrência local (3%) no grupo que não recebeu radioterapia, não houve maior risco de recidiva com metástase à distância ou diferença na sobrevida em seguimento de cinco anos. Truong et al⁴⁹ verificaram diferenças estatisticamente significativas na frequência de não realização de radioterapia com o aumento da idade (7%, 9% e 26%, respectivamente, nas faixas etárias de 50-64, 65-74 e acima de 75 anos), estando essa omissão associada à redução do controle local, da sobrevida específica por câncer de mama e da sobrevida global.

A sobrevida global de 5 anos observada em nosso estudo (32,9%) é similar à encontrada por Bouchardy et al²⁷, na Suíça, que correspondeu à 34% em estudo que incluiu apenas mulheres com 80 anos ou mais. Entretanto, Diab et al³⁷ referem sobrevida global de 57%, em população de 80 a 84 anos. É importante salientar que nesses dois estudos houve predominância de mulheres com estadios I e II, diferentemente do que ocorreu na nossa população de estudo.

Analisando a sobrevida de pacientes entre 30 e 75 anos, submetidas a tratamento nos anos de 1995 e 1996, no mesmo hospital onde foi realizado nosso estudo, Mendonça et al⁴⁶ observaram sobrevida de 5 anos de 75%, variando entre 64 e 84%, segundo presença ou não de metástases para linfonodos. Em Santa Maria, RS, a sobrevida de 5 anos de mulheres de 21 a 89 anos, tratadas em um hospital universitário entre 1980 e 2000, foi de 87,7%³⁴. A sobrevida observada nesses dois estudos, que englobaram pacientes mais jovens, mostrou-se muito mais alta do que aquela verificada nas investigações efetuadas unicamente com mulheres idosas.

As mulheres portadoras de doença curável apresentaram maior sobrevida, o que seria esperado. É importante ressaltar que foram consideradas como tendo doença curável, as mulheres com estadio inicial IIB e que, algumas delas, que foram submetidas a tratamento neoadjuvante, podem ter progredido para doença metastática, no decorrer do mesmo.

Em relação à sobrevida das mulheres com doença operável, diferenças estatisticamente significativas foram observadas apenas para o indicador realização de radioterapia após cirurgia conservadora. A ausência de diferenças estatisticamente significativas na sobrevida em relação aos demais indicadores pode, em parte, ser atribuída ao tamanho reduzido da amostra. Embora existam evidências que apontem redução significativa de recorrência local com utilização radioterapia adjuvante após cirurgia conservadora, o conseqüente impacto desta redução na sobrevida não tem sido observado na maioria dos estudos^{17,50}. No entanto, à semelhança de nossos achados, Truong et al⁴⁹ encontraram redução da sobrevida por câncer de mama na população idosa não submetida à radioterapia adjuvante, após cirurgia conservadora.

Dentre as limitações desse estudo, podemos citar o reduzido tamanho da amostra, apesar de incluídos todos os casos matriculados no ano 2000, e a falta de informações em alguns prontuários médicos, dificultando a coleta dos dados. Como pontos positivos, o fato de ser um dos poucos estudos brasileiros a enfocar o tratamento de câncer na população idosa e a possibilidade de comparação de parte dos nossos achados com trabalho similar, realizado na Inglaterra, com população diagnosticada e tratada em ano bem próximo daquele por nós analisado.

Embora nosso estudo seja relativo ao ano 2000, o tratamento do câncer de mama, em suas diferentes modalidades terapêuticas, ainda hoje é realizado, sem grandes

modificações na rede pública de saúde, o que empresta atualidade a esses achados. Destaca-se aqui a necessidade da definição de um protocolo de tratamento de câncer de mama a ser considerado como padrão para mulheres idosas, com base no tratamento atualmente recomendado às mulheres mais jovens.

REFERÊNCIAS :

- 1- MOREIRA M. M., 1997. Envelhecimento da População Brasileira, 1997. Tese de Doutorado, Belo Horizonte; Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional. Universidade Federal de Minas Gerais.
- 2 - TOWNSLEY C, POND GR, PELOZA B, KOK J, NAIDOO K, DALE D, HERBERT C, HOLOWATY E, STRAUS S SIU LL. Analysis of treatment practices for elderly cancer patients in Ontario, Canada.2005. J Clin Oncol 23(16): 3802-10.
- 3 - INCA- Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional. Volume III. 2003.
- 4 - LICHTMAN SM, WILDIERS H, CHATELUT E, STEER C, BUDMAN D, MORRISON VA, TRANCHAND B, SHAPIRA I, AAPRO M.2007. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: Evaluation of Chemotherapy in Older Patients- An Analysis of the Medical Literature. J Clin Oncol 25:1832-1843.
- 5 - CRIVELLARI D, AAPRO M, LEONARD R, VON MINCKWITZ G, BRAIN E, GOLDBIRSCHE A, VERONESI A, MUSS H. 2007. Breast Cancer in the elderly. J Clin Oncol 25: 1882-1890.

- 6 - FRIAS, L. A. M. & CARVALHO, J.A M., 1994. Fecundidade nas regiões brasileiras a partir de 1903: Uma tentativa de reconstrução do passado através das gerações. In: Encontro Nacional de Estudos Populacionais, Anais, v.2 pp23-46, Belo Horizonte: Associação Brasileira de Estudos Populacionais.
- 7 - WONG, L.L.R. & CARVALHO, J.A, 2006. O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. R Bras Est Pop; 23: 5-26.
- 8 - CAMARANO A A , BELTRÃO, K I., ARAÚJO, H. E., PINTO M.S., Transformações no padrão etário da mortalidade brasileira em 1979-1994 e no impacto na força de trabalho. IPEA, set.1997.(texto para discussão, 512).
- 9 - YANCIK R.2005. Population aging and cancer : a cross-national concern. Cancer J.;11(6):437-441.
- 10 - GREENLEE RT, HILL-HARMON MB, MURRAY T, THUN M. 2001.Cancer statistics. CA Cancer J Clin: 51:15-36.
- 11 - KIMMICK G G., BALDUCCI L., Breast cancer and aging: clinical interactions. Hematol Oncol Clin North Am, 2000; 14: 213-234.
- 12 - LAVELLE K, TODD C, MORAN A, HOWELL A, BUNDRED N, CAMPBELL M. 2007. Non-standard management of breast cancer increases with age in the UK: a population based cohort of women ≥ 65 years. Br J Cancer 96: 1197-1203.
- 13 - CRONIN-FENTON DP, NORGAARD M, JACOBSEN J, GARNE JP, EWERTZ M, LASH TL, SORENSEN HT.2007. Comorbidity and survival of Danish breast cancer patients from 1995 to 2005. Br J Cancer; 96: 1462-8.
- 14 - FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004.
- 15 - CLARKE M, COLLINS R, DARBY S, DAVIES C, ELPHINSTONE P, EVANS E, GODWIN J, GRAY R, HICKS C, JAMES S, MACKINNON E, MCGALE P, MCHUGH T, PETO R, TAYLOR C, WANG Y.2005. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Lancet; 366:2087.

- 16 - MANSEL RE, FALLOWFIELD L, KISSIN M, GOYAL A, NEWCOMBE RG, DIXON JM, YIANGOU C, HORGAN K, BUNDRED N, MONYPENNY I, ENGLAND D, SIBERRING M, ABDULLAH TI, BARR L, CHETTY U, SINNETT DH, FLEISSIG A, CLARKE D, ELL PJ.2006. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst*; 98:599.
- 17 - VINH-HUNG V, VERSCHRAEGEN C. 2004. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy : pooled-analysis for risk of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* ;96:115.
- 18 - JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, MURRAY T, XU J, SMIGAL C, THUN MJ.2006. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*; 56:106.
- 19 - BONADONNA G, BRUSAMOLINO E, VALAGUSSA P, ROSSI A, BRUGNATELLI L, BRAMBILLA C, DE LENA M, TANCINI G, BAJETTA E, MUSUMECI R, VERONESI U.1976. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 294 : 405
- 20 - FISHER B, REDMOND C, WICKERHAM DL, BOWMAN D, SHIPPER H, WOLMARK N, SASS R, FISHER ER, JOCHIMSEN P, LEGAULT-POISSON S.1989. Doxorubicin-containing regimen for the treatment of stage II breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Clin Oncol* 7: 572.
- 21 - HENDERSON IC, BERRY D, DEMETRI G et al. 1998. Improved disease-free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the scalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer . *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 101a (abst 390A).
- 22 - AUGUST DA, REA T, SONDAK VK. 1994. Age related diffrences in breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol* 1 : 45-52.
- 23 – BOUCHARDY C, RAPITI E, BLAGOJEVIC S, VLASTOS AT, VLASTOS G.2007. Older female cancer patients: importance, causes and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol* 25(14): 1858-69.
- 24 - GENNARI R, CURIGLIANO G, ROTMENSZ N, ROBERTSON C, COLLEONI M, ZURRIDA S, NOLE F, de BRAUD F, ORLANDO F, LEONARDI MC, GALIMBERT V, INTRA M, VERONESI P, RENNE G, CINIERI S, AUDISIO RA, LUINI A, ORECCHIA

R, VIALE G, GOLDBIRSCHE A.2004. Breast carcinoma in elderly women. *CANCER* ;101 : 1302-1310.

25 - BERGMAN L, KLUCK HM, VAN LEEUWEN FE, CROMMELIN MA, DEKKER G, HART AA, COEBERGH JW.1992. The influence of age on treatment choice and survival of elderly breast cancer patients in South-eastern Netherlands : A population-based study. *Eur J Cancer* 28A: 1475-1480.

26 - DeMICHELLE A, PUTT M, ZHANG Y, GLICK JH, NORMAN S. 2003. Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma. *Cancer* 97: 2150-2159.

27 - BOUCHARDY C., RAPITI E., FIORETTA G, LAISSUE P, NEYROUD-CASPAR I, SCHAFFER P, KURTZ J, SAPPINO AP, VLASTOS G.2003. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 21; 3580-3587.

28 - ELKIN EB, HURRIA A, MITRA N, SCHRAG D, PANAGEAS KS. 2006. Adjuvant Chemotherapy and Survival in Older Women With Hormone Receptor-Negative Breast Cancer: Assessing Outcome in a Population-Based, Observational Cohort.

29 - GIORDANO SH, DUAN R, KUO YF, HORTOGAGYI GN, GOODWIN JJ. 2006. Use and Outcomes of Adjuvant Chemotherapy in Older Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 24: 2750-2756.

30 - VELANOVICH V, GABEL M, WALKER EM, DOYLE TJ, O'BRYAN RM, SZYMANSKI W, FERRARA JJ, LEWIS FR Jr.2002. Causes of the undertreatment of elderly breast cancer patients, tailoring treatments to individual patients. *J AM Coll Surg* 194:8.

31 - MUSS HB, WOOLF S, BERRY D, CIRINCIONE C, WEISS RB, BUDMAN D, WOOD WC, HENDERSON IC, HUDIS C, WINER E, COHEN H, WHEELER J, NORTON L.2005. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 293: 1073-1081.

32 - HUTCHINS LF, UNGER JM, CROWLEY JJ, COLTMAN CA Jr, ALBAIN KS.1999. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* ; 341:2061-2067.

- 33 - HUMPHREY LL, HELFAND M , CHAN BK, WOOLF SH. 2002. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. preventive Services Task Force, 137: 347-360.
- 34 - MORAES AB, ZANINI RR, TURCHIELLO MS. 2006. 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 22(10); 2219-2228.
- 35 - LIVI L , PAIAR F, SAIEVA C, SIMONTACCHI G, NORI J, SANCHEZ L, SANTINI R, MANGONI M, FONDELLI S, DISTANTE V, BIANCHI S, BITI G. 2006. Breast cancer in the elderly : treatment of 1500 patients. Breast J; 12(4):353-359.
- 36 – SINGH R, HELLMAN S, HEIMANN R. 2004. The natural history of breast carcinoma in the elderly. Cancer; 100(9): 1807-13.
- 37 - DIAB SG, ELLEDGE RM, CLARCK GM.2000. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 92: 550-556.
- 38 - BEN-AMI I, VAKNIN Z, SCHNEIDER D, HALPERIN R 2006. Perioperative morbidity and mortality of gynecological oncologic surgery in elderly women. Int J Gynecol Cancer 16: 452-457.
- 39 - PASSAGE KJ, McCARTHY NJ. 2007. Critical review of the management of early-stage breast cancer in elderly women. Int Med Journal 37: 181-189.
- 40 - MINOW R, BENJAMIN R, LEE E, GOTTLIEB JA. 1977. Adriamycin cardiomyopathy: Risk factors. Cancer 39: 1397-1402.
- 41 - LEFRAK E, PITHA J, ROSENHEIM S , GOTTLIEB JA. 1973. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer 32: 302-314.
- 42 - SWAIN SM, WHALEY FS, EWER MS.2003: Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. Cancer 97: 2869-2879.
- 43 - PINDER MC, DUAN Z, GOODWIN JS, HORTOBAGYI GN, GIORDANO SH.2007. Congestive Heart Failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 25: 3808-3815.
- 44 - DOYLE JJ, NEUGUT AI, JACOBSON JS, GRANN VR, HERSHMAN DL.2005. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: A Population-Based Study.23; 8597-8605.

45 - HUGHES KS, SCHNAPER LA, BERRY D, CIRRINCIONE C, McCORMICK B, SHANK B, WUEELER J, CHAMPION LA, SMITH BL, SHAPIRO C, MUSS HB, WINER E, HUDIS C, WOOD W, SUCARBIAKER D, HENDERSON IC, NORTON L. 2004. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* ; 351: 971-977.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativas 2006- incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005.

46 - MENDONÇA GAS, SILVA AM, CAULA, WM. 2004. 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* 20(5); 1232-1239.

47 - FISHER B, JEONG J-H, ANDERSON S, BRYANT J, MARGOLESE RG, DEUTSCH M, FISHER ER, WOLMARK N.2002. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347: 567-75.

48 – HORIOT JC.2007.Radiation therapy and the geriatric oncology patient. *J Clin Oncol* 25: 1930-1935.

49 - TRUONG PT, BERNSTEIN V, LESPERANCE M, SPEERS CH, OLIVOTTO IA.2006. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 191: 749-755.

50 – VERONESI U, MARUBINI E, MARIANI L, GALIMBERTI V, LUINI A, VERONESI P, SALVADORI B, ZUCALI R. 2001. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial, *Ann Oncol*; 12(7): 997-1003.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)