



IMS INSTITUTO
DE MEDICINA
SOCIAL

Tese de Doutorado

SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS PARA O CÂNCER DE MAMA EM JUIZ DE FORA, MINAS GERAIS, NA COORTE DIAGNOSTICADA ENTRE 1998 E 2000

Maximiliano Ribeiro Guerra

Orientadora: Gulnar Azevedo e Silva Mendonça
Co-orientadora: Maria Teresa Bustamante Teixeira

Área de Concentração:
Epidemiologia

2007

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS PARA O
CÂNCER DE MAMA EM JUIZ DE FORA, MINAS GERAIS,
NA COORTE DIAGNOSTICADA ENTRE 1998 E 2000

Maximiliano Ribeiro Guerra

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor em Saúde Coletiva,
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva –
área de concentração em Epidemiologia, do Instituto
de Medicina Social da Universidade do Estado do
Rio de Janeiro.

Orientadora: Gulnar Azevedo e Silva Mendonça

Co-orientadora: Maria Teresa Bustamante Teixeira

Rio de Janeiro

2007

C A T A L O G A Ç Ã O N A F O N T E
U E R J / R E D E S I R I U S / C B C

M464 Guerra, Maximiliano Ribeiro.

Sobrevida e fatores prognósticos para o câncer de mama em Juiz de Fora, Minas Gerais, na coorte diagnosticada entre 1998 e 2000/ Maximiliano Ribeiro Guerra. – 2007. 157f.

Orientadora: Gulnar Azevedo e Silva Mendonça.

Co-orientadora: Maria Teresa Bustamante Teixeira.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Mamas – Câncer – Teses. 2. Câncer – Prognóstico – Teses. 3. Câncer – Tratamento – Teses. 4. Serviços de saúde pública – Teses. I. Mendonça, Gulnar Azevedo e Silva. II. Teixeira, Maria Teresa Bustamante III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 616-006.6

*Breast cancer survival and prognostic factors in the city of Juiz de Fora, Minas Gerais, in the cohort diagnosed between 1998 and 2000

Aluno: Maximiliano Ribeiro Guerra

Título da Tese: SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS PARA O CÂNCER DE MAMA EM JUIZ DE FORA, MINAS GERAIS, NA COORTE DIAGNOSTICADA ENTRE 1998 E 2000.

Aprovada em 19 de abril de 2007.

Profa. Gulnar Azevedo e Silva Mendonça (Orientadora)

IMS-UERJ

Profa. Maria Teresa Bustamante Teixeira (Co-orientadora)

Faculdade de Medicina/NATES-UFJF

Profa. Rosely Sichieri

IMS-UERJ

Prof. Guilherme Loureiro Werneck

IMS-UERJ

Dra. Ana Lúcia Eisenberg

INCA-Ministério da Saúde

Profa. Isabel Cristina Gonçalves Leite

Faculdade de Medicina/NATES-UFJF

Dedico este trabalho à memória de
minha mãe, Maria Cecília; de minha
tia, Nair; e de minha irmã, Juliana,
com amor e saudade.

AGRADECIMENTOS

À Professora Gulnar Azevedo e Silva Mendonça, por sua orientação, disponibilidade, ensinamentos e incentivo imprescindíveis à conclusão desta tese.

À Professora Maria Teresa Bustamante Teixeira, pela co-orientação, amizade e apoio indispensáveis à realização deste trabalho.

À Doutora Jane Rocha Duarte Cintra, pela valorosa parceria, dedicação e responsabilidade, bem como pela amizade construída ao longo da realização deste trabalho.

Ao Doutor Christian Domenge, pela receptividade, interesse e incentivo, assim como pela fundamental contribuição científica.

À equipe da Neoclínica Oncologia, especialmente aos Doutores Milton Prudente e José Lucas Pereira Júnior; à equipe do Centro de Radioterapia e Medicina Nuclear - CENTERQ, principalmente à Doutora Christiane Maria Meurer Alves; às equipes do Instituto Oncológico e Hospital 9 de Julho, notadamente à Lidiane e Greice; aos Serviços de Quimioterapia e de Radioterapia do Hospital Doutor João Felício, principalmente à Angélica, Margarida e Lídia; à equipe do Hospital Ascomcer - Associação Feminina de Prevenção e Combate ao Câncer, especialmente à Marília, pela receptividade, estímulo e amizade.

Aos Professores Rosely Sichieri, Guilherme Werneck e Sérgio Koifman, pela importantíssima contribuição científica oferecida na etapa de qualificação da tese.

Aos Doutores Marília Sena Fellipe, Sandra Márcia Carvalho Costa e Leonardo Cunha Dentz, pela amizade, auxílio no contato com os serviços de saúde e ajuda nas questões relativas à Anatomia Patológica.

Aos Acadêmicos de Medicina Lydia Maria Pereira Vaz de Magalhães, Lilian Marzullo de Carvalho, Maria Luisa Santos Leite e Fábio Geraldi Figueiredo, pela dedicação, amizade, colaboração e enorme paciência nas etapas de coleta e de digitação dos dados.

Ao meu pai e aos meus irmãos, pelo estímulo constante e pela compreensão de todas as dificuldades que enfrentei.

Ao Doutor Flávio, Dona Aparecida, Flavinho, Eveline, Patrícia e Raquel, pela amizade, acolhimento e incentivo.

À Pró-Reitoria de Ensino e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (PROPESQ/UFJF), pelo reconhecimento e apoio necessários à condução deste trabalho.

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

Aos funcionários do Núcleo de Assessoria, Treinamento e Estudos em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora (NATES/UFJF), pela compreensão e colaboração.

Aos funcionários do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ), especialmente à Márcia e à Sílvia, pela paciência, compreensão, incentivo e colaboração durante toda a realização do curso.

Ao Colega Carlos Eduardo Raymundo pela disponibilidade e auxílio na utilização do Programa ReLink II.

A todos aqueles que me incentivaram na busca por um maior aperfeiçoamento profissional.

”Não sejas o de hoje.
Não suspires por ontens...
não queiras ser o de amanhã.
Faze-te sem limites no tempo.
Vê a tua vida em todas as origens.
Em todas as existências.
Em todas as mortes.
E sabes que serás assim para sempre.
Não queiras marcar a tua passagem.
Ela prossegue:
É a passagem que se continua.
É a tua eternidade.
És tu”

(“Cântico II”, *in* “Dois Cânticos e uma Canção”, de Cecília Meireles)

RESUMO

Sobrevida e fatores prognósticos para o câncer de mama em Juiz de Fora, Minas Gerais, na coorte diagnosticada entre 1998 e 2000.

Este estudo teve como objetivo analisar a sobrevida e fatores prognósticos para o câncer de mama feminino, com ênfase no papel de variáveis relacionadas aos serviços de saúde. Foram analisadas 782 mulheres com câncer invasivo da mama e submetidas à cirurgia curativa, que realizaram tratamento cirúrgico e/ou terapia complementar no município de Juiz de Fora, Minas Gerais, com diagnóstico da doença entre 1998 e 2000. O recrutamento dos casos foi efetuado a partir de busca ativa nos registros médicos de todos os serviços de saúde que prestam atendimento em oncologia na cidade. O seguimento foi realizado mediante retorno aos prontuários e complementado por busca no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), contato telefônico e consulta de situação cadastral no Cadastro de Pessoas Físicas (CPF). As principais variáveis analisadas foram: cor da pele, idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, comprometimento de linfonodos, estadiamento, cidade de residência e variáveis relativas aos serviços de saúde, entre outras. As funções de sobrevida foram calculadas por meio do método de Kaplan-Meier. Foi utilizado o modelo de riscos proporcionais de Cox para avaliação dos fatores prognósticos. No primeiro artigo, foi observada taxa de sobrevida específica em cinco anos de 80,9%, sendo identificados tamanho tumoral e comprometimento de linfonodos axilares como importantes fatores prognósticos associados de forma independente à sobrevida pela doença na população de estudo (HR=1,99, IC95%: 1,27-3,10 e HR=3,92, IC95%: 2,49-6,16, respectivamente). No

segundo artigo, quando consideradas as variáveis relativas aos serviços de saúde, foi verificada pior sobrevida para as mulheres assistidas no serviço público, embora com significância limítrofe ($p=0,05$), e para aquelas que não tinham plano privado de saúde, apesar de não significativa ($p=0,1$). As funções de sobrevida não ajustadas e estratificadas por natureza do serviço de saúde exibiram sobrevida mais desfavorável para as mulheres não brancas e para os casos com nenhum ou menos de 10 linfonodos isolados somente no serviço público, embora com significâncias estatísticas apenas marginais ($p=0,09$ e $p=0,07$, respectivamente). Na análise multivariada, foi observado maior risco de óbito nas mulheres que não fizeram uso de hormonioterapia apenas para os casos assistidos no serviço público (HR=1,56; IC95%: 1,01-2,41), independentemente do tamanho tumoral e do *status* ganglionar axilar. Tais achados sugerem desigualdades sociais e disparidades na prevenção primária e secundária da doença na região estudada, com desvantagem para o serviço público de saúde, enfatizando a maior necessidade de esclarecimento sobre a doença, assim como de diagnóstico e tratamento dos casos em estádios mais precoces. Destacou-se, ainda, o valor de se trabalhar com informações produzidas pelos serviços de saúde responsáveis pela assistência oncológica no país, possibilitando a caracterização do perfil e da sobrevida das pacientes assistidas e fornecendo subsídios aos órgãos competentes do setor saúde local para nortear a adoção de estratégias de prevenção direcionadas ao controle da doença na população avaliada.

Palavras-chave: câncer da mama; análise de sobrevida; prognóstico; cobertura de serviços de saúde; saúde pública.

ABSTRACT

Breast cancer survival and prognostic factors in the city of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil, in the cohort diagnosed between 1998 and 2000.

This study aimed to evaluate the breast cancer survival and prognostic factors mainly concerning health service-related variables. A total of 782 women with invasive disease, who had undergone curative surgery, were analysed. All of them received surgical treatment and/or complementary therapy in the city of Juiz de Fora, State of Minas Gerais, Brazil, and were diagnosed between 1998 and 2000. The cases were recruited from all local oncology services, and followed up through medical records, the Mortality Information System (SIM), contact by phone and the National Identification Number (CPF) investigation. Main variables studied included skin color, age at diagnosis, tumour size, lymph node involvement, disease stage, city of residence, health service-related variables, and others. Survival functions were calculated by the Kaplan-Meier method, and multivariate analysis was performed by the Cox proportional hazard model. In the first article, the 5-year disease-specific survival was 80.9%, and tumour size and lymph node involvement were the main prognostic factors independently associated to disease-specific survival in the study population (HR=1.99, IC95%: 1.27-3.10 and HR=3.92, IC95%: 2.49-6.16, respectively). In the second article, when considered the health service-related variables, a worst survival was observed among women assisted in public health services in spite of bordering significance ($p=0.05$), and among women without private health coverage, despite not significant ($p=0.1$). Non-adjusted survival functions stratified by the health service nature identified a lower survival among non-

white women and among cases with no nodes, or less than 10 nodes examined, both just in public service in spite of marginal significance ($p=0.09$ and $p=0.07$, respectively). In multivariate analysis the higher death risk observed among women who did not undergo hormonal therapy was detected only in cases assisted in the public service (HR=1.56; IC95%: 1.01-2.41) independently on tumour size and axillary node status. These results suggest social disparities and inequalities in primary and secondary disease prevention in the studied region with disadvantage to public service. The necessity of improving the disease information was emphasized, as well as earlier diagnosis and treatment. The importance of working with available oncology services data in our country was enhanced making it possible for the identification of the assisted patients profile and disease survival, and offering information to the local health government to establish preventive strategies for disease control in the studied population.

Key words: breast cancer; survival analysis; prognosis; health services coverage; public health.

LISTA DE TABELAS

Capítulo I – INTRODUÇÃO

Tabela 1. Estudos recentes conduzidos no Brasil com avaliação da sobrevida de cinco anos por câncer de mama.....	29
--	----

Capítulo IV – 1º ARTIGO

Tabela 1. Distribuição das pacientes segundo as principais variáveis do estudo.....	79
---	----

Tabela 2. Variáveis introduzidas no processo de modelagem, segundo os respectivos critérios de seleção.....	84
---	----

Tabela 3. <i>Hazard ratios</i> (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox.....	84
---	----

Capítulo V – 2º ARTIGO

Tabela 1. Distribuição das pacientes para cada variável do estudo, estratificada por natureza do serviço de saúde.....	110
--	-----

Tabela 2. Variáveis introduzidas no processo de modelagem, segundo os respectivos critérios de seleção.....	113
---	-----

Tabela 3 (a). <i>Hazard ratios</i> (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox para as pacientes assistidas no serviço público de saúde.....	114
--	-----

(b). <i>Hazard ratios</i> (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox para as pacientes assistidas no serviço privado de saúde.....	114
---	-----

ANEXOS

Anexo III – 1º Artigo. Funções de sobrevivência não ajustadas para as variáveis do estudo..... 154

Anexo V – 2º Artigo. Funções de sobrevivência não ajustadas para as variáveis do estudo, segundo natureza do serviço de saúde..... 157

LISTA DE FIGURAS

Capítulo III – MÉTODOS

Figura 1. Fluxograma de seguimento para as pacientes inicialmente recrutadas para o estudo.....	58
---	----

Capítulo IV – 1º ARTIGO

Figura 1. Curvas de sobrevida estratificadas para as principais variáveis do estudo.

(a). Sobrevida segundo cidade de residência.....	81
(b). Sobrevida segundo idade ao diagnóstico.....	82
(c). Sobrevida segundo cor da pele.....	82
(d). Sobrevida segundo tamanho do tumor.....	82
(e). Sobrevida segundo comprometimento de linfonodos.....	83
(f). Sobrevida segundo estadiamento.....	83

Capítulo V – 2º ARTIGO

Figura 1 - Curvas de sobrevida para as principais variáveis que permaneceram no modelo final de Cox para as mulheres assistidas no serviço público de saúde.

(a). Sobrevida segundo tamanho do tumor.....	116
(b). Sobrevida segundo comprometimento de linfonodos.....	116
(c). Sobrevida segundo utilização de hormonioterapia.....	116

Figura 2 - Curvas de sobrevida para as principais variáveis que permaneceram no modelo final de Cox para as mulheres assistidas no serviço privado de saúde.

(a). Sobrevida segundo tamanho do tumor.....	117
(b). Sobrevida segundo comprometimento de linfonodos.....	117
(c). Sobrevida segundo utilização de radioterapia.....	117

ANEXOS

Anexo II – 1º Artigo.

Sobrevida por câncer de mama para todo o período de estudo.....	153
Sobrevida por câncer de mama em cinco anos.....	153

Anexo V – 2º Artigo.

Sobrevida segundo natureza do serviço de saúde.....	156
Sobrevida segundo presença de plano privado de saúde.....	156

LISTA DE SIGLAS

RCBP: Registros de Câncer de Base Populacional;

EUROCARE: *European Cancer Registries Study on Cancer Patients' Survival and Care*;

SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results*;

SG: Sobrevida Global;

SE: Sobrevida Específica;

INCA: Instituto Nacional do Câncer;

IMC: Índice de Massa Corporal;

UICC: *International Union Against Cancer* / União Internacional Contra o Câncer;

CACON: Centro de Alta Complexidade em Oncologia;

SUS: Sistema Único de Saúde;

SIM: Sistema de Informação sobre Mortalidade;

CPF: Cadastro de Pessoas Físicas;

DIRPF: Declaração de Imposto de Renda da Pessoa Física;

DAI: Declaração Anual de Isento;

HR: *Hazard ratio*;

IC95%: Intervalo de Confiança de 95%;

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	xi
LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE FIGURAS.....	xv
LISTA DE SIGLAS.....	xvii
APRESENTAÇÃO.....	21
Capítulo I – INTRODUÇÃO	
1. Introdução	22
1.1. Carga de câncer de mama.....	22
1.2. Sobrevida para o câncer de mama.....	24
Considerações gerais.....	24
Panorama mundial.....	27
Situação no Brasil.....	28
1.3. Fatores prognósticos para o câncer de mama	31
Conceituação de fator prognóstico.....	31
Idade ao diagnóstico.....	32
Aspectos étnicos/raciais.....	34
Características nutricionais.....	36
<i>Status</i> sócio-econômico.....	37
Estadiamento e características do tumor.....	39
Aspectos relativos aos serviços de saúde.....	42
Abordagem terapêutica.....	45
Marcadores tumorais.....	49

Considerações sobre outros fatores prognósticos relacionados.....	52
1.4 Justificativa	53
Capítulo II – OBJETIVOS	
2. Objetivos	54
2.1 Objetivo geral.....	54
2.2 Objetivos específicos.....	54
Capítulo III – MÉTODOS	
3. Métodos	55
3.1 Descrição da área de estudo.....	55
3.2 População de estudo.....	55
3.3 Coleta de dados e instrumentos.....	56
3.4 Definição das variáveis.....	62
3.5 Análise dos dados.....	64
3.6 Considerações éticas.....	66
Capítulo IV – PRIMEIRO ARTIGO	
4. Primeiro Artigo: Sobrevida por câncer de mama em pacientes assistidas no município de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, na coorte diagnosticada entre 1998 e 2000	
4.1 Resumo.....	67
4.2 <i>Abstract</i>	68
4.3 Introdução.....	69
4.4 Material e Métodos	72
4.5 Resultados	78
4.6 Discussão e Conclusão	85
4.7 Referências Bibliográficas.....	90

Capítulo V – SEGUNDO ARTIGO

5. Segundo Artigo: Variáveis relacionadas aos serviços de saúde e sobrevida por câncer de mama em região do sudeste brasileiro

5.1 Resumo.....	99
5.2 <i>Abstract</i>	100
5.3 Introdução.....	101
5.4 Material e Métodos.....	104
5.5 Resultados.....	109
5.6 Discussão e conclusão.....	118
5.7 Referências Bibliográficas.....	122

Capítulo VI – CONCLUSÕES

6. Conclusões.....	128
--------------------	-----

Capítulo VII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. Referências Bibliográficas.....	131
------------------------------------	-----

ANEXOS	150
---------------------	-----

APRESENTAÇÃO

A presente tese tem como tema o estudo de sobrevida e fatores prognósticos para o câncer de mama feminino em Juiz de Fora, Minas Gerais, e é apresentada conforme orientação do Departamento de Epidemiologia do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ).

A parte inicial é composta por: Introdução, que situa as principais questões relacionadas ao tema *sobrevida e fatores prognósticos para o câncer de mama* na atualidade e nos contextos do Brasil e do mundo; Justificativa, que aponta os motivos de escolha e a relevância do tema; Objetivos, que explicitam as escolhas selecionadas para investigação.

O desenvolvimento da pesquisa realizada como trabalho de doutorado é apresentado sob a forma de dois artigos a serem submetidos a revistas indexadas: *Sobrevida por câncer de mama em pacientes assistidas no município de Juiz de Fora, Minas Gerais, na coorte diagnosticada entre 1998 e 2000*, e *Sobrevida por câncer de mama segundo variáveis relacionadas aos serviços de saúde em região do Sudeste Brasileiro*. Precedendo os artigos, o capítulo Métodos explicita os procedimentos de coleta de dados, assim como aspectos metodológicos que não foram contemplados nos artigos.

Ao final, encontra-se o capítulo Conclusão, que faz uma reflexão sobre os achados, contextualizando-os e propondo algumas recomendações com base no trabalho realizado.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Carga de câncer de mama

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum em mulheres, com aproximadamente um milhão de casos novos a cada ano no mundo, compreendendo 18% de todos os cânceres femininos (McPherson *et al.*, 2000). Apresenta variações consideráveis na sua ocorrência entre as diferentes regiões geográficas, com maior incidência observada nos países ocidentais e industrializados, em comparação com os países dos continentes africano e asiático (Parkin *et al.*, 2001).

O aparecimento deste tipo de câncer encontra-se relacionado ao processo de industrialização, com risco de adoecimento associado a fatores como *status* sócio-econômico, baixa paridade, idade precoce da menarca e tardia da menopausa, obesidade, altura e consumo de álcool (Parkin *et al.*, 2001), além do excesso na incidência da doença atribuído à presença de história familiar (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2001; Ministério da Saúde, 2004¹).

Em um estudo de prevalência de câncer em registros europeus, efetuado a partir de 38 registros de câncer de base populacional de 17 países, o câncer de mama feminino apresentou-se como a neoplasia maligna mais prevalente em todos os países estudados, correspondendo a cerca de 34% da prevalência total de cânceres em mulheres (Micheli *et al.*, 2002). Nos Estados Unidos, estimativas do número de casos novos e de mortes para o ano de 2007 identificaram o câncer de mama como o primeiro tipo de câncer mais incidente (26%) e a segunda causa de

óbitos por câncer (15%), sendo a primeira causa de óbito na faixa etária de 20 a 59 anos, em relação a todos os casos de câncer em mulheres (Jemal *et al.*, 2007).

Recentemente, o câncer de mama vem se transformando em um importante problema de saúde pública na América Latina, tendo sido observado, nesta região, um aumento consistente nas taxas de mortalidade pela doença nos últimos quarenta anos (Robles & Galanis, 2002). Uruguai, Argentina/Bahía Blanca e Argentina/Concordia apresentam as maiores incidências, com taxas ajustadas por idade de 114,9, 86,1 e 55,1 por 100 mil mulheres, respectivamente (Parkin *et al.*, 2003).

No Brasil, trata-se da principal causa de morte por câncer na população feminina (Ministério da Saúde, 2007), sendo responsável pela sétima causa isolada de morte entre as mais importantes nas mulheres (Ministério da Saúde, 2006). Nos últimos vinte anos, foi observado um aumento significativo na mortalidade por esta patologia, mais expressivo a partir da década de 90, passando de 5,77 em 1979 para 9,74 em 2000, para cada 100 mil mulheres (Ministério da Saúde, 2003²).

Em levantamento realizado para avaliar a mortalidade por neoplasias em mulheres em idade reprodutiva em todo o estado de São Paulo, no período de 1991 a 1995, o câncer de mama representou a causa básica específica com maior mortalidade na faixa etária de 30 a 49 anos (Haddad & Silva, 2001).

A estimativa do número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2006 foi de 48.930, com um risco de 52 casos para cada 100 mil

mulheres, representando o tipo de câncer mais incidente na população brasileira, à exceção do câncer de pele não melanoma. Apesar de ser considerado um câncer de prognóstico relativamente bom, se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no país, muito provavelmente porque tal doença ainda seja diagnosticada em estádios mais avançados (Ministério da Saúde, 2005).

De acordo com dados dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) analisados no Brasil, as mais elevadas taxas médias de incidência anuais de câncer de mama, ajustadas por idade e por 100 mil mulheres, foram encontradas em São Paulo (1997-1998: 94,0), Distrito Federal (1996-1998: 86,1) e Porto Alegre (1993-1997: 66,5), sendo a menor taxa observada em Belém (1996-1998: 22,2) (Ministério da Saúde, 2003¹). Dados mais recentes do perfil de casos novos nos municípios com RCBP ativo demonstram a maior taxa de incidência da doença, ajustada por idade e segundo período de referência dos dados, em mulheres na cidade de Belo Horizonte (2000: 99,8), seguida de São Paulo (1997-2000: 91,7) e Porto Alegre (1996-2000: 83,2) (Ministério da Saúde, 2006).

1.2 Sobrevida para o câncer de mama

Considerações gerais

Ao longo dos anos, tem sido observado um aumento na sobrevida para o câncer de mama no âmbito mundial. Estudos enfatizaram que, apesar de a taxa de incidência ter aumentado progressivamente, a estabilidade da taxa de mortalidade pela doença, observada em diversos países, sugere um aumento na sobrevida (Nab *et al.*, 1994; Meng *et al.*, 1997; Sant *et al.*, 2006).

A sobrevida relativa por câncer de mama aumentou uniformemente nos países participantes do estudo europeu *European Concerted Action on Survival and Care of Cancer Patients* – EUROCARE-3, que contribuíram com dados para a referida pesquisa desde o diagnóstico em 1983-1994 e com acompanhamento até 1999, embora este aumento tenha sido em diferentes taxas, de acordo com cada país (Coleman *et al.*, 2003).

No sudeste dos Países Baixos, foi observada uma melhoria considerável na sobrevida das pacientes com a doença ao longo de um período de seguimento superior a 30 anos, em todos os grupos etários, sendo maior em mulheres com tumor localizado no momento do diagnóstico (Nab *et al.*, 1994).

A introdução de programas de rastreamento, a partir de meados da década de 80, pode explicar parte do aumento verificado na incidência dos casos de câncer de mama feminino na Inglaterra e País de Gales, no grupo etário submetido ao procedimento. Por outro lado, a redução da mortalidade pela doença, observada nestes países, pode estar relacionada tanto à adoção de novas modalidades de tratamento (Quinn & Allen, 1995), quanto ao diagnóstico precoce em grupos etários específicos (Stockton *et al.*, 1997). No entanto, não se observou aumento significativo da sobrevida para o câncer de mama em relação a estádios específicos da doença nestes países (Stockton *et al.*, 1997).

Com a expansão do uso da mamografia no rastreamento do câncer de mama na Finlândia, iniciado em 1987 para o grupo etário de 50-59 anos, foram observados benefícios na abordagem e no desfecho da doença, sendo a sobrevida global de

cinco anos neste país (85%) considerada uma das mais altas da União Europeia (Paajanen *et al.*, 2006).

Nos Estados Unidos, as taxas de incidência de câncer de mama aumentaram rapidamente para mulheres de todas as raças/etnias entre 1980 e 1987, período caracterizado por importante aumento na utilização da mamografia, e continuaram a crescer entre 1987 e 2002, embora em taxas menores, sendo esta tendência variável, de acordo com idade, raça, *status* sócio-econômico e estágio (Holford *et al.*, 2006; Smigal *et al.*, 2006). Entre os anos de 1990-1991 e 2003, a taxa de mortalidade por câncer em mulheres americanas apresentou um decréscimo de 8,5%, sendo o câncer de mama responsável por cerca de 40% desta redução. Observou-se, ainda, um notável aumento nas taxas de sobrevida por esta última doença, especialmente entre os períodos de 1975-1977 (75%) e 1996-2002 (89%), o que reflete melhoria na detecção precoce e no tratamento (Jemal *et al.*, 2007).

O aumento na sobrevida por câncer de mama observado na maioria dos países ocidentais não é facilmente interpretado, podendo estar relacionado à melhoria no tratamento, à terapia mais efetiva em função de um diagnóstico mais precoce, ou, simplesmente, ao chamado viés de tempo ganho (*lead-time bias*), que acontece quando o rastreamento detecta a doença precocemente, mas o tratamento precoce não altera a sobrevida (Sant *et al.*, 2006).

Levando em consideração o fato de que a intensa investigação diagnóstica pode insuflar tanto a incidência, quanto a sobrevida, foi conduzido estudo para avaliar a tendência da sobrevida por câncer de mama em dez países europeus, em

relação à incidência e à mortalidade. Foi observado aumento na sobrevida em grande parte destes países, indicando uma vantagem real para as pacientes, quando acompanhada de decréscimo ou estabilidade da mortalidade, e atribuída à melhoria do cuidado ao câncer (Suécia, Reino Unido, França, Itália e Espanha). Na Finlândia (com sobrevida elevada), Holanda e Dinamarca, os aumentos na mortalidade e na incidência indicaram aumento no risco de câncer de mama, provavelmente relacionado a modificações nos estilos de vida. Na Estônia, a sobrevida baixa ou estável no contexto de aumento da incidência e da mortalidade sugeriu cuidados inadequados (Sant *et al.*, 2006).

Panorama mundial

A sobrevida relativa de cinco anos para o câncer de mama feminino ajustada por idade aumentou de 70% no período de 1983-1985 para 77% no período de 1992-1994 entre os registros que contribuíram com dados para o EUROCARE, observando-se valores maiores que 80% na Finlândia, Suécia, França, Itália e Suíça, e valores entre 60 e 67% nos países do leste europeu. Constatou-se também que, apesar do rastreamento de massa e dos consideráveis esforços desenvolvidos para o diagnóstico precoce, a sobrevida permanece relativamente baixa no Reino Unido e na Dinamarca, com valores em torno de 70%, abaixo da média europeia. Tais diferenças na sobrevida para esta doença, observadas ao longo do tempo e entre os países, têm sido atribuídas aos diferentes estádios ao diagnóstico, sendo possível que parte do aumento observado seja devido ao aumento do uso da terapia adjuvante (Sant *et al.*, 2003¹).

Estudo realizado para comparar a sobrevida de cinco anos por câncer de mama em mulheres diagnosticadas entre 1990 e 1992, utilizando série de casos dos registros de base populacional do programa norte-americano *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) e do EUROCORE, evidenciou sobrevida mais elevada na série de casos americanos (89%) do que na série europeia (79%), achado atribuído principalmente às diferenças no estágio da doença (Sant *et al.*, 2004).

Situação no Brasil

Diferenças na sobrevida para o câncer de mama também são observadas no Brasil, ao longo dos anos e entre as regiões do país, observando-se variações de 61,0% a 87,7% na sobrevida de cinco anos pela doença (Tabela 1).

Brandão *et al.* (2000) evidenciaram em 703 pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento cirúrgico conservador, seguido de radioterapia e/ou quimioterapia, em dois hospitais de Belo Horizonte/MG, tempo médio para recorrência local de 41 meses e sobrevida livre de doença em oito anos de 83% para as lesões do estágio I e de 73% para as do estágio II.

Pereira (2001) verificou sobrevida geral de cinco anos para o câncer de mama de 61% em coorte hospitalar em Belém, Estado do Pará, com maior sobrevida (69,5%) observada em mulheres com 40 a 49 anos, identificando a dificuldade de acesso ao serviço de saúde como importante fator de agravamento para este quadro.

Em estudo realizado com casos identificados pelo Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia entre os anos de 1988 e 1990 (De Abreu, 2002), a sobrevida geral relativa encontrada foi de 64% em cinco anos e de 48% em dez anos, sendo maior no grupo de mulheres na faixa etária de 65 aos 74 anos (65,1% e 48,8% de sobrevida global aos 60 e 120 meses de seguimento, respectivamente).

Tabela 1

Estudos recentes conduzidos no Brasil com avaliação da sobrevida de cinco anos por câncer de mama.

Autor, Ano de publicação	Período; Local	Nº de pacientes; Pop. de estudo	Seguimento	Sobrevida
Pereira, 2001	1993-1995; Belém/PA	305; Coorte hospitalar	5 anos	61,0% SE
De Abreu, 2002	1988-1990; Goiânia/GO	308; Base populacional	10 anos (total)	64,0% (5 anos) SG* 48,0% (10 anos) SG*
Mendonça, Da Silva & Caula, 2004	1995-1996; Rio de Janeiro/RJ	170; Coorte hospitalar	5 anos	75,0% SE
Eisenberg, 2004	1992-1996; Rio de Janeiro/RJ	348; Coorte hospitalar	5 anos	80,0% SG
De Moraes <i>et al.</i> , 2006	1980-2000; Rio Grande do Sul/RS	252; Coorte hospitalar	10 anos (total)	87,7% (5 anos) SE 78,7% (10 anos) SE

SG: sobrevida global; SE: sobrevida específica;

*Sobrevida global relativa: razão entre taxa de sobrevida global observada e taxa de sobrevida global esperada na população onde os casos de câncer de mama ocorreram.

Estudo conduzido para avaliar a sobrevida em cinco anos e os principais fatores prognósticos relativos ao tumor em mulheres com carcinoma invasivo de

mama submetidas à cirurgia no Instituto Nacional do Câncer (INCA), entre maio de 1995 e julho de 1996, evidenciou taxa de sobrevida específica de 75% para todas as pacientes que realizaram cirurgia, sendo que, entre estas, a sobrevida observada foi de 64% para as pacientes com metástases para linfonodos (Mendonça, Da Silva & Caula, 2004).

Outro estudo desenvolvido para avaliar sobrevida em cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante da mama sem comprometimento de linfonodos axilares, atendidas no Hospital do Câncer I do INCA e diagnosticadas entre 1992 e 1996, evidenciou sobrevida geral de 80% e tempo de sobrevida média de 54 meses (IC95%: 53-55), identificando idade, características tumorais e tratamento como importantes variáveis prognósticas independentes (Eisenberg, 2004).

Análise de coorte de base hospitalar constituída por mulheres com diagnóstico de câncer de mama, atendidas em hospital de referência da rede pública da região central do Estado do Rio Grande do Sul, no período de 1980 a 2000, evidenciou sobrevida específica estimada de 87,7% em cinco anos e de 78,7% em 10 anos (De Moraes *et al.*, 2006).

No que se refere às informações relativas à carga de câncer no Brasil, deve-se sempre levar em consideração as dificuldades dos registros de câncer existentes no país para manter a coleta de dados continuamente. Na maioria das vezes, estes registros enfrentam problemas estruturais para a sua manutenção, o que pode levar

a vieses, que se refletirão na análise dos dados das diferentes regiões do país (Guerra *et al.*, 2005).

Cabe comentar o fortalecimento dos registros de câncer ocorrido nos últimos dez anos no país, assumindo destaque e responsabilidade crescente como instrumentos de apoio à formulação da política nacional de prevenção e controle do câncer; ao planejamento da assistência oncológica, em âmbito nacional e regional; ao processo administrativo hospitalar; e à elaboração de trabalhos científicos (Kligerman, 2001).

1.3 Fatores prognósticos para o câncer de mama

Conceituação de fator prognóstico

Fator prognóstico pode ser definido como uma situação ou condição, ou uma característica de um paciente que pode ser utilizada para estimar a chance de recuperação de uma doença ou a chance de recorrência da mesma (*National Cancer Institute*, 2007).

Pode ser entendido como um parâmetro possível de ser mensurado no momento do diagnóstico e que serve para predizer a sobrevida ou o tempo livre de doença (De Abreu & Koifman, 2002).

Segundo Cianfrocca & Goldstein (2004), fator prognóstico é qualquer medida disponível no momento da cirurgia que se associa à sobrevida global ou ao tempo livre de doença, na ausência de terapia adjuvante sistêmica e, conseqüentemente, é capaz de se associar à história natural desta doença.

Idade ao diagnóstico

O câncer de mama é raro antes dos 35 anos, acometendo mais as mulheres após a menopausa e, de uma forma geral, as mulheres mais jovens apresentam pior prognóstico, quando comparadas às mais velhas que receberam assistência semelhante. Pesquisa conduzida com cerca de 1.564 casos de mulheres portadoras de câncer de mama, provenientes de sete registros de câncer da França, demonstrou uma melhor sobrevida em mulheres na faixa etária de 40 a 54 anos, em relação a mulheres com câncer de mama diagnosticado em idades anteriores (Grosclaude *et al.*, 2001).

Com relação ao efeito tempo-dependente na sobrevida global, a idade ao diagnóstico foi o único fator prognóstico convencional relacionado ao risco de morte após 10-15 anos de seguimento, em estudo realizado com 2.410 pacientes com câncer de mama em estádios mais precoces e longo acompanhamento (superior a 25 anos) (Arriagada *et al.*, 2006).

Com o objetivo de determinar as características e os desfechos do câncer de mama em mulheres idosas, especificamente a partir de 70 anos de idade, foram avaliadas 1.755 mulheres diagnosticadas com a doença unilateral e sem metástases, e tratadas no *Institut Curie*, França, entre 1981 e 1995. O câncer de mama neste grupo etário se mostrou freqüentemente hormônio-dependente (81%) e com baixo índice de proliferação, sendo que mais de 50% dos óbitos ocorridos foram devidos a causas não relacionadas com a doença, dados que sugerem um comportamento mais indolente do câncer de mama com a progressão da idade (Pierga *et al.*, 2004).

Estudo de revisão de fatores prognósticos para o câncer de mama demonstrou que o real efeito da idade na sobrevida pela doença permanece, ainda, controverso, o que pode ser resultado do pequeno número de pacientes envolvidos nas pesquisas realizadas, das diferenças na estratificação das idades e da falta de correção dos óbitos ocorridos por outras causas. Apesar das divergências apresentadas em vários estudos, existe um predomínio de investigações que destacam a faixa etária de pacientes pertencentes a quarta e a quinta décadas de vida como a que apresenta o melhor prognóstico, sendo o pior prognóstico reservado ao grupo de mulheres jovens (idade igual ou inferior a 35 anos), e também àquelas a partir de 75 anos (De Abreu & Koifman, 2002).

Entretanto, estudo realizado em coorte populacional de Goiânia, constituída por casos de câncer de mama diagnosticados entre 1988 e 1990, identificou a maior sobrevida global de cinco anos no grupo de pacientes dos 65 aos 74 anos de idade, enquanto a menor sobrevida foi verificada no grupo de pacientes dos 45 aos 54 anos (De Abreu, 2002).

Pesquisa de base hospitalar demonstrou maiores sobrevidas para as faixas etárias de 40 a 59 anos e 20 a 39 anos (69,5% e 61%, respectivamente), sendo a menor sobrevida encontrada em mulheres que tinham 60 anos e mais (48%) (Pereira, 2001).

Embora a idade da paciente tenha sido uma variável associada à sobrevida de cinco anos em coorte hospitalar de pacientes com câncer de mama e linfonodos

axilares negativos, a maior sobrevida (82%) foi observada em pacientes com menos de 60 anos, enquanto que as pacientes com 60 anos ou mais tiveram sobrevida de 75% (Eisenberg, 2004).

Aspectos étnicos/raciais

Observam-se disparidades no prognóstico das pacientes portadoras de câncer de mama de acordo com a categoria racial e o grupo étnico. Foram constatadas características de pior prognóstico para o câncer de mama em mulheres afro-americanas em relação a mulheres de outros grupos raciais/étnicos diagnosticadas com a doença, o que contribuiu para um aumento na mortalidade após o diagnóstico no primeiro grupo, independentemente do acesso diferencial aos serviços de saúde ou à mamografia (Chlebowski *et al.*, 2005).

Embora as taxas de mortalidade por câncer de mama tenham diminuído em média 2,3% ao ano entre 1990 e 2002 para mulheres americanas de todas as raças e faixas etárias, tais taxas permanecem 37% mais altas nas afro-americanas, em relação às brancas, apesar da baixa incidência no primeiro grupo (Smigal *et al.*, 2006).

Comparadas às mulheres brancas, as afro-americanas apresentam pior sobrevida a partir do diagnóstico do câncer de mama, sendo que a sobrevida de cinco anos se mantém menor neste grupo étnico/racial para cada estrato do estágio ao diagnóstico. Tais disparidades podem resultar de desigualdades no acesso e na qualidade de cuidados à saúde, e/ou de diferenças nas características tumorais dentro de cada estágio, o que ainda não está bem esclarecido (Jemal *et al.*, 2007).

Em 4.077 mulheres com câncer de mama sem comprometimento de linfonodos e receptores de estrógeno negativos, oriundas de importante ensaio clínico norte-americano, o *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*, foram evidenciados pior tempo livre de doença e maior risco para óbito não relacionado à doença nas mulheres negras, sendo o risco para mortes por câncer de mama semelhante ao observado em mulheres brancas (Dignam *et al.*, 2006).

Outro estudo norte-americano identificou pior sobrevida nas mulheres negras em comparação com as brancas, quando considerada a faixa etária inferior a 40 anos (Newman *et al.*, 2002).

Demonstrou-se, no Hawaii, que as mulheres nativas e filipinas apresentaram maior risco de morrer em cinco anos por câncer de mama do que as mulheres de outros grupos étnicos (Meng *et al.*, 1997).

Em estudo de base populacional com dados do registro de câncer da Califórnia, mulheres sul-asiáticas que moram nos Estados Unidos apresentaram menor probabilidade de serem diagnosticadas com câncer de mama em estádios iniciais, em comparação com mulheres brancas não hispânicas, chinesas e japonesas. Apresentaram, também, piores sobrevidas em cinco e dez anos, em relação às mulheres brancas não hispânicas, embora tais diferenças não fossem significativas após ajuste para outros fatores prognósticos, principalmente o estágio ao diagnóstico (Parikh-Patel *et al.*, 2006).

Características nutricionais

Aspectos nutricionais também se relacionam à sobrevida por câncer de mama. O índice de massa corporal (IMC) é considerado como fator prognóstico independente na sobrevida global de pacientes com a doença, com pior sobrevida observada para os casos com valores de IMC a partir de 25, especialmente em mulheres na pré e perimenopausa tratadas apenas com quimioterapia, sem hormonioterapia (Berclaz *et al.*, 2004).

Uma tendência de aumento no risco de óbito por câncer de mama foi observada em mulheres com valores mais altos do IMC, participantes de um estudo prospectivo de mortalidade conduzido pela *American Cancer Society* (Calle *et al.*, 2003).

Tamanho corporal, composição corpórea no momento do diagnóstico e ganho de peso ao longo da vida adulta estão associados de forma independente com fatores prognósticos estabelecidos para o câncer de mama, principalmente tamanho do tumor e *status* linfonodal. Baumgartner e col. (2004) evidenciaram que gordura corporal elevada e ganho de peso associam-se de maneira inversa ao risco para tamanho tumoral aumentado e envolvimento de linfonodos em mulheres hispânicas, observando o contrário em mulheres brancas não hispânicas, o que sugere diferenças étnicas no fenótipo do câncer de mama, de acordo com a composição corporal e a história de ganho de peso.

Para mulheres provenientes de ensaio clínico que apresentavam câncer de mama sem envolvimento ganglionar e *status* negativo para receptores de estrógeno,

a obesidade (IMC \geq 30) esteve associada com maiores riscos para segundo câncer primário, câncer da mama contra-lateral nas pós-menopausadas e mortalidade, particularmente óbitos não relacionados à doença, após ajuste para outros fatores prognósticos, inclusive raça, embora não tenha sido observado um aumento no risco para recorrência (Dignam *et al.*, 2006).

Sobrepeso no momento do diagnóstico de câncer de mama, ou logo após, mostrou-se relacionado a baixas taxas de sobrevida global e tempo livre de doença em mulheres chinesas, reforçando a idéia de que intervenções direcionadas ao controle do peso podem ter um efeito substancial não apenas na incidência da doença, mas também na sobrevida (Tao *et al.*, 2006).

Status sócio-econômico

Estudos destacam também a influência do nível sócio-econômico sobre o tempo de sobrevida dos casos de câncer de mama feminino, evidenciando-se um risco de morte elevado para a categoria de nível sócio-econômico mais baixo, independentemente do estágio ao diagnóstico (Polednak, 2002) e uma maior sobrevida de cinco anos em mulheres com renda de vizinhança mais alta, independentemente do tipo de hospital de tratamento (Chaudhry *et al.*, 2001).

A maior mortalidade dos casos de câncer de mama relacionada ao baixo nível sócio-econômico é apenas parcialmente explicada pelo atraso no diagnóstico, características tumorais desfavoráveis e terapia sub-ótima, devendo o *status* sócio-econômico ser considerado como fator prognóstico independente, o que reforça a necessidade de intensificação das medidas de suporte e vigilância nos casos

identificados em mulheres de classe social menos favorecida (Bouchardy, Verkooijen & Fioretta, 2006).

Análise de 2.835 mulheres participantes do *Nurse's Health Study*, que foram diagnosticadas em estádios I a IV do câncer de mama entre 1992 e 2002, demonstrou que mulheres com baixo nível de integração social antes do diagnóstico apresentam um aumento de 66% no risco de morte por todas as causas e uma duplicação no risco de morte específica pela doença, em relação às mulheres socialmente integradas, reforçando a idéia de que o isolamento social pode limitar o acesso ao cuidado à saúde, especialmente cuidados informais provenientes de familiares e amigos, o que pode afetar o desfecho do câncer de mama (Kroenke *et al.*, 2006).

Pesquisa efetuada com o propósito de determinar se o *status* sócio-econômico e as diferenças no tratamento influenciam as diferenças raciais na sobrevida por câncer de mama, com população de estudo composta por 9.231 mulheres identificadas a partir do registro do *Metropolitan Detroit SEER*, demonstrou que as mulheres afro-americanas, em relação às caucasianas, residem com maior probabilidade em áreas censitárias economicamente desfavoráveis ($p < 0,001$) e apresentam, mais provavelmente, doença mais avançada no momento do diagnóstico ($p < 0,001$), exibindo piores sobrevidas global e específica pela doença. No entanto, após ajuste para características prognósticas comuns, *status* sócio-econômico e tratamento, tais diferenças raciais nas sobrevidas desapareceram para mulheres diagnosticadas com estágio local da doença e foram atenuadas para àquelas diagnosticadas com estágio regional, o que sugere que a condição social é

responsável por parte das diferenças raciais observadas na sobrevida destas pacientes (Simon *et al.*, 2006).

Dados provenientes dos países participantes do Eurocare-3 sugerem fortemente que a sobrevida relativa de cinco anos para todos os tipos de câncer e ajustada por localização do câncer está relacionada a determinantes macro-econômicos. A sobrevida por câncer se mostrou associada diretamente ao nível de riqueza do país, embora apenas até certo nível, após o qual se manteve relacionada apenas ao grau de investimento no setor da saúde. Cabe destacar que o sistema de saúde europeu atravessou uma fase de grande re-organização na década de 90, com uma tendência geral de expansão de investimento do setor privado na área da saúde. No entanto, o papel do setor público no cuidado ao câncer não diminuiu, sendo, em alguns casos, a redução global da participação do setor público na estrutura do sistema de saúde acompanhada do aumento de iniciativas públicas no campo de controle do câncer, tais como estabelecimento de programas de rastreamento e potencialização do acesso dos cidadãos ao tratamento do câncer (Micheli *et al.*, 2003).

Estadiamento e características do tumor

O estadiamento, além de propiciar um adequado manejo do paciente com câncer, também representa um importante instrumento de avaliação do prognóstico, considerando, em conjunto, as características anátomo-patológicas do tumor primário, o comprometimento ganglionar regional e as metástases à distância (International Union Against Cancer - UICC, 2007).

Estudos europeus, norte-americanos e latino-americanos demonstraram que estádios mais precoces do câncer de mama no momento do diagnóstico relacionam-se a sobrevida e ao tempo livre de doença mais elevados (Moreno-de-Miguel *et al.*, 1998; Sant *et al.*, 2003²; Mora-Díaz *et al.*, 2004; Jemal *et al.*, 2007).

Segundo o Consenso do Colégio Americano de Patologistas de 1999, o estadiamento pela Classificação TNM encontra-se na categoria de fatores de comprovada relevância prognóstica e utilidade no manejo clínico de pacientes com câncer de mama (Fitzgibbons *et al.*, 2000).

Revisão sistemática ampla de estudos originais identificou tamanho do tumor e condição dos linfonodos axilares como os mais importantes indicadores prognósticos para o câncer de mama, sendo o tamanho do tumor no momento do diagnóstico fator determinante na indicação do tratamento conservador, além de se constituir no melhor preditor de recidiva da doença para os casos sem comprometimento linfonodal (De Abreu & Koifman, 2002).

O grau histopatológico tumoral também representa importante marcador prognóstico para os casos de câncer primário e invasivo de mama, bem como em mulheres com a doença metastática, estando associado ao intervalo livre de doença. Parte do seu efeito na sobrevida pode ser atribuído a diferenças nos padrões de disseminação metastática de acordo com o grau histopatológico do tumor, sendo mais freqüente a ocorrência de metástases em localizações associadas a pior prognóstico nos tumores de alto grau (Porter *et al.*, 2004).

A presença de metástase para linfonodos axilares apresentou-se como o mais importante fator prognóstico para controle local, tempo livre de doença e sobrevida global em coorte hospitalar de 605 mulheres com câncer de mama em estágio inicial que receberam tratamento conservador em Seul, Coréia (Kim *et al.*, 2005).

No Hawaii, mulheres com câncer de mama metastático no momento do diagnóstico apresentaram pior sobrevida em cinco anos, enquanto que aquelas com tumor localizado apresentaram o melhor prognóstico ($p=0,0001$) (Meng *et al.*, 1997).

Em um estudo efetuado no Canadá com 938 mulheres diagnosticadas com câncer de mama (Chaudhry *et al.*, 2001), evidenciou-se uma redução relativa de 53% no risco de morte entre as mulheres com tumor menor que 2,0cm de diâmetro e que foram tratadas em um hospital de ensino.

Pesquisadores da França observaram sobrevida por câncer de mama feminino inversamente proporcional ao tamanho inicial do tumor, prognóstico marcadamente menos favorável na presença de mais de quatro linfonodos comprometidos e pior sobrevida em cinco anos dos casos com metástase no momento do diagnóstico (Grosclaude *et al.*, 2001).

Em estudo de base hospitalar realizado no Canadá, foram identificadas associações entre o aumento na recorrência à distância desta doença e as seguintes variáveis: tumor maior que 2,0cm ($p<0,001$), linfonodos positivos ($p=0,002$), alto grau nuclear ($p=0,01$), invasão vascular-linfática e perineural ($p=0,03$) e carcinoma ductal infiltrante ($p=0,05$) (McCready *et al.*, 2000).

Em relação à localização predominante do tumor primário de mama, foram observadas sobrevida livre de doença e sobrevida global significativamente piores em pacientes com tumores localizados em quadrantes internos no momento do diagnóstico, em comparação com tumores de outra localização, especialmente em pacientes sem comprometimento de linfonodos e naquelas com tamanho tumoral superior a 2,0cm, sugerindo que a localização em quadrante interno ao diagnóstico deve ser considerada como um importante fator prognóstico para o câncer de mama, o que, em função de sua relação com o tratamento sistêmico adjuvante, pode influenciar a escolha terapêutica no futuro (Colleoni *et al.*, 2005).

Aspectos relativos aos serviços de saúde

A sobrevida pode ser influenciada pelos serviços de saúde de várias maneiras, tais como acesso aos serviços, programas de rastreamento, disponibilidade de meios diagnósticos e terapêuticos, que interferem na história natural da doença, resultando em variações na sobrevida, que pode aumentar ou diminuir, de acordo com a eficácia destas intervenções. Entretanto, a interpretação do efeito destas variáveis no prognóstico das doenças deve ser cuidadosa, pois pode refletir mudanças que, na realidade, não contribuem para um aumento real do tempo de vida dos pacientes (Bustamante-Teixeira *et al.*, 2002).

Entre as características dos serviços de saúde que podem influenciar a sobrevida por câncer de mama, estão o quantitativo de pacientes tratadas com quimioterapia em determinado período, o tipo de estrutura (Centro de Alta Complexidade em Oncologia – CACON *versus* unidades isoladas) e a natureza da estrutura (pública, privada ou filantrópica). Em unidades de saúde credenciadas pelo

Sistema Único de Saúde (SUS) no Estado do Rio de Janeiro, Brito (2004) observou risco de morte por câncer de mama aumentado em mulheres atendidas em unidades com volume considerado pequeno e médio, e naquelas atendidas em unidades isoladas, sem plano de saúde.

Mulheres com câncer de mama e que não possuem seguro de saúde privado são diagnosticadas mais tardiamente e morrem mais precocemente, em comparação com mulheres com a doença que possuem tal seguro. Razões potenciais para tais disparidades incluem fatores que se relacionam ao diagnóstico tardio e à qualidade do tratamento (Ayanian *et al.*, 1993).

Nos Estados Unidos, Roetzheim *et al.* (2000) constataram, em pacientes com câncer de mama identificadas no Registro de Câncer Base Populacional da Flórida, altas taxas de mortalidade nos casos sem seguro privado de saúde, o que foi relacionado ao estadiamento avançado da doença no momento do diagnóstico.

Facilidades de instituições de ensino parecem desempenhar um papel na abordagem do câncer de mama nos Estados Unidos. Richardson *et al.* (2006) evidenciaram que, entre as mulheres que receberam quimioterapia adjuvante isolada para o tratamento da doença, àquelas atendidas em hospital de ensino apresentaram maior probabilidade de receber tal terapia, em relação às mulheres atendidas em outros serviços, independentemente do *status* do plano de saúde e da raça/etnia.

Diferenças regionais na sobrevida foram observadas em 11.376 casos de câncer de mama feminino primário e invasivo, diagnosticados entre 1988 e 1997 em sete registros de câncer da Suíça, sendo o desfecho da doença mais favorável nas regiões urbanizadas e da parte ocidental do país, em relação às regiões rurais da parte oriental. Tais diferenças na sobrevida observadas em um país pequeno e próspero, embora culturalmente diverso, suscitam o debate sobre a heterogeneidade no acesso ao cuidado de saúde e na qualidade de tratamento (Fisch *et al.*, 2005).

O número de linfonodos ressecados pode estar associado à sobrevida por câncer de mama, se caracterizando como um bom marcador de investigação diagnóstica, uma vez que pode facilitar a detecção da doença micrometastática com maior probabilidade, o que se reflete na indicação de terapia adjuvante (De Moraes *et al.*, 2006).

Eaker *et al.* (2005) evidenciaram diferenças na sobrevida pela doença em regiões que apresentavam homogeneidade de atenção à saúde com relação aos protocolos clínicos de abordagem em oncologia. A pior sobrevida observada relacionou-se a baixos marcadores de investigação diagnóstica (avaliação do *status* de proliferação tumoral e de receptor hormonal, e número de linfonodos isolados), o que pode significar diagnóstico tardio ou caracterização inadequada do tumor com perda da oportunidade de tratamento. Assim, deve-se estar atento ao monitoramento inter-regional da sobrevida por câncer de mama, mesmo quando toda a região parece apresentar organização semelhante dos programas de controle da doença.

Tem sido discutido na literatura recente que a porcentagem de linfonodos envolvidos pode se associar melhor à sobrevida do câncer de mama do que o número de gânglios retirados ou de gânglios positivos. No entanto, esta proporção é limitada aos casos com linfonodos positivos. Uma outra alternativa discutida é o *log odds* do envolvimento nodal, uma transformação logística empírica que utiliza, em sua informação, tanto o número de linfonodos positivos, quanto o número de linfonodos negativos, podendo oferecer uma aproximação unificada para a modelagem do comprometimento linfonodal (Vinh-Hung *et al.*, 2004).

Estudo retrospectivo de 3.786 casos de câncer de mama, histologicamente comprovados e diagnosticados antes da introdução dos métodos de rastreamento, demonstrou diferenças na magnitude da sobrevida em função do tipo de profissional assistente, observando-se uma maior sobrevida para as pacientes assistidas por cirurgiões classificados como especialistas, independente da idade, tamanho do tumor, *status* sócio-econômico e comprometimento dos linfonodos (Gillis & Hole, 1996).

Abordagem terapêutica

A escolha do tratamento deve se basear no risco de recidiva para a paciente e na possibilidade de melhoria do controle da doença e da sobrevida com a instituição do mesmo, sendo o tratamento conservador indicado para pacientes com câncer de mama em estágio inicial (Kim *et al.*, 2005). Cabe comentar que, nos últimos anos, tem sido observada a substituição das grandes cirurgias radicais por tratamentos conservadores na abordagem do câncer de mama de uma forma geral.

O tipo de tratamento pode influenciar a sobrevida das pacientes acometidas por câncer de mama. Olivotto *et al.* (1994) evidenciaram um aumento significativo na sobrevida em mulheres canadenses a partir do momento em que a terapia sistêmica adjuvante tornou-se amplamente utilizada.

Uma meta-análise, utilizando ensaios clínicos randomizados com um total de cerca de 3.000 pacientes, identificou uma melhoria na sobrevida com a dissecação dos linfonodos axilares em casos de câncer de mama operável, embora com limitações, pois não foi possível investigar que benefícios seriam obtidos em pacientes com tumores pequenos e não palpáveis, detectáveis à mamografia, e em pacientes que receberam quimioterapia adjuvante (Orr, 1999).

Com relação à dissecação dos gânglios de cadeia axilar, alguns estudos sinalizam para a necessidade de utilização de métodos menos agressivos que possam auxiliar na informação prognóstica. Dentro desta perspectiva, destaca-se a técnica de biópsia do linfonodo sentinela que, quando corretamente realizada, pode oferecer excelentes valores preditivos positivos e negativos na identificação de metástases em linfonodos axilares (Krag *et al.*, 1998).

A partir de análise retrospectiva de pacientes com carcinoma inflamatório da mama, diagnosticadas em *British Columbia*, Canadá, no período de 1980 a 2000, confirmou-se o prognóstico ruim, porém não uniformemente fatal, desse tipo de tumor e evidenciou associação entre mudanças nas práticas de tratamento e melhoria do controle locoregional e da sobrevida específica pela doença, destacando-se o aumento do uso da mastectomia ao longo dos anos, que se

mostrou significativamente associado à melhoria da sobrevida livre de recidiva locoregional (Panades *et al.*, 2005).

Evidenciou-se uma tendência temporal significativa de aumento na proporção de mulheres diagnosticadas com carcinoma ductal *in situ*, assim como um aumento na utilização de cirurgia conservadora da mama para o tratamento nestas circunstâncias em todas as regiões cobertas pelo Programa SEER ao longo dos anos. Mulheres que foram submetidas à cirurgia conservadora, seguida de radioterapia, obtiveram uma redução significativa do risco de morte. No entanto, o menor risco de óbito foi observado em mulheres submetidas à mastectomia, o que sugere a necessidade de estudos adicionais para identificar quais sub-grupos de mulheres diagnosticadas com carcinoma *in situ* se beneficiariam desta última modalidade cirúrgica. Foram observadas, ainda, diferenças raciais e etárias em relação ao tratamento oferecido, que resultaram em disparidades nas taxas de sobrevida, apresentando, portanto, significativas implicações sociais e na saúde pública (Joslyn, 2006).

Segundo Neri *et al.* (2005), as decisões sobre uso de quimioterapia adjuvante no câncer de mama não devem se basear apenas no número de linfonodos axilares comprometidos, mas também em fatores como *status* de receptor hormonal, um indicador de resposta à terapia hormonal, bem como a extensão extra-capsular das metástases de linfonodos axilares e a invasão vascular-linfática peritumoral, indicadores de alta agressividade biológica, orientando, conseqüentemente, a adoção de regimes quimioterápicos mais agressivos.

A ocorrência de atraso no início da radioterapia (intervalo de tempo entre a primeira cirurgia com intenção curativa e a primeira sessão radioterápica) pode comprometer o controle local da doença em mulheres submetidas à cirurgia conservadora para o câncer de mama (Hebert-Croteau *et al.*, 2004).

Análise retrospectiva de 2.594 pacientes que receberam quimioterapia adjuvante para os estádios I e II do câncer de mama entre 1989 e 1998 na *British Columbia Cancer Agency*, Canadá, sugeriu que o tratamento quimioterápico adjuvante é igualmente efetivo até cerca de três meses após a cirurgia definitiva, embora tanto a sobrevida global, quanto o tempo livre de doença parecem ser comprometidos a partir de atrasos no início da quimioterapia superiores a 12 semanas (Lohrisch *et al.*, 2006).

Com a introdução da quimioterapia combinada e da hormonioterapia, e o refinamento das técnicas radioterápicas, tem-se observado uma melhora substancial na sobrevida das pacientes com câncer de mama. Entretanto, uma grande parcela da população de sobreviventes da doença apresenta, atualmente, um risco aumentado de morte por doença cardiovascular e por segundo câncer primário, relacionado à terapêutica oncológica complementar, especialmente quando foram submetidas à radioterapia em idades mais jovens (menor ou igual a 45 anos de idade) (Hoening *et al.*, 2006). No entanto, terapia local inadequada, ou seja, omissão da radioterapia está associada à redução do controle local da doença e da sobrevida específica por câncer de mama em mulheres mais velhas tratadas com cirurgia conservadora, especialmente a partir de 75 anos de idade (Truong *et al.*, 2006).

Marcadores tumorais

O *status* de receptor hormonal é um dos marcadores do tumor mais utilizados para determinar o prognóstico do câncer de mama. Considera-se a presença de nível reduzido de receptor de estrogênio como fator de predição para uma sobrevida menos favorável, independentemente de outros fatores prognósticos, tais como tamanho do tumor, número de linfonodos axilares positivos, índice de massa corporal e idade ao diagnóstico (Newman *et al.*, 1997).

Análise dos dados do SEER, Programa do *National Cancer Institute*, evidenciou que mulheres diagnosticadas com tumores de mama com receptores positivos para estrógeno e progesterona apresentaram uma sobrevida significativamente melhor, quando comparadas àquelas com tumores com receptores negativos, notando-se aumento da proporção de tumores com receptores hormonais positivos com o aumento da idade, e proporção de tumores com receptores hormonais negativos mais elevada em mulheres negras, que apresentaram pior sobrevida em cada categoria de receptor hormonal, em relação às mulheres caucasianas (Joslyn, 2002).

Pesquisa conduzida com 5.735 mulheres diagnosticadas com câncer de mama entre 1970 e 1997 na Austrália Ocidental demonstrou que, apesar da vantagem inicial na sobrevida observada até os três primeiros anos para os casos com receptores de estrógeno positivo, as mulheres que apresentaram melhor desfecho na sobrevida específica de longa duração, ou seja, após cinco anos de acompanhamento, foram àquelas com receptores tumorais de estrógeno e progesterona negativos (Hahnel & Spilsbury, 2004).

Nas últimas décadas, têm sido descritos diversos marcadores moleculares com possível associação de causalidade com o câncer de mama e/ou potencial influência no comportamento do tumor e, conseqüentemente, na sobrevida das pacientes, sinalizando para a existência de uma suscetibilidade genética. Neste contexto, os estudos enfatizaram a função do gene supressor tumoral p53, em sua forma mutada e freqüentemente associado a carcinogênicos ambientais (Gammon *et al.*, 1999; Hoyer *et al.*, 2002; Simão *et al.*, 2002), além da importância da mutação dos genes BRCA1 e BRCA2 (Robson, 2000; Chang & Elledge, 2001; Einbeigi *et al.*, 2001), e do controverso papel dos polimorfismos genéticos (Dunning *et al.*, 1999; Coughlin & Piper, 1999; Da Fonte de Amorim *et al.*, 2002).

Anderson *et al.* (2005) observaram, em mulheres com câncer de mama invasivo, um aumento progressivo da taxa de incidência da doença por idade específica até os 50 anos e, a partir dessa idade, divergência nos padrões de incidência de acordo com características de risco do tumor. Evidenciaram, ainda, uma relação entre padrões de taxa de incidência por idade específica e de taxa de riscos (*hazard rate*), demonstrando que o pico de aproximadamente 2-3 anos para risco de óbito por câncer de mama, após diagnóstico do tumor primário, trata-se de um fenômeno observado apenas em tumores de início precoce e alto risco, estando ausente em tumores de início tardio e baixo risco. Sugerem, assim, possível associação entre etiologia e desfecho no câncer de mama, em função de padrões distintos de incidência e de prognóstico entre tumores de baixo e de alto risco, reforçando técnicas genéticas e moleculares emergentes que demonstram diferentes genótipos para fenótipos de câncer de mama de baixo e de alto risco.

Demonstrou-se que invasão vascular-linfática, alto grau tumoral e super-expressão de *neu* oncoproteína encontram-se associados a pior prognóstico em mulheres com câncer de mama sem comprometimento de linfonodos, enfatizando-se a possibilidade de incorporação da análise destes fatores na prática clínica atual para orientar a conduta terapêutica mais apropriada nestes casos (Trudeau *et al.*, 2005).

Apesar de o câncer de mama continuar sendo diagnosticado em larga escala, muitas pacientes não se beneficiam do tratamento proposto e são desnecessariamente expostas a efeitos tóxicos de alguns agentes. Neste sentido, torna-se indispensável o desenvolvimento e refinamento de testes com marcadores que possam identificar pacientes com maior risco de progressão tumoral, possibilitando intervenção terapêutica mais apropriada. Neste contexto, diversos biomarcadores de valor prognóstico e ou preditivo têm sido descritos, tais como receptores hormonais, HER2/*neu*, topoisomerase II, p53, células epiteliais circulantes, moléculas de ciclina, marcador de proliferação Ki-67 e componentes do sistema plasminogênico (uPA, receptor uPA , PAI-1 e PAI-2) (Mirza *et al.*, 2002; Cianfrocca & Goldstein, 2004; Moura-Gallo *et al.*, 2004; Gradishar, 2005).

Com a evolução que vem sendo observada no tratamento do câncer de mama feminino, deve-se levar em consideração, ainda, a influência da introdução de diferentes esquemas terapêuticos adjuntivos no potencial prognóstico destes fatores (De Abreu & Koifman, 2002). Assim sendo, é imprescindível a realização e continuidade de estudos que possam contribuir para o esclarecimento acerca do papel dos biomarcadores na sobrevida da doença.

Considerações sobre outros fatores prognósticos relacionados

Achados de estudos epidemiológicos e clínicos sugerem que fatores relacionados ao estilo de vida, tais como hábitos dietéticos e atividade física estão entre os determinantes de risco para recorrência ou progressão da doença após o diagnóstico do câncer de mama, embora muitas questões permaneçam ainda pouco entendidas neste sentido (Rock & Demark-Wahnefried, 2002).

A partir de estudo caso-controle multicêntrico de base populacional, o *Cancer and Steroid Hormone Study*, foram avaliadas 4.299 mulheres americanas com câncer de mama primário, diagnosticado na faixa etária de 20-54 anos e no período de 1980 a 1982, para verificar a associação entre fatores reprodutivos e mortalidade após o diagnóstico da doença. O risco de óbito não se mostrou associado à idade ao primeiro parto, ao número de partos e à duração da amamentação, observando-se, entretanto, pior prognóstico em mulheres na faixa de 20-45 anos de idade e que foram diagnosticadas com a doença 12 meses ou menos após um parto, em relação às nulíparas de mesmo grupo etário (Whiteman *et al.*, 2004).

Outros fatores prognósticos e/ou de risco relevantes para o câncer de mama feminino também devem ser considerados, como, por exemplo, os carcinogênicos ambientais (Mendonça *et al.*, 1999; Koifman *et al.*, 2002) e a história familiar (Andrieu *et al.*, 2000; *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2001; Russo *et al.*, 2002).

Finalmente, vale ressaltar que, embora vários estudos enfatizem a importância de diversos fatores na sobrevida do câncer de mama feminino, a

contribuição de alguns destes no prognóstico da patologia em questão permanece, ainda, não completamente compreendida, tais como fatores étnicos/raciais, idade ao diagnóstico, história familiar da doença, estilos de vida e *status* sócio-econômico, entre outros (Meng *et al.*, 1997; McCreedy *et al.*, 2000; Pereira, 2001; Newman *et al.*, 2002; Russo *et al.*, 2002; Rock & Demark-Wahnefried, 2002; Eisenberg, 2004; Colleoni *et al.*, 2005; Bouchardy, Verkooijen & Fioretta, 2006; Jemal *et al.*, 2007).

1.4 Justificativa

Considerando a relevância do câncer de mama no cenário da saúde pública nacional e mundial e a necessidade de se avaliar a atenção oferecida às mulheres acometidas, a análise de sobrevida e dos fatores prognósticos oferece grande instrumental para compreensão do problema, assim como para orientar melhores alternativas terapêuticas e diagnósticas.

Estudos como o proposto possibilitam uma melhor compreensão sobre a evolução do câncer de mama feminino, com a incorporação de achados clínicos e anátomo-patológicos aos dados epidemiológicos, fornecendo subsídios para auxiliar profissionais de saúde na definição de uma conduta terapêutica apropriada, de acordo com as particularidades de cada situação. Tendo em vista que quanto mais precoce o diagnóstico do câncer de mama, melhor a sobrevida e maior a possibilidade de cura, e considerando os avanços alcançados na propedêutica e terapêutica desta doença, deve-se destacar, ainda, que nem todas as mulheres têm acesso a este tipo de assistência em Juiz de Fora, Minas Gerais, região considerada para este estudo.

2. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar sobrevida e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama assistidas no município de Juiz de Fora, Minas Gerais (MG), e diagnosticadas no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2000.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a sobrevida de cinco anos para o câncer de mama na população de estudo, de acordo com características sócio-demográficas, estadiamento, características tumorais e abordagem terapêutica - 1º artigo: *Sobrevida por câncer de mama em pacientes assistidas no município de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, na coorte diagnosticada entre 1998 e 2000;*
- Analisar a relação entre características dos serviços de saúde e a sobrevida de cinco anos para o câncer de mama - 2º artigo: *Sobrevida por câncer de mama segundo variáveis relacionadas aos serviços de saúde em região do Sudeste Brasileiro.*

3. MÉTODOS

Descrição da área de estudo

Juiz de Fora é uma cidade de médio porte com população estimada para 2007 de 517.029 habitantes, sendo 52,4% do sexo feminino. Nos últimos anos, a taxa de mortalidade por câncer de mama vem apresentando um aumento progressivo neste município, passando de 12,2 em 1996 para 21,3 em 2005, para cada 100 mil mulheres (Ministério da Saúde, 2007; Departamento de Epidemiologia, Secretaria de Saúde, Saneamento e Desenvolvimento Ambiental de Juiz de Fora, 2006).

Tal município apresenta ampla infra-estrutura de assistência em oncologia, dispondo de serviços especializados, tanto no setor público, quanto no setor privado, e destacando-se como referência regional. Esta rede de assistência oncológica está representada por duas clínicas privadas (Centro de Radioterapia e Medicina Nuclear – CENTERQ e Neoclínica Oncologia) e quatro hospitais (Hospital Ascomcer - Associação Feminina de Prevenção e Combate ao Câncer, Hospital Doutor João Felício, Hospital 9 de Julho e Instituto Oncológico), sendo um hospital filantrópico e três hospitais privados. O hospital filantrópico e dois hospitais privados estão conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS), sendo estes habilitados como Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON).

População de estudo

Foi constituída por coorte de base hospitalar formada por todas as mulheres com câncer invasivo de mama diagnosticado durante o período de janeiro de 1998 a

dezembro de 2000 e submetidas à cirurgia com intenção curativa (Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2007). Todas as participantes do estudo foram assistidas em Juiz de Fora/MG, tendo sido submetidas a tratamento cirúrgico e/ou recebido terapêutica complementar (quimioterapia e/ou radioterapia e/ou hormonioterapia).

Coleta de dados e instrumentos

O recrutamento das pacientes incluídas neste estudo foi efetuado a partir de busca ativa nos arquivos médicos de todos os serviços de saúde que prestam atendimento em oncologia na cidade.

Apenas dois hospitais puderam contribuir com dados do registro hospitalar de câncer na época de início da coleta, dados estes relativos somente aos anos de 2000 e 2001, o que possibilitou a identificação dos casos assistidos nestes serviços e nestes anos. Para o restante, foi necessária análise dos prontuários de todos os pacientes atendidos nos serviços entre os anos de 1997 e 2001, em função da possibilidade de a paciente ter procurado o serviço antes ou depois do estabelecimento do diagnóstico, sendo realizada por meio de busca manual em cerca de 7.200 registros.

Para coleta de dados, foi elaborada ficha padronizada (Anexo I). Visando melhorar a qualidade das informações relativas aos laudos anátomo-patológicos e ao estadiamento do tumor, a coleta destes dados foi realizada por especialistas em patologia e oncologia.

O seguimento dos casos teve como data limite 31/12/2005, período que compreendeu cinco anos após a data de diagnóstico da última paciente incluída no estudo. Foi realizado mediante retorno aos registros médicos e complementado por busca no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

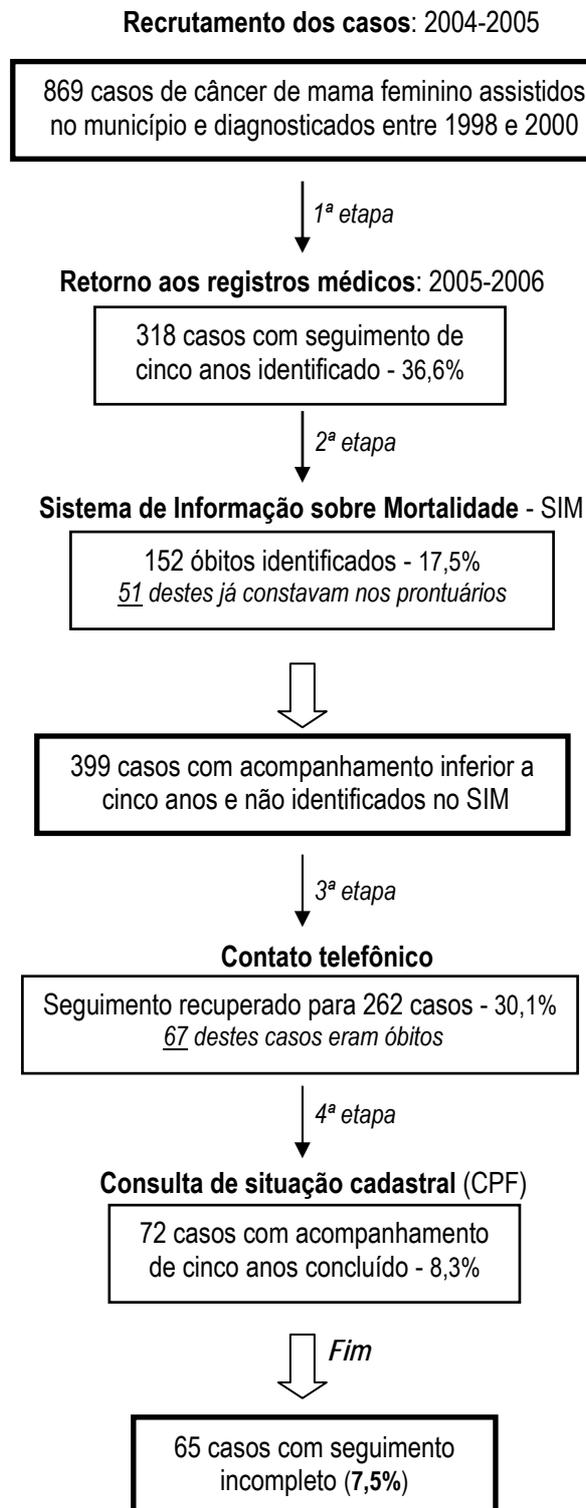
Para as pacientes não encontradas no seguimento, com vistas apenas à obtenção de informação sobre estado vital, foi tentado, primeiramente, contato telefônico. Finalmente, foi realizada consulta de situação cadastral no Cadastro de Pessoas Físicas (CPF) para obter informação relativa apenas a estado vital da paciente na condição de viva.

Inicialmente, foram identificados 893 casos de câncer de mama feminino diagnosticados no período estabelecido para o estudo. Entre estes casos, foram excluídos aqueles que não tinham sido submetidos a tratamento em Juiz de Fora (única consulta no serviço, sem retorno/prontuário em branco – n=24).

Procedeu-se, em seguida, à etapa de acompanhamento para o restante dos casos identificados, os quais representaram todos os casos assistidos no município e diagnosticados entre 1998 e 2000 (n=869). A Figura 1 ilustra o fluxograma de seguimento para todas pacientes que foram, inicialmente, recrutadas para o estudo.

Foi possível obter dados do SIM para toda a Regional de Saúde de Juiz de Fora entre 2000 e 2005, a qual é constituída por 37 municípios. Para o período de 1998 a 1999, no entanto, foi possível obter dados do SIM apenas para o município de Juiz de Fora.

Figura 1. Fluxograma de seguimento para as pacientes inicialmente recrutadas para o estudo.



Após relacionamento do banco de dados desta pesquisa com os bancos do SIM, foram constatados 152 óbitos (17,5% do total acompanhado). Do total de óbitos resgatados no SIM, 51 (33,6%) já apresentavam informação relativa à data do óbito previamente identificada por meio da análise dos prontuários médicos.

O Programa ReLink II foi utilizado para associar os registros do banco de dados desta pesquisa com os bancos do SIM, com base na técnica de relacionamento probabilístico de registros (Camargo Jr & Coeli, 2002). Para tanto, foi necessário padronização prévia dos dois arquivos para posterior emprego das rotinas de relacionamento (blocagem/pareamento) do Programa. Foram utilizados três campos homólogos presentes em ambas as bases de dados: nome, nome da mãe e data de nascimento.

Após esta etapa, restaram 399 casos com tempo de seguimento inferior a cinco anos e que não tinham sido encontradas nos bancos do SIM (cerca de 46% do total acompanhado).

Passou-se, então, para a etapa de ligações telefônicas, o que permitiu resgatar o seguimento de 262 casos (30,1% do total acompanhado), caracterizando o estado vital, com complementação do seguimento de cinco anos para as mulheres vivas (n=195), e identificação da data de óbito para as mulheres que tinham falecido (n=67).

Para a realização desta etapa, foi necessária, também, consulta ao catálogo telefônico (de Juiz de Fora, da Zona da Mata Mineira e do Sul de Minas, impressos e

on line) para os casos com telefone e endereço residencial informados no prontuário em que, ou não foi possível completar a ligação (gravação da companhia telefônica), ou, além do telefone não coincidir com o endereço, o(a) atendente não conhecia a paciente em questão. Em 52 destes, foram realizadas atualização de endereço (cinco casos – 9,6%), contato com Secretaria de Saúde do município de residência (nove casos – 17,3%) e utilização de telefone de vizinhos para contato (38 casos – 73,1%), o que contribuiu para recuperar a informação relativa ao seguimento de 15 casos.

Procedeu-se, posteriormente, à consulta de situação cadastral no CPF, baseando-se no fato de que a permanência de CPF ativo significa, na maioria dos casos, que a pessoa não faleceu, e considerando-se que tal cadastramento é obrigatório e necessário para praticamente toda a população brasileira. Para confirmar esta situação, a Receita Federal verifica a entrega da Declaração de Imposto de Renda da Pessoa Física (DIRPF) – prazo para entrega até o final do mês de abril –, ou da Declaração Anual de Isento (DAI) – prazo para entrega até o final do mês de novembro. Todos que possuem CPF têm que entregar anualmente a DIRPF ou a DAI. Se houve entrega de uma dessas declarações no ano anterior, o CPF continua com a situação cadastral regular (Receita Federal, Ministério da Fazenda, 2007).

Foram realizadas consulta ao site da Receita Federal (www.receita.fazenda.gov.br/) para os casos com CPF informado nos prontuários médico (92 casos), e consulta diretamente à Receita Federal para os casos com CPF não informado no prontuário (45 casos) e para aqueles com CPF informado em

que foram constatados, após consulta ao site, CPF incorreto (três casos), ou situação cadastral diferente de “regular”, ou seja, “pendente de regularização” (dois casos) ou “suspensa” (42 casos). Esta última consulta foi realizada através da utilização do nome, endereço e data de nascimento da paciente. Em função da possibilidade de manutenção de CPF’s ativos para pacientes já falecidas, o que pode ocorrer na vigência de espólio, todos os casos identificados com situação cadastral regular no CPF foram averiguados junto à Receita Federal e descartada a ocorrência de tal condição.

Para as pacientes com CPF ativo no início do ano de 2007 (n=72), considerou-se a data final de seguimento deste estudo (31/12/2005) como a data do último contato (estado vital=viva) e, para aquelas com situação cadastral regular identificada apenas em anos anteriores (n=12), a data de 30 de abril do último ano em que foi identificado CPF ativo foi considerada como a data da censura (estado vital=viva), uma vez que se pode garantir, pelo menos até o mês de abril daquele ano, a entrega de uma das formas de declaração. Assim sendo, foi identificado o último ano de situação regular no CPF de 84 de 137 pacientes investigadas, sendo recuperada a informação de seguimento de cinco anos para 72 casos (8,3% do total acompanhado), e ampliado o seguimento para os 12 restantes.

Finalmente, em função dos critérios de elegibilidade adotados para este estudo, foram excluídos os casos de carcinoma *in situ* (n=12) e aqueles submetidos à intervenção cirúrgica diagnóstica apenas (n=60), à mastectomia higiênica (n=12) e a esvaziamento axilar apenas (n=3), totalizando 782 pacientes, que representaram a população de estudo.

Após toda a fase de coleta de dados nos registros médicos, tentativas de busca e exclusões realizadas, restaram apenas 47 casos com seguimento incompleto (cerca de 6,0% da população de estudo).

Definição das variáveis

A caracterização de caso de câncer de mama foi efetuada através da confirmação citopatológica ou histopatológica da doença, por meio de análise de secreção/descarga papilar, ou punção/biópsia, ou análise de peça cirúrgica.

Para esta pesquisa, foram analisadas as seguintes variáveis:

- Data do diagnóstico: considerada a data de liberação do laudo cito/histopatológico.
- Idade ao diagnóstico (em anos): definida pela idade apresentada pela paciente na data do diagnóstico da doença – categorizada em: 25-39, 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 (Anderson *et al*, 2005; Joslyn, 2006).
- Cor da pele: branca e não branca.
- Município de residência: Juiz de Fora e outras cidades.
- Variáveis relativas aos serviços de saúde:
 - Natureza do serviço de oncologia: público (conveniado com o Sistema Único de Saúde - SUS) ou privado;
 - Plano de saúde privado (sim e não);
 - Intervalo de tempo (em semanas) entre diagnóstico e primeira intervenção terapêutica (cirurgia curativa, ou radioterapia, ou

quimioterapia, ou hormonioterapia) – categorizado em: menor que 4, entre 4 e 12, e maior que 12 semanas (Hebert-Croteau *et al.*, 2004; Lohrisch *et al.*, 2006);

- Número de linfonodos examinados (marcador de investigação diagnóstica): 1-9, ≥ 10 e não isolados (Eaker *et al.*, 2005).

- Características do tumor:

- Tamanho: em centímetros, sendo considerada preferencialmente a medida informada no laudo anátomo-patológico e, na ausência deste, aquela obtida por métodos diagnósticos de imagem e, por último, a 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; Ministério da Saúde, 2004¹) – esta variável foi categorizada em: menor ou igual a 2,0cm e maior que 2,0cm (Mendonça, Da Silva & Caula, 2004).

- Tipo histológico: ductal invasivo, lobular invasivo e outros (Alvarenga, 1999).

- Comprometimento de linfonodos (presente/ausente).

- Estadiamento: I, II, III e IV, de acordo com a Classificação TNM proposta pela União Internacional Contra o Câncer – UICC (Ministério da Saúde, 2004²). Considerou-se, preferencialmente, o estágio clínico-patológico e, na ausência deste, o estágio clínico (Bouchardy, Verkooijen & Fioretta, 2006).

- Esquema terapêutico realizado:

- Natureza da cirurgia: diagnóstica ou com intenção curativa (Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2007);

- Tipo de tratamento cirúrgico: mastectomia e cirurgia conservadora (Joslyn, 2006);
- Uso de radioterapia, de quimioterapia e de hormonioterapia.
- Estado vital: paciente viva ou morta, sendo o óbito identificado se devido ao câncer de mama ou a 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.

Análise dos dados

O início do tempo de sobrevida foi considerado como a data do diagnóstico da doença (data de liberação do laudo cito/histopatológico). Para a análise de sobrevida, foram considerados como falha os óbitos (data do óbito) ocorridos até o final do seguimento do estudo (31/12/2005) em decorrência do câncer de mama, ou em consequência do tratamento.

Foram consideradas como censura as mulheres que permaneceram vivas até a data final de seguimento, sendo censuradas nesta data. As pacientes que foram a óbito por causas não relacionadas ao câncer de mama ou a seu tratamento foram censuradas na data do óbito. Os casos confirmados como perda de seguimento foram censurados na data referente ao último acompanhamento registrado no prontuário médico.

Para a análise de sobrevida em cinco anos, o tempo de seguimento considerado foi de até de 60 meses.

As diferenças observadas na distribuição das variáveis do estudo foram avaliadas pelo teste de χ^2 e, quando necessário, pelo teste exato de *Fisher*, considerando-se estatisticamente significativas aquelas com p-valor menor que 0,05.

As probabilidades de sobrevida foram calculadas de acordo com o método proposto por *Kaplan-Meier* (Armitage & Berry, 1987), com estimativas de curvas de sobrevida, agrupando-se as pacientes segundo as variáveis selecionadas para o estudo. O teste de *Log-rank* foi empregado para a comparação das funções de sobrevida para cada variável.

Para a avaliação dos fatores prognósticos, foi 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 prognósticas foi efetuada, inicialmente, segundo significância obtida na comparação das curvas de sobrevida ($p < 0,05$) e a relevância na literatura.

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).

O programa EPI INFO 2002 foi usado para entrada dos dados e análise descritiva da população de estudo, e o programa STATA, versão 9.0, foi utilizado para a análise de sobrevida.

Considerações éticas

A realização do presente estudo foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ).

A utilização das informações provenientes dos registros médicos foram devidamente autorizadas pela direção dos serviços de saúde incluídos no estudo, estando de acordo com as orientações fornecidas pelo mencionado Comitê. Ressalte-se que todas as informações obtidas foram totalmente confidenciais para todos os casos e foram utilizadas estritamente para fins científicos.

4. 1º ARTIGO: SOBREVIDA POR CÂNCER DE MAMA EM PACIENTES ASSISTIDAS NO MUNICÍPIO DE JUIZ DE FORA, MINAS GERAIS, BRASIL, NA COORTE DIAGNOSTICADA ENTRE 1998 E 2000.

BREAST CANCER SURVIVAL AMONG WOMEN ASSISTED IN THE CITY OF JUIZ DE FORA, MINAS GERAIS, BRAZIL, IN THE COHORT DIAGNOSED BETWEEN 1998 AND 2000.

4.1 Resumo

Este estudo teve como objetivo analisar as taxas de sobrevida de cinco anos e os principais fatores prognósticos em mulheres com câncer invasivo da mama submetidas à cirurgia curativa e que receberam tratamento cirúrgico e/ou terapia complementar em Juiz de Fora, Minas Gerais, com diagnóstico da doença entre 1998 e 2000. Foram avaliados cor da pele, idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, comprometimento de linfonodos, estadiamento, município de residência e variáveis relacionadas ao tratamento. Foram recrutadas 782 pacientes a partir de busca ativa nos arquivos médicos de todos os serviços de saúde que prestam atendimento em oncologia na cidade. O seguimento foi realizado mediante retorno aos registros médicos e complementado por busca no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), contato telefônico e consulta de situação cadastral no Cadastro de Pessoas Físicas (CPF). Foram estimadas as funções de sobrevida através do método de Kaplan-Meier e o modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para avaliação dos fatores prognósticos. A sobrevida específica de cinco anos foi de 80,9%. O tamanho tumoral e o comprometimento de linfonodos axilares foram os fatores prognósticos mais importantes associados de forma independente à sobrevida pela doença na população de estudo, com risco de óbito aumentado para mulheres com tamanho do tumor maior que 2,0cm (HR=1,99, IC95%: 1,27-3,10) e

com metástase para gânglios axilares (HR=3,92, IC95%: 2,49-6,16). Tais achados enfatizam a importância de diagnóstico e tratamento dos casos em estádios mais precoces, estimulando a adoção por parte dos órgãos competentes do setor saúde local de medidas intensivas de orientação e educação voltadas para a prevenção e controle da doença nesta população, bem como de ampliação do rastreamento do câncer de mama, especialmente para o grupo de mulheres considerado como de maior risco.

Palavras-chave: câncer da mama; análise de sobrevivência; prognóstico.

4.2 Abstract

The purpose of this study was to analyze the survival rates and the most important prognostic factors among women with invasive breast cancer diagnosed between 1998 and 2000 who had undergone curative surgery, and received surgical treatment and/or complementary therapy in the city of Juiz de Fora, State of Minas Gerais, Brazil. Variables studied included skin color, age at diagnosis, tumour size, lymph node involvement, disease stage, city of residence, and treatment-related variables. A total of 782 patients were recruited from all local oncology services and followed up through medical records, the Mortality Information System (SIM), contact by phone and the National Identification Number (CPF) investigation. Survival functions were calculated by the Kaplan-Meier method, and multivariate analysis was performed by the Cox proportional hazard model. The 5-year disease-specific survival was 80.9%. Tumour size and lymph node involvement were the main prognostic factors independently associated to disease-specific survival in the study population with death risk increased for women with tumour size above 2.0cm (HR=1.99, IC95%: 1.27-3.10) and positive lymph node metastasis (HR=3.92, IC95%:

2.49-6.16). These results emphasize the necessity for earlier diagnosis and treatment, stimulating the adoption of intensive educational strategies by the local health government for disease control and prevention in this population as well as the increasing of the breast cancer screening, mainly for women considered as of high risk.

Key words: breast cancer; survival analysis; prognosis.

4.3 Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre mulheres em todo o mundo (McPherson *et al.*, 2000), apresentando variações consideráveis na sua ocorrência entre as diferentes regiões geográficas, com maior incidência observada nos países ocidentais e industrializados, em comparação com países dos continentes africano e asiático (Parkin *et al.*, 2001).

Recentemente, o câncer de mama vem se transformando em importante problema de saúde pública na América Latina, tendo sido observado um aumento consistente das taxas de mortalidade pela doença nos últimos quarenta anos (Robles & Galanis, 2002).

No Brasil, trata-se da principal causa de morte por câncer na população feminina (Ministério da Saúde, 2007), com aumento mais expressivo da mortalidade a partir da década de 90, passando de 5,77 em 1979 para 9,74 em 2000, para cada 100 mil mulheres (Ministério da Saúde, 2003).

Estudos têm sugerido um aumento na sobrevida para o câncer de mama em diversos países ao longo dos anos, uma vez que, apesar da taxa de incidência ter aumentado progressivamente, a taxa de mortalidade por esta doença tem permanecido relativamente estável (Nab *et al.*, 1994; Meng *et al.*, 1997; Sant *et al.*, 2006).

A introdução de programas de rastreamento pode explicar parte da redução da mortalidade pela doença observada em vários países (Stockton *et al.*, 1997; Paajanen *et al.*, 2006; Smigal *et al.*, 2006). No entanto, o aumento na sobrevida observado na maioria dos países ocidentais não é facilmente interpretado, podendo estar relacionado à melhoria no tratamento, à terapia mais efetiva em função de um diagnóstico mais precoce, ou, ainda, ao chamado viés de tempo ganho (*lead-time bias*), que acontece quando o rastreamento detecta a doença precocemente, mas o tratamento precoce não altera a sobrevida (Sant *et al.*, 2006).

Vários fatores têm sido estudados com a finalidade de se estabelecer critérios para uma avaliação objetiva do prognóstico das pacientes com câncer de mama. Diferenças na sobrevida são observadas em relação à idade ao diagnóstico, sendo, em geral, o prognóstico mais favorável em mulheres mais velhas (Grosclaude *et al.*, 2001; De Abreu, 2002; Pierga *et al.*, 2004), embora alguns estudos venham apontando controvérsias em relação ao efeito da idade no prognóstico da doença (Pereira, 2001; De Abreu & Koifman, 2002; Eisenberg, 2004).

Fatores étnicos/raciais também interferem no prognóstico da doença. Nos Estados Unidos, tem sido evidenciada pior sobrevida nas mulheres negras e de

outros grupos étnicos, em comparação com as mulheres brancas caucasianas (Newman *et al.*, 2002; Chlebowski *et al.*, 2005; Dignam *et al.*, 2006; Parikh-Patel *et al.*, 2006; Jemal *et al.*, 2007), o que pode resultar de desigualdades no acesso e na qualidade de cuidados à saúde, e/ou de diferenças nas características tumorais dentro de cada estágio.

Disparidades na sobrevida são observadas em relação ao estadiamento no momento do diagnóstico e as características tumorais. Estádios mais precoces se associam à sobrevida e tempo livre de doença mais elevados (Meng *et al.*, 1997; Moreno-de-Miguel *et al.*, 1998; Sant *et al.*, 2003²; Mora-Díaz *et al.*, 2004; Jemal *et al.*, 2007). O tamanho tumoral e a condição dos linfonodos axilares são considerados como os mais importantes indicadores prognósticos para o câncer de mama (De Abreu & Koifman, 2002; Kim *et al.*, 2005), sendo a sobrevida inversamente proporcional ao tamanho inicial do tumor e ao comprometimento ganglionar (McCready *et al.*, 2000; Chaudhry *et al.*, 2001; Grosclaude *et al.*, 2001).

De uma forma geral, avanços e modificações na abordagem terapêutica do câncer de mama estão associados a uma melhora na sobrevida, incluindo desde a introdução da técnica de ressecção dos linfonodos axilares e o aumento na utilização da mastectomia, até o refinamento e ampliação do uso das opções terapêuticas adjuvantes, locais e sistêmicas. (Olivotto *et al.* 1994; Orr, 1999; Panades *et al.*, 2005; Hooning *et al.*, 2006; Joslyn, 2006; Truong *et al.*, 2006).

Diferenças na sobrevida para o câncer de mama têm sido observadas ao longo dos anos e entre vários países (Sant *et al.*, 2003¹; Sant *et al.*, 2004). No Brasil,

estudos epidemiológicos recentes demonstram variações na sobrevida de cinco anos pela doença de 61,0% a 87,7%, que podem estar relacionadas a ano-calendário, região do país, metodologia do estudo e população estudada (Pereira, 2001; De Abreu, 2002; Eisenberg, 2004; Mendonça, Da Silva & Caula, 2004; De Moraes *et al.*, 2006).

Apesar de vários estudos enfatizarem a contribuição de diversos fatores para a sobrevida do câncer de mama feminino, o efeito de alguns destes no prognóstico da patologia permanece, ainda, não completamente compreendido, tais como fatores étnicos/raciais, idade ao diagnóstico, história familiar da doença, estilos de vida e *status* sócio-econômico, entre outros (Meng *et al.*, 1997; McCready *et al.*, 2000; Pereira, 2001; Newman *et al.*, 2002; Russo *et al.*, 2002; Rock & Demark-Wahnefried, 2002; Eisenberg, 2004; Colleoni *et al.*, 2005; Bouchardy, Verkooijen & Fioretta, 2006; Jemal *et al.*, 2007).

Este estudo teve como objetivo avaliar a sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em mulheres diagnosticadas com câncer invasivo da mama entre 1998 e 2000, e assistidas no município de Juiz de Fora, Minas Gerais.

4.4 Material e métodos

População de estudo

Foi constituída por coorte de base hospitalar de mulheres com câncer invasivo da mama diagnosticado durante o período de janeiro de 1998 a dezembro de 2000 e submetidas à cirurgia com intenção curativa (Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2007). Todas as participantes do estudo receberam tratamento cirúrgico

e/ou terapêutica complementar (quimioterapia, ou radioterapia, ou hormonioterapia) em Juiz de Fora, Minas Gerais, cidade de médio porte com população estimada para 2007 de 517.029 habitantes (52,4% do sexo feminino) (Ministério da Saúde, 2007). Tal município apresenta ampla infra-estrutura de assistência em oncologia, destacando-se como referência regional.

Coleta de dados e instrumentos

O recrutamento das pacientes incluídas neste estudo foi efetuado a partir de busca ativa nos arquivos médicos de todos os serviços de saúde que prestam atendimento em oncologia na cidade.

Apenas dois hospitais puderam contribuir com dados do registro hospitalar de câncer na época de início da coleta, dados estes relativos somente aos anos de 2000 e 2001, o que possibilitou a identificação dos casos assistidos nestes serviços e nestes anos. Para o restante, foi necessária análise dos prontuários de todos os pacientes atendidos nos serviços entre os anos de 1997 e 2001, em função da possibilidade de a paciente ter procurado o serviço antes ou depois do estabelecimento do diagnóstico, tendo sido realizada por meio de busca manual em cerca de 7.200 registros.

Para coleta de dados, foi elaborada ficha padronizada. Visando melhorar a qualidade das informações relativas aos laudos anátomo-patológicos e ao estadiamento do tumor, a coleta destes dados foi realizada por especialistas em patologia e oncologia.

O seguimento dos casos teve como data limite 31/12/2005, período que compreendeu cinco anos após a data de diagnóstico da última paciente incluída no estudo. Foi realizado mediante retorno aos registros médicos e complementado por busca no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). O Programa RecLink II foi utilizado para associar os registros do bancos de dados da pesquisa com os bancos do SIM, com base na técnica de relacionamento probabilístico de registros (Camargo Jr & Coeli, 2002), sendo utilizados três campos homólogos presentes em ambas as bases de dados: nome, nome da mãe e data de nascimento.

Para as pacientes não encontradas no seguimento, com vistas apenas à obtenção de informação sobre estado vital, foi tentado, primeiramente, contato telefônico.

Posteriormente, foi efetuada consulta de situação cadastral no Cadastro de Pessoas Físicas (CPF) da Receita Federal para obter informação relativa apenas ao estado vital da paciente na condição de viva. A data da última situação cadastral regular identificada (CPF ativo) foi utilizada como referência para caracterizar a data de último contato da paciente com vida.

Inicialmente, foram identificados 869 casos de câncer de mama feminino assistidos no município e com diagnóstico efetuado no período estabelecido para o estudo. Foram excluídos os casos de carcinoma *in situ* (n=12) e aqueles submetidos à intervenção cirúrgica diagnóstica apenas (n=60), à mastectomia higiênica (n=12) e

a esvaziamento axilar apenas (n=3), totalizando 782 pacientes, que representaram a população de estudo.

Após toda a fase de coleta de dados nos registros médicos, tentativas de busca e exclusões realizadas, restaram apenas 47 casos com seguimento incompleto (cerca de 6,0% da população de estudo).

Variáveis coletadas

Foram consideradas para o estudo as seguintes variáveis: município de residência (Juiz de Fora e outras cidades); idade ao diagnóstico (em anos), categorizada em: 25-39, 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 (Anderson *et al*, 2005; Joslyn, 2006); cor da pele (branca e não branca); tamanho do tumor (em centímetros), sendo 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; Ministério da Saúde, 2004¹) - categorizado em: até 2,0cm e maior que 2,0cm (Mendonça, Da Silva & Caula, 2004); tipo histológico (ductal invasivo, lobular invasivo e outros) (Alvarenga, 1999); estadiamento: I, II, III e IV, de acordo com a Classificação TNM proposta pela União Internacional Contra o Câncer – UICC (Ministério da Saúde, 2004²), sendo considerado, preferencialmente, o estágio clínico-patológico e, na ausência deste, o estágio clínico (Bouchardy, Verkooijen & Fioretta, 2006); comprometimento de linfonodos; tipo de tratamento cirúrgico, categorizado em mastectomia e cirurgia conservadora (Barros *et al.*, 2001; Joslyn, 2006); utilização de radioterapia, de quimioterapia e de hormonioterapia.

Análise dos dados

O início do tempo de sobrevida foi considerado como a data do diagnóstico da doença (data de liberação do laudo cito/histopatológico). Para a análise de sobrevida, foram considerados como falha os óbitos (data do óbito) ocorridos até o final do seguimento do estudo (31/12/2005) em decorrência do câncer de mama, ou em consequência do seu tratamento.

Foram consideradas como censura as mulheres que permaneceram vivas até a data final de seguimento, sendo censuradas nesta data. As pacientes que foram a óbito por causas não relacionadas ao câncer de mama ou a seu tratamento foram censuradas na data do óbito. Os casos confirmados como perda de seguimento foram censurados na data referente ao último acompanhamento registrado no prontuário médico.

Para a análise de sobrevida em cinco anos, o tempo de seguimento considerado foi de até de 60 meses.

As diferenças observadas na distribuição das variáveis do estudo foram avaliadas pelo teste de χ^2 , considerando-se estatisticamente significativas aquelas com p-valor menor que 0,05.

As probabilidades de sobrevida foram calculadas de acordo com o método proposto por *Kaplan-Meier* (Armitage & Berry, 1987), com estimativas de curvas de sobrevida, agrupando-se as pacientes segundo as variáveis selecionadas para o

estudo. O teste de *Log-rank* foi empregado para a comparação das funções de sobrevida para cada variável.

Para a avaliação dos fatores prognósticos, foi 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 prognósticas foi efetuada, inicialmente, segundo significância obtida na comparação das curvas de sobrevida (nível de significância considerado: $p < 0,05$) e a relevância na literatura, sendo consideradas apenas aquelas que poderiam ser mensuradas no momento do diagnóstico como possíveis fatores prognósticos (De Abreu & Koifman, 2002; Cianfrocca & Goldstein, 2004).

A significância dos parâmetros dos modelos reduzidos foi verificada através do teste de razão de verossimilhança e a proporcionalidade dos modelos de Cox foi verificada a partir do teste diagnóstico de resíduos de Schoenfeld (Cleves, Gould & Gutierrez, 2002).

O programa EPI INFO 2002 foi usado para entrada e análise descritiva dos dados e o programa STATA, versão 9.0, foi utilizado para a análise de sobrevida.

A realização do presente estudo foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ).

4.5 Resultados

Das 782 pacientes estudadas, 376 (48,1%) eram residentes em Juiz de Fora, sendo o restante proveniente de cidades vizinhas.

A média de idade ao diagnóstico foi de 56,9 anos, e a mediana foi de 56 anos, variando de 25 a 91 anos, sendo que 85 (10,9%) tinham menos de 40 anos. Apenas 188 (24,0%) mulheres eram não brancas (cor da pele parda ou negra).

No momento do diagnóstico, 479 (61,3%) tinham tumor maior que 2,0cm. Foram evidenciados estádios III ou IV em 272 casos (34,8%) e comprometimento de linfonodos em 382 casos (48,8%), sendo mastectomia o principal tratamento cirúrgico realizado (501 casos – 64,1%). A distribuição das principais variáveis do estudo é apresentada na Tabela 1.

Todas as diferenças observadas na distribuição das variáveis em relação ao óbito por câncer de mama foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$), exceto para idade ao diagnóstico (nas duas categorizações desta variável) e cor da pele.

O tipo histológico predominante foi o ductal invasivo (649 casos – 83,0%), sendo o restante representado por lobular invasivo e outras variantes histológicas, 6,3% e 10,7%, respectivamente. Com relação à terapia complementar, 508 (65,0%) realizaram quimioterapia, 611 (78,1%) foram submetidas a sessões de radioterapia e 500 (63,9%) fizeram uso de tratamento hormonal.

Tabela 1.

Distribuição das pacientes segundo as principais variáveis do estudo.

Variáveis	Casos		Óbitos*	
	N	%	N	%
Município de residência				
Juiz de Fora	376	48,1	81	21,5
Outras cidades	406	51,9	60	14,8
Idade ao diagnóstico				
25 – 39 anos	85	10,9	17	20,0
40 – 49 anos	172	22,0	28	16,3
50 – 69 anos	363	46,4	65	17,9
≥ 70 anos	162	20,7	31	19,1
Idade ao diagnóstico (≈ status menopausal)				
Até 50 anos	276	35,3	46	16,7
> 50 anos	506	64,7	95	18,8
Cor da pele[#]				
Branca	564	72,1	95	16,8
Não branca	188	24,0	40	21,3
Tamanho do tumor[#]				
≤ 2 cm	255	32,6	29	11,4
> 2 cm	479	61,3	105	21,9
Linfonodos comprometidos[#]				
Não	333	42,6	25	7,5
Sim	382	48,8	98	25,7
Estadiamento[#]				
I	130	16,6	12	9,2
II	355	45,4	41	11,5
III	230	29,4	67	29,1
IV	42	5,4	19	45,2
Tratamento cirúrgico[#]				
Mastectomia	501	64,1	101	20,2
Conservadora	281	35,9	40	14,2

*Número e percentual de mulheres que morreram por câncer de mama no período de estudo.

[#]O total (n) de cada variável difere devido à ocorrência de dados ignorados.

Para a análise de sobrevida, foi excluído um caso com tempo de acompanhamento inferior a um mês. O tempo médio de seguimento das pacientes foi de 60,9 meses, com mediana de 65,0 meses (percentis 25%= 52,0 meses e 75%= 76,0 meses).

Ao final do estudo, 209 (26,7%) pacientes morreram, sendo 156 (19,9%) por câncer de mama e o restante por causa não relacionada à doença. Entre os óbitos decorrentes do câncer de mama em cinco anos (n=141), observaram-se maiores percentuais de tumor maior que 2,0cm (74,5%), linfonodos comprometidos (69,5%) e estádios mais avançados da doença (III e IV – 61,0%).

A sobrevida global obtida pela estimativa de Kaplan-Meier foi de 63,1% (IC95%: 53,3-71,4) ao final do período de estudo (cerca de oito anos), enquanto que, em cinco anos, foi de 76,2% (IC95%: 73,0-79,1). Quando considerados apenas os óbitos atribuídos ao câncer de mama, a sobrevida específica foi de 70,6% (IC95%: 59,4-79,2) ao final do período do estudo e de 80,9% (IC95%: 77,9-83,6) em cinco anos (Anexo II).

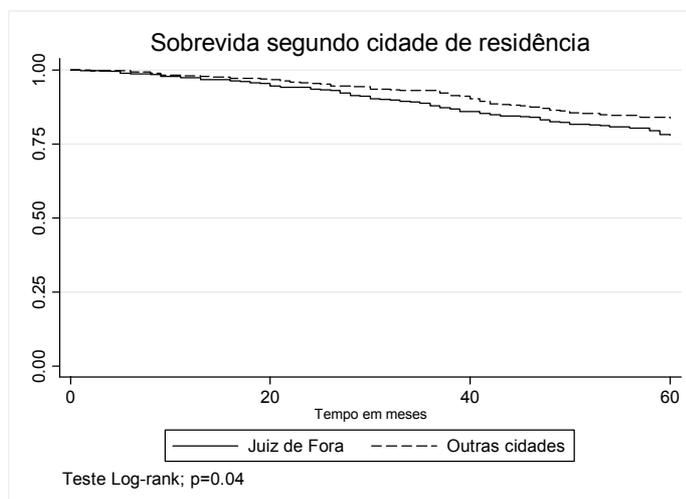
Em relação às funções de sobrevida não ajustadas (Anexo III), observou-se sobrevida inferior nas pacientes residentes no município de Juiz de Fora ($p=0,04$) e também nas pacientes não brancas, embora esta última diferença não fosse significativa ($p=0,1$). A sobrevida apresentou diminuição significativa de acordo com o aumento do tamanho tumoral (até 2,0cm: 88,2%; maior que 2,0cm: 76,5%) e do estágio da doença (I: 90,6%; II: 88,0%; III: 67,0%; IV: 49,8%).

Foi possível observar, ainda, que mulheres sem comprometimento de linfonodos e aquelas submetidas à cirurgia conservadora apresentaram uma melhor sobrevida ($p < 0,05$ para ambas as variáveis). Os casos com tipo histológico tumoral classificado como outras variantes exibiram pior sobrevida ($p = 0,04$), em relação aos casos com tipos ductal infiltrante e lobular infiltrante.

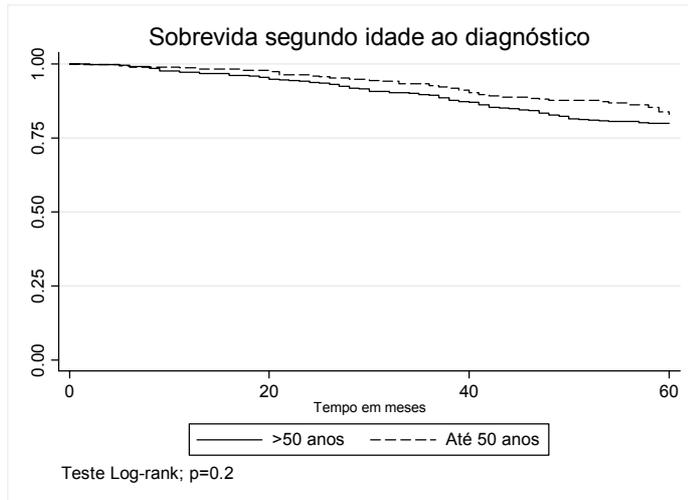
Apresentaram sobrevida significativamente desfavorável as mulheres que fizeram uso de quimioterapia (78,6%) e de radioterapia (79,1%), as quais exibiram percentuais significativamente maiores de metástase ganglionar axilar, em relação àquelas que não utilizaram tais terapias complementares (85,4% e 87,5%, respectivamente). Não foram constatadas diferenças significativas na sobrevida em relação à idade ao diagnóstico (para as duas categorizações consideradas) e utilização de hormonioterapia (dados não apresentados). Na figura 1 [(a), (b), (c), (d), (e) e (f)] são mostradas as curvas de sobrevida estratificadas para as principais variáveis do estudo.

Figura 1. Curvas de sobrevida estratificadas para as principais variáveis do estudo.

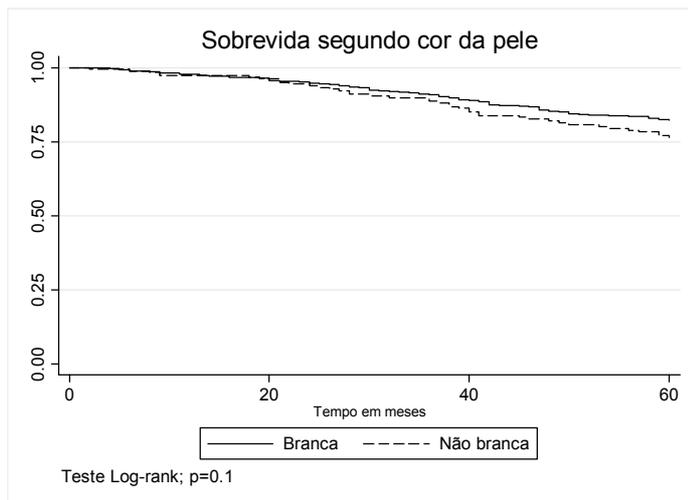
(a)



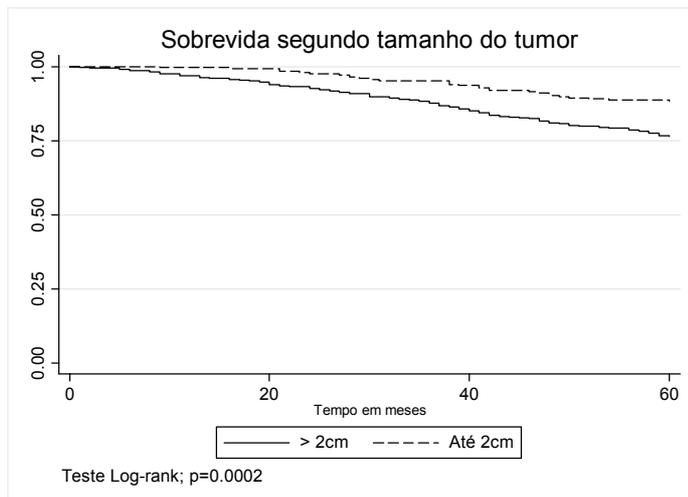
(b)



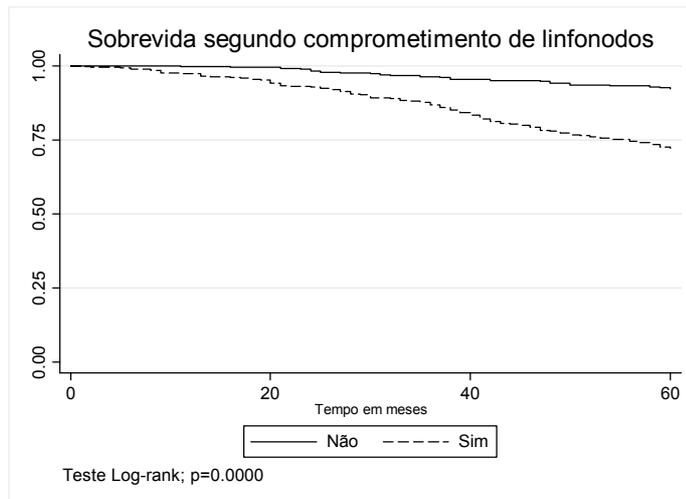
(c)



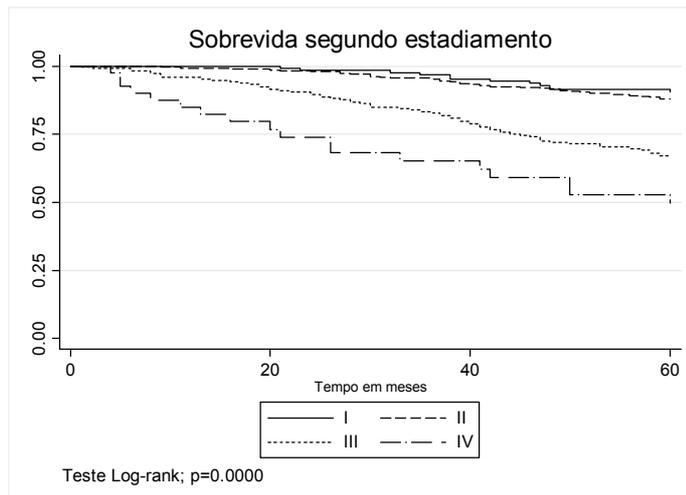
(d)



(e)



(f)



Na análise multivariada, tamanho do tumor e linfonodos comprometidos se apresentaram como importantes fatores prognósticos independentes, com risco de óbito por câncer de mama aumentado em cerca de duas vezes para tamanho tumoral ao diagnóstico maior que 2,0cm (HR=1,99, IC95%: 1,27-3,10; p=0,003) e em cerca de quatro vezes na presença de comprometimento ganglionar axilar (HR=3,92, IC95%: 2,49-6,16; p=0,000). As variáveis selecionadas para o processo de modelagem e os resultados do modelo de riscos proporcionais de Cox são apresentados nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

Tabela 2

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

Variáveis	P-valor*
Significativas (p<0,05) e relevantes	
Tamanho do tumor	0,0002
Linfonodos comprometidos	0,0000
Município de residência	0,04
Relevantes e com significância entre 0,05<p≤0,2[#]	
Cor da pele	0,1
≈ Status menopausal	0,2
Apenas relevante	
Idade ao diagnóstico	0,8

*Teste de Log-rank;

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

Tabela 3

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

Variáveis	HR bruta	IC95%*	HR ajustada**	IC95%*
Tamanho do tumor				
Até 2 cm	1,00		1,00	
> 2 cm	2,16	1,43-3,26	1,99	1,27-3,10
Linfonodos comprometidos				
Não	1,00		1,00	
Sim	4,03	2,59-6,25	3,92	2,49-6,16

*IC95%: intervalo de confiança de 95%.

**Ajustada por idade ao diagnóstico (25-39, 40-49, 50-69 e ≥ 70), cidade de residência e pelas duas variáveis da Tabela.

O modelo final foi ajustado também para idade ao diagnóstico e cidade de residência, sendo observado, após ajuste, diferenças na sobrevida não significativas para a variável idade e ligeiro aumento do efeito protetor de outras cidades em relação ao município de Juiz de Fora (dados não apresentados).

As variáveis analisadas não violaram o princípio de proporcionalidade de riscos, com resultado global do p-valor do teste de resíduos de Schoenfeld igual a 0,91, e não sendo estatisticamente significativo para nenhuma das variáveis inseridas no modelo.

4.6 Discussão e Conclusão

A sobrevida específica de cinco anos dessa coorte de mulheres foi de 80,9% (IC95%: 77,9-83,6). Deve-se enfatizar que o uso da situação cadastral no CPF para o seguimento destas pacientes possibilitou apenas a confirmação do *status* de viva, o que poderia ter determinado super-estimativa da sobrevida, uma vez que os óbitos não teriam sido confirmados nesta última etapa do seguimento. No entanto, a utilização desta metodologia se mostrou apropriada para a população estudada, uma vez que o registro de óbitos apresentava cobertura satisfatória na região e houve, também, verificação desta informação por contato telefônico.

Esse resultado é próximo da sobrevida relativa de cinco anos observada na Europa que foi de 79,0%, sendo menor que a observada nos Estados Unidos (89,0%), ambas estimadas para casos incidentes recrutados entre 1990 e 1992 (Sant *et al.*, 2004).

No contexto do Brasil, a estimativa de sobrevida deste estudo é maior que a estimada em cinco anos para coorte hospitalar do Hospital do Câncer do INCA, composta por mulheres com carcinoma da mama invasivo submetidas à cirurgia curativa e diagnosticadas entre 1995 e 1996, que foi de 75,0% (Mendonça, Da Silva & Caula, 2004).

Eisenberg (2004) identificou sobrevida global de cinco anos semelhante à observada neste estudo (80,0%) em coorte hospitalar de pacientes do sexo feminino com a doença invasiva e sem comprometimento ganglionar axilar, diagnosticadas entre 1992 e 1996 no Rio de Janeiro.

Sobrevida de cinco anos superior (87,7%) foi encontrada em estudo recente realizado com mulheres com câncer de mama de todos os tipos histológicos e de todos os estádios da doença, atendidas em hospital de referência do Rio Grande do Sul no período de 1980 a 2000 (De Moraes *et al.*, 2006).

Outro estudo de base hospitalar conduzido em Belém evidenciou sobrevida global de cinco anos bem inferior (61,0%), incluindo dados de todos os casos com diversas fases de estadiamento, e não apenas os casos cirúrgicos (Pereira, 2001).

De Abreu (2002) observou sobrevida relativa de cinco anos em coorte de base populacional de Goiânia (período 1988-1990) de 64,0%, tendo sido analisados todos os casos incidentes da doença no período.

As comparações entre a sobrevida de cinco anos para o câncer de mama obtida nesta pesquisa e as estimativas de sobrevida que foram fornecidas pelos estudos considerados devem levar em conta o tipo de população estudada, as diferenças metodológicas (critérios de elegibilidade e análise dos dados) e o período de recrutamento dos casos para explicar parte das diferenças observadas na sobrevida entre as regiões avaliadas.

O tamanho tumoral e o comprometimento de linfonodos axilares foram importantes fatores prognósticos associados de forma independente à sobrevida por câncer de mama na população de estudo, observando-se risco de óbito em cinco anos aumentado na presença de tamanho do tumor maior que 2,0cm no momento do diagnóstico (HR=1,99, IC95%: 1,27-3,10; p=0,003) e de comprometimento ganglionar axilar (HR=3,92, IC95%: 2,49-6,16; p=0,000), e sendo tais achados condizentes com a literatura especializada (McCready *et al.*, 2000; Chaudhry *et al.*, 2001; Grosclaude *et al.*, 2001; De Abreu & Koifman, 2002; Kim *et al.*, 2005).

Estudos têm demonstrado a existência de associação entre fatores étnicos/raciais e a sobrevida pela doença, sendo a raça negra, em geral, considerada como fator de pior prognóstico (Newman *et al.*, 2002; Chlebowski *et al.*, 2005; Dignam *et al.*, 2006; Jemal *et al.*, 2007), o que pode, em parte, estar relacionado ao nível sócio-econômico. Nesta pesquisa, embora tenha sido observada sobrevida inferior nas pacientes não brancas, em relação às brancas, apesar de não significativa (p=0,1), a cor da pele não permaneceu no modelo final, pois sua inserção não fez diferença, provavelmente em função da dificuldade de sua caracterização precisa em nosso país devido à intensa miscigenação da população brasileira, além do fato de ter sido dado obtido a partir de percepção individual de avaliadores dos serviços de saúde incluídos neste estudo. Cabe comentar que foi observado um percentual maior de tumor acima de 2,0cm nas mulheres não brancas (78,1%), em comparação com as brancas (57,8%) (Teste de χ^2 - p=0,009), o que pode estar associado a desigualdades no acesso aos serviços de saúde.

É consenso que estágio avançado da doença se encontra associado a uma pior sobrevida por câncer de mama (Meng *et al.*, 1997; Moreno-de-Miguel *et al.*, 1998; Sant *et al.*, 2003²; Mora-Díaz *et al.*, 2004; Jemal *et al.*, 2007) e, nesta pesquisa, foi evidenciada uma redução progressiva na sobrevida de acordo com o aumento do estágio da doença (I: 90,6%; II: 88,0%; III: 67,0%; IV: 49,8%; teste de Log-rank: $p < 0,005$). No entanto, o estadiamento não foi considerado na análise multivariada, uma vez que a presença de casos com estágio IV neste estudo sugere que a metástase à distância foi detectada após a intervenção cirúrgica, fato que, se conhecido previamente, poderia ter alterado a indicação da cirurgia curativa realizada, critério de elegibilidade para este estudo. Além disso, para os casos com estadiamento clínico obtido a partir de relato no prontuário (sem laudo de exame anátomo-patológico ou laudo incompleto, ou casos com laudo e submetidos à terapia neoadjuvante), não foi possível validar sua informação (n=128 casos - 16,9%).

Embora tenha sido identificada uma pior sobrevida em mulheres com tipo histológico do tumor classificado como outras variantes ($p=0,04$), em relação àquelas com tipos ductal infiltrante e lobular infiltrante, a informação desta primeira categoria foi prejudicada por incluir diversos tipos histológicos com prognósticos extremos, tais como carcinomas inflamatório, pouco diferenciado, tubular e medular, que não poderiam ser analisados separadamente, em função da pequena casuística apresentada por cada um. Assim sendo, esta variável não foi considerada no modelo de Cox. Deve-se ressaltar, ainda, que a pior sobrevida é frequentemente observada nas pacientes com carcinoma ductal infiltrante, em relação àquelas com

tipos menos freqüentes de carcinoma invasivo de mama (De Abreu & Koifman, 2002).

No tocante à idade ao diagnóstico, não se observou diferença significativa na sobrevida, sendo tal variável mantida no modelo final em função de sua relevância, bem como das controvérsias apontadas na literatura a respeito do seu efeito no prognóstico da doença (Pereira, 2001; De Abreu & Koifman, 2002; Eisenberg, 2004).

Ao se analisar a variável município de residência, verificou-se o efeito protetor significativo da categoria outras cidades no risco de óbito pela doença, o que pode ser explicado, em parte, pelo maior percentual de pacientes com seguimento incompleto nestas cidades (13,4%), em comparação com o município de Juiz de Fora (1,9%) (Teste de χ^2 - $p < 0,005$). Tal fato pode ter comprometido a determinação da real sobrevida para estes municípios. Deve-se levar em consideração, ainda, que os casos provenientes de outras cidades poderiam representar aquelas mulheres com melhor condição sócio-econômica, em relação a sua população de origem, e, portanto, com maior possibilidade de acesso à terapêutica em centro de referência da região, o que não foi objeto de investigação deste estudo.

Os resultados encontrados sugerem que os fatores mais importantes associados a um melhor prognóstico nesta população seriam o tamanho tumoral menor que 2,0cm e a ausência de metástase ganglionar, enfatizando a necessidade de diagnóstico e tratamento dos casos em estádios mais precoces, aumentando a chance de se encontrar tumores menores e se evitar que a doença atinja os linfonodos axilares. Faz-se necessário, entretanto, a implementação de estudos que

possam investigar o efeito de outros fatores prognósticos com a finalidade de nortear o estabelecimento de condutas eficazes para o câncer de mama nesta região.

Esta pesquisa ressaltou a importância de se trabalhar com as informações disponíveis nos serviços de saúde responsáveis pelo atendimento ao paciente com câncer no Brasil, o que, além de ter possibilitado a caracterização do perfil e da sobrevida das pacientes assistidas, deixou claro a necessidade de adoção por parte dos órgãos competentes do setor saúde local de medidas intensivas de orientação e educação voltadas para a prevenção e controle da doença nesta população, bem como de ampliação do rastreamento do câncer de mama, especialmente para o grupo de mulheres considerado como de maior risco.

4.7 Referências bibliográficas

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

Anderson Wf, Jatoi I, Devesa Ss. 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.

Armitage P, Berry G. Survival Analysis, In: Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 2nd Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987.

Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH, Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH et al. *Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama – Projeto Diretrizes*. 2001. http://www.projetodiretrizes.org.br/novas_diretrizes_sociedades.php (acessado em 15/Fev/2007).

Bouchardy C, Verkooijen HM, Fioretta G. Social class is an important and independent prognostic factor of breast cancer mortality. *Int J Cancer* 2006 Sep 1;119(5):1145-51.

Camargo Jr KR, Coeli CM. *RECLINK II: Guia do usuário*. Rio de Janeiro: 2000. 91p.

Chaudhry R, Goel V, Sawka C. Breast cancer survival by teaching status of the initial treating hospital. *Can Med Assoc J* 2001; 164(2):183-88.

Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D et al. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16; 97(6):439-48.

Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9(6):606-16.

Cleves MA, Gould WW, Gutierrez RG. *An Introduction to Survival Analysis using Stata*. Texas: Stata Press Corporation; 2002.

Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Princípios de cirurgia oncológica. http://www.cbc.org.br/autoavaliacao_cir_oncologica/06_principios_cirurgia_oncologica.htm (acessado em 14/Fev/2007).

Colleoni M, Zahrieh D, Gelber RD, Holmberg SB, Mattsson JE, Rudenstam CM *et al.* Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience. *J Clin Oncol* 2005 Mar 1; 23(7):1390-400.

De Abreu E. *Câncer de mama feminina em Goiânia: análise da sobrevida em 10 anos na coorte diagnosticada entre 1988-90* [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2002.154p.

De Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48(1):113-31.

De Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, de Medeiros LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica* 2006 Oct; 22(10):2219-28.

Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Raich P, Anderson SJ, Somkin C *et al.* Effects of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Jun; 97(3):245-54. Epub 2005 Dec 6.

Eisenberg ALA. *Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares: coorte hospitalar, 1992-1996* [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2004. 154p.

Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, Tretarre B, Arveux P, Leseq'h JM et al. Survival of women with breast cancer in france: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001 Nov; 70(2):137-43.

Hooning MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: A 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Mar 15; 64(4):1081-91. Epub 2006 Jan 30.

Hosmer DM, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons, 1989.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007 Jan-Feb; 57(1):43-66.

Joslyn SA. Ductal carcinoma in situ: trends in geographic, temporal, and demographic patterns of care and survival. *Breast J* 2006 Jan-Feb;12(1):20-7.

Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005 Mar; 35(3):126-33.

Kleinbaum DG. *Survival analysis: a self-learning text*. New York: Springer; 1995.

McCready DR, Chapman JA, Hanna WM, Kahn HJ, Murray D, Fish EB et al. Factors affecting distant disease-free survival for primary invasive breast cancer: use of a log-normal survival model. *Ann Surg Oncol* 2000 Jul; 7(6):416-26.

McPherson K, Steel CM, Dixon J M. ABC of breast diseases. Breast cancer - epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ* 2000; 321(7261):624-8.

Mendonca GAS, Da 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* 2004; 20(5):1232-9.

Meng L, Maskarinec G, Wilkens L. Ethnic differences and factors related to breast cancer survival in Hawaii. *Int J Epidemiol* 1997; 26(6):1151-8.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2003. 94p.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Controle do câncer de mama – Documento de Consenso*. Rio de Janeiro: INCA; 2004. 37p.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *TNM: Classificação de tumores malignos*. Org: União Internacional Contra o Câncer. 6ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004. 254p.

Ministério da Saúde. *Informações de saúde – Mortalidade geral/População Residente*. <http://www.datasus.gov.br> (acessado em 06/Jan/2007).

Mora-Díaz I, Sánchez-Redonet E. Estado actual de las pacientes con cáncer de mama em estágio I y II. *Rev Cuba Obstet Ginecol* 2004; 30(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2004000100009&script=sci_arttext (acessado em 03/Fev/2007).

Moreno-de-Miguel LF, Pérez-Braojo I, Sánchez-Varela I, Rodríguez-Díaz R. Cirugía conservadora más radioterapia en el cáncer temprano de mama en el INOR. *Rev Cuba Oncol* 1998; 14(3):143-8.

Nab HW, Hop WC, Crommelin MA, Kluck HM, van der Heijden LH, Coebergh JW. Changes in long term prognosis for breast cancer in a Dutch cancer registry. *BMJ* 1994 Jul 9; 309(6947):83-6.

Newman LA, Bunner S, Carolin K, Bouwman D, Kosir MA, White M, Schwartz A. Ethnicity related differences in the survival of young breast carcinoma patients. *Cancer* 2002 Jul 1; 95(1):21-7.

Olivotto IA, Bajdik CD, Plenderleith IH, Coppin CM, Gelmon KA, Jackson SM et al. Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer. *N Engl J Med* 1994 Mar 24; 330(12):805-10.

Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – a bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(1):109-16.

Paajanen H. Increasing use of mammography improves the outcome of breast cancer in Finland. *Breast J* 2006 Jan-Feb;12(1):88-90.

Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol* 2005 Mar 20;23(9):1941-50.

Parikh-Patel A, Mills PK, Jain RV. Breast cancer survival among South Asian women in California (United States). *Cancer Causes Control* 2006 Apr; 17(3):267-72.

Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37(suppl, 8): S4-S66.

Pereira WMM. *Mortalidade e sobrevida por câncer de mama, no estado Pará*. [Dissertação de Mestrado]. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Universidade Federal do Pará; 2001. 102 p.

Pierga JY, Girre V, Laurence V, Asselain B, Dieras V, Jouve M et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast* 2004 Oct; 13(5):369-75.

Receita Federal. Ministério da Fazenda. *Comprovante de inscrição e de situação cadastral no CPF*. <http://www.receita.fazenda.gov.br/> (acessado em 06/Jan/2007).

Robles SC, Galanis E. Breast cancer in Latin America and Caribbean. *Rev Panam Salud Publica* 2002; 11(3):178-85.

Rock CL, Demark-Wahnefried W. Can lifestyle modification increase survival in women diagnosed with breast cancer? *J Nutr* 2002 Nov; 132(11 Suppl):3504S-3507S.

Russo A, Herd-Smith A, Gestri D, Bianchi S, Vezzosi V, Rosselli Del Turco M et al. Does family history influence survival in breast cancer cases? *Int J Cancer* 2002 May 20; 99(3):427-30.

Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14(Suppl 5):v61-118.

Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW; EURO CARE Working Group. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003 Sep 1; 106(3):416-22.

Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer* 2004 Feb 15; 100(4):715-722.

Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer* 2006 Nov 15; 119(10):2417-22.

Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006 May-Jun; 56(3):168-83.

Stockton D, Davies T, Day N, McCann J. Retrospective study of reasons for improved survival in patients with breast cancer in east Anglia: earlier diagnosis or better treatment. *BMJ* 1997 Feb 15; 314(7079):472-5.

Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, Speers CH, Olivotto IA. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006 Jun; 191(6):749-55.

5. ARTIGO 2 – SOBREVIDA POR CÂNCER DE MAMA SEGUNDO VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS SERVIÇOS DE SAÚDE EM REGIÃO DO SUDESTE BRASILEIRO.

BREAST CANCER SURVIVAL ACCORDING TO HEALTH SERVICE-RELATED VARIABLES IN THE BRAZILIAN SOUTHEASTERN REGION.

5.1 Resumo

Com o objetivo de avaliar a relação entre a sobrevida por câncer de mama e características relativas aos serviços de saúde, foram analisadas 782 mulheres com a doença invasiva e submetidas à cirurgia curativa, que realizaram tratamento cirúrgico e/ou terapia complementar no município de Juiz de Fora, Minas Gerais, com diagnóstico da doença entre 1998 e 2000. Foram analisadas as seguintes variáveis relativas aos serviços de saúde: natureza do serviço (público ou privado), plano privado de saúde, tempo de espera entre diagnóstico e primeira intervenção terapêutica, e número de linfonodos isolados. O recrutamento dos casos foi a partir de busca ativa nos arquivos médicos de todos os serviços de saúde que prestam atendimento em oncologia na cidade. O seguimento foi realizado por meio de retorno aos registros médicos e complementado por busca no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), contato telefônico e consulta de situação cadastral no Cadastro de Pessoas Físicas (CPF). Por meio do método de Kaplan-Meier, foram calculadas as funções de sobrevida, e a avaliação dos fatores prognósticos foi realizada através do modelo de riscos proporcionais de Cox. A sobrevida específica de cinco anos foi de 80,9%, sendo observada pior sobrevida para as mulheres assistidas no serviço público, embora com significância limítrofe ($p=0,05$), e para aquelas que não tinham plano privado de saúde, apesar de não

significativa ($p=0,1$). As funções de sobrevida não ajustadas e estratificadas por natureza do serviço de saúde exibiram sobrevida mais desfavorável para as mulheres não brancas e para os casos com nenhum ou menos de 10 linfonodos isolados somente no serviço público, embora com significâncias estatísticas marginais ($p=0,09$ e $p=0,07$, respectivamente). Na análise multivariada, o maior risco de óbito nas mulheres que fizeram uso de hormonioterapia foi observado apenas para os casos assistidos no serviço público (HR=1,56; IC95%: 1,01-2,41), independentemente do tamanho tumoral e do *status* ganglionar axilar. Tais achados sugerem desigualdades sociais e disparidades na prevenção primária e secundária da doença na região estudada, com desvantagem para o serviço público de saúde, enfatizando a necessidade de mudanças no Sistema Único de Saúde (SUS) para possibilitar maior equidade de acesso à informação, ao diagnóstico e à abordagem terapêutica do câncer de mama em nosso país.

Palavras-Chave: câncer da mama; análise de sobrevida; prognóstico; cobertura de serviços de saúde; saúde pública.

5.2 Abstract

To determine the correlations between breast cancer survival and health service-related variables we analysed 782 women with invasive disease diagnosed between 1998 and 2000 who had undergone curative surgery, and received surgical treatment and/or complementary therapy in the city of Juiz de Fora, State of Minas Gerais, Brazil. The health service-related variables evaluated were: health service nature (public or private), private health coverage, time interval between diagnosis and first treatment, and number of nodes examined. The cases were recruited from all local oncology services and followed up through medical records, the Mortality

Information System (SIM), contact by phone and the National Identification Number (CPF) investigation. We used the Kaplan-Meier method to calculate survival functions, and the Cox proportional hazard model to analyse the prognostic factors. The 5-year disease-specific survival was 80.9%. A worst survival was observed among women assisted in public health services in spite of bordering significance ($p=0.05$), and among women without private health coverage, despite not significant ($p=0.1$). Non-adjusted survival functions stratified by the health service nature identified a lower survival among non-white women and among cases with no nodes, or less than 10 nodes examined, both just in public service in spite of marginal significance ($p=0.09$ and $p=0.07$, respectively). In multivariate analysis the higher death risk observed among women who did not undergo hormonal therapy was detected only in cases assisted in the public service (HR=1.56; IC95%: 1.01-2.41) independently on tumour size and axillary node status. These results suggest social disparities and inequalities in primary and secondary disease prevention in the studied region emphasizing the necessity of change in the Public Brazilian Health System (SUS) to provide equality of access to information, diagnosis, and treatment in relation to breast cancer in our country.

Key words: breast cancer; survival analysis; prognosis; health services coverage; public health.

5.3 Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais freqüente entre mulheres no mundo (Parkin *et al.*, 2001). No Brasil, trata-se da principal causa de morte por câncer na população feminina (Ministério da Saúde, 2007), sendo responsável pela

sétima causa isolada de morte entre as mais importantes nas mulheres no país (Ministério da Saúde, 2006).

Na literatura especializada, diversos fatores têm sido associados ao prognóstico das pacientes com câncer de mama, possibilitando o estabelecimento de critérios para abordagem terapêutica dos casos. Entre estes fatores, destacam-se o estadiamento ao diagnóstico (Sant *et al.*, 2003; Jemal *et al.*, 2007), o tamanho do tumor e a condição dos gânglios axilares (Chaudhry *et al.*, 2001; Grosclaude *et al.*, 2001; Pereira, 2001; De Abreu & Koifman, 2002; Mendonça, Da Silva & Caula, 2004; Kim *et al.*, 2005), além de características individuais como idade ao diagnóstico (Pereira, 2001; De Abreu & Koifman, 2002; Pierga *et al.*, 2004) e raça (Dignam *et al.*, 2006; Jemal *et al.*, 2007). Embora avanços e modificações na abordagem terapêutica se encontrem associados a uma melhoria na sobrevida (Panades *et al.*, 2005; Hooning *et al.*, 2006; Joslyn, 2006; Truong *et al.*, 2006), atrasos no início da terapia podem comprometer o desfecho da doença (Hebert-Croteau *et al.*, 2004; Lohrisch *et al.*, 2006)

Características dos serviços de saúde também podem influenciar a sobrevida por câncer de mama, como o quantitativo de pacientes tratadas com quimioterapia em determinado período, o tipo de estrutura (Centro de Alta Complexidade em Oncologia – CACON *versus* unidades isoladas) e a natureza da estrutura (pública, privada ou filantrópica). Foi observado, em unidades de saúde credenciadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Rio de Janeiro, risco de morte pela doença aumentado em mulheres atendidas em unidades com volume considerado pequeno

e médio, e naquelas atendidas em unidades isoladas, sem plano de saúde (Brito, 2004).

Mulheres com câncer de mama e que não possuem seguro de saúde privado são diagnosticadas mais tardiamente e morrem mais precocemente, em comparação com mulheres com a doença que possuem tal seguro. Razões potenciais para tais disparidades incluem fatores que se relacionam ao diagnóstico tardio e à qualidade do tratamento (Ayanian *et al.*, 1993; Roetzheim *et al.*, 2000).

O número de linfonodos ressecados pode estar associado à sobrevida por câncer de mama, se caracterizando como um bom marcador de investigação diagnóstica, uma vez que pode facilitar a detecção da doença micrometastática com maior probabilidade, o que se reflete na indicação de terapia adjuvante (De Moraes *et al.*, 2006). Diferenças na sobrevida pela doença foram observadas em regiões que apresentavam homogeneidade de atenção à saúde com relação aos protocolos clínicos de abordagem em oncologia, sendo a pior sobrevida relacionada a baixos marcadores de investigação diagnóstica (avaliação do *status* de proliferação tumoral e de receptor hormonal, e número de gânglios isolados), o que pode significar diagnóstico tardio ou caracterização inadequada do tumor, com perda da oportunidade de tratamento (Eaker *et al.*, 2005).

Fatores relacionados ao cuidado de saúde, como acesso aos serviços de saúde, programas de rastreamento e disponibilidade de meios diagnósticos e de tratamento, podem influenciar o prognóstico das doenças, resultando em variações na sobrevida, que pode aumentar ou diminuir, de acordo com a eficácia destas

intervenções. Entretanto, 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).

Este estudo teve como objetivo avaliar a relação entre características dos serviços de saúde e a sobrevida de cinco anos para o câncer invasivo da mama em mulheres diagnosticadas entre 1998 e 2000, e assistidas no município de Juiz de Fora, Minas Gerais.

5.4 Material e métodos

População de estudo

Foi constituída por coorte de base hospitalar de mulheres com câncer invasivo de mama diagnosticado durante o período de janeiro de 1998 a dezembro de 2000 e submetidas à cirurgia com intenção curativa (Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2007). Todas as participantes do estudo foram tratadas (tratamento cirúrgico e/ou terapêutica adjuvante: quimioterapia, e/ou radioterapia, e/ou hormonioterapia) em Juiz de Fora, Minas Gerais, cidade de médio porte com população estimada para 2007 de 517.029 habitantes (52,4% do sexo feminino) (Ministério da Saúde, 2007).

Tal município apresenta ampla infra-estrutura de assistência em oncologia, dispondo de serviços especializados, tanto no setor público, quanto no setor privado, e destacando-se como referência regional. Esta rede de assistência oncológica está representada por duas clínicas privadas e quatro hospitais, sendo um hospital filantrópico e três hospitais privados. O hospital filantrópico e dois hospitais privados

estão conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS), sendo estes habilitados como Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON).

Coleta de dados e instrumentos

O recrutamento das pacientes incluídas neste estudo foi efetuado a partir de busca ativa nos arquivos médicos de todos os serviços de saúde que prestam atendimento em oncologia na cidade. Para coleta de dados, foi elaborada ficha padronizada.

Visando melhorar a qualidade das informações relativas aos laudos anátomo-patológicos, a coleta destes dados foi realizada por especialistas em patologia.

O seguimento dos casos teve como data limite 31/12/2005, período que compreendeu cinco anos após a data de diagnóstico da última paciente incluída no estudo. Foi realizado mediante retorno aos registros médicos e complementado por busca no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Para as pacientes não encontradas no seguimento, com vistas apenas à obtenção de informação sobre estado vital, foi tentado, primeiramente, contato telefônico. Posteriormente, foi efetuada consulta de situação cadastral no Cadastro de Pessoas Físicas (CPF) para obter informação relativa apenas a estado vital da paciente na condição de viva, sendo a data da última situação cadastral regular identificada (CPF ativo) utilizada como referência para caracterizar a data de último contato da paciente com vida.

Inicialmente, foram identificados 869 casos de câncer de mama feminino assistidos no município e com diagnóstico efetuado no período estabelecido para o estudo. Foram excluídos os casos de carcinoma *in situ* (n=12) e aqueles submetidos à intervenção cirúrgica diagnóstica apenas (n=60), à mastectomia higiênica (n=12) e a esvaziamento axilar apenas (n=3), totalizando 782 pacientes, que representaram a população de estudo.

Após toda a fase de coleta de dados nos registros médicos, tentativas de busca e exclusões realizadas, restaram apenas 47 casos com seguimento incompleto (cerca de 6,0% da população de estudo).

Variáveis coletadas

Foram consideradas para este estudo as seguintes variáveis: município de residência (Juiz de Fora e outras cidades); idade ao diagnóstico (em anos), categorizada em: 25-39, 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 (Joslyn, 2006); cor da pele (branca e não branca); tamanho do tumor (em centímetros), sendo 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; Ministério da Saúde, 2004) - categorizado em: até 2,0cm e maior que 2,0cm (Mendonça, Da Silva & Caula, 2004); comprometimento de linfonodos.

As variáveis relacionadas aos serviços de saúde foram: natureza do serviço de oncologia: público (conveniado com o SUS) ou privado; plano privado de saúde;

intervalo de tempo (em semanas) entre o diagnóstico e a primeira intervenção terapêutica (cirurgia curativa ou terapia complementar), categorizado em: menor que quatro, entre quatro e 12, e maior que 12 semanas (Hebert-Croteau *et al.*, 2004; Lohrisch *et al.*, 2006); número de linfonodos examinados (marcador de investigação diagnóstica) categorizado em 1-9, ≥ 10 e não isolados (Fisch *et al.*, 2005); utilização de radioterapia, de quimioterapia e de hormonioterapia.

Análise dos dados

Para a análise de sobrevida, a data do diagnóstico da doença (data de liberação do laudo cito/histopatológico) foi considerada como o início do tempo de sobrevida e os óbitos (data do óbito) ocorridos até o final do seguimento do estudo (31/12/2005), em decorrência do câncer de mama, ou em consequência do tratamento, foram considerados como falha.

As mulheres que permaneceram vivas até a data final de seguimento foram censuradas nesta data, assim como os casos confirmados como perda de seguimento, cuja data referente ao último acompanhamento registrado no prontuário médico foi considerada para a censura. As pacientes que foram a óbito por causas não relacionadas ao câncer de mama ou a seu tratamento foram censuradas na data do óbito.

Para a análise de sobrevida em cinco anos, o tempo de seguimento considerado foi de até de 60 meses.

As diferenças observadas na distribuição das variáveis do estudo foram avaliadas pelo teste de χ^2 e, quando necessário, pelo teste exato de *Fisher*, considerando-se estatisticamente significativas aquelas com p-valor menor que 0,05.

Foram calculadas as probabilidades de sobrevida através do método proposto por *Kaplan-Meier* (Armitage & Berry, 1987), com estimativas de curvas de sobrevida, sendo as pacientes agrupadas segundo as variáveis selecionadas para o estudo. O teste de *Log-rank* foi empregado para a comparação das funções de sobrevida para cada variável.

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

Verificou-se a significância dos parâmetros dos modelos reduzidos por meio do teste de razão de verossimilhança e testou-se a proporcionalidade dos modelos de Cox através do teste diagnóstico de resíduos de Schoenfeld (Cleves, Gould & Gutierrez, 2002).

O programa EPI INFO 2002 foi usado para entrada e análise descritiva dos dados e o programa STATA, versão 9.0, foi utilizado para a análise de sobrevida.

A realização do presente estudo foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ).

5.5 Resultados

Entre as pacientes analisadas, 376 (48,1%) eram residentes em Juiz de Fora, sendo o restante proveniente de cidades vizinhas. A média de idade ao diagnóstico foi de 56,9 anos, com mediana de 56 anos (percentis: 25%: 46,0 anos e 75%: 68,0 anos). A cor da pele branca foi observada em 564 casos (72,1%).

Com relação às características relativas aos serviços de saúde, 539 mulheres (68,9%) foram assistidas em serviços de saúde de natureza pública e 465 (59,5%) não possuíam plano privado de saúde. Observou-se ainda que, entre aquelas que tinham plano privado de saúde, 116 (37,7%) utilizavam o serviço público. A maioria dos casos apresentou intervalo de tempo entre diagnóstico e primeira intervenção terapêutica de até 12 semanas (741 casos - 94,8%).

Foram isolados pelo menos 10 linfonodos em 608 casos (77,8%), sendo que em 66 (8,4%) não foi realizada ressecção ganglionar. Com relação à terapia complementar, 508 (65,0%) realizaram quimioterapia, 611 (78,1%) foram submetidas a sessões de radioterapia e 500 (63,9%) fizeram uso de tratamento hormonal. A Tabela 1 apresenta a distribuição das pacientes para cada variável do estudo, estratificada por natureza do serviço de saúde (público *versus* privado).

Tabela 1

Distribuição das pacientes para cada variável do estudo, segundo natureza do serviço de saúde.

Variáveis	Público		Privado	
	Casos N(%)	Óbitos* N(%)	Casos N(%)	Óbitos* N(%)
Idade ao diagnóstico				
25 - 39 anos	55(10,2)	13(26,3)	30(12,3)	4(13,3)
40 - 49 anos	124(23,0)	24(19,4)	48(19,8)	4(8,3)
50 - 69 anos	253(46,9)	47(18,6)	110(45,3)	18(16,4)
≥ 70 anos	107(19,9)	22(20,6)	55(22,6)	9(16,4)
Idade ao diagnóstico (≈ status menopausal)				
Até 50 anos	193(35,8)	38(19,7)	83(34,2)	8(9,6)
> 50 anos	346(64,2)	68(19,7)	160(65,8)	27(16,9)
Cor da pele[#]				
Branca	364(67,5)	65(17,9)	200(82,3)	30(15,0)
Não branca	156(28,9)	37(23,7)	32(13,2)	3(9,4)
Tamanho do tumor[#]				
≤ 2 cm	152(28,2)	22(14,5)	103(42,4)	7(6,8)
> 2 cm	353(65,5)	79(22,4)	126(51,9)	26(20,6)
Linfonodos comprometidos[#]				
Não	212(39,3)	18(8,5)	122(50,2)	7(5,7)
Sim	274(50,8)	73(26,6)	108(44,4)	25(23,1)
Tempo entre diagnóstico e 1ª intervenção terapêutica				
< 4 semanas	386(71,6)	75(19,4)	210(86,4)	29(13,8)
4 a 12 semanas	116(21,5)	24(20,7)	29(11,9)	5(17,2)
> 12 semanas	37(6,9)	7(18,9)	4(1,6)	1(25,0)
Número de linfonodos isolados[#]				
≥ 10	409(75,9)	74(18,1)	199(81,9)	28(14,1)
1-9	58(10,8)	14(24,1)	26(10,7)	3(11,5)
Não isolados	53(9,8)	15(28,3)	13(5,3)	3(23,1)
Uso de Quimioterapia – Sim				
– Não	187(34,7)	30(16,0)	87(35,8)	8(9,2)
Uso de Radioterapia – Sim				
– Não	103(19,1)	18(17,5)	68(28,0)	3(4,4)
Uso de Hormonioterapia – Sim				
– Não	197(36,5)	44(22,3)	85(35,0)	8(9,4)

*Número e percentual de mulheres que morreram por câncer de mama no período de estudo;

[#]O total (n) de cada variável difere devido à ocorrência de dados ignorados.

As diferenças observadas na distribuição das pacientes para cada variável analisada e segundo a natureza do serviço de saúde foram significativas ($p < 0,05$) apenas para cor da pele, tamanho tumoral, linfonodos comprometidos, tempo entre diagnóstico e primeira intervenção, e uso de radioterapia, observando-se significância marginal ($p = 0,1$) para número de linfonodos ressecados. Quando considerados os óbitos por câncer de mama, no entanto, tais diferenças se mantiveram estatisticamente significativas apenas para a cor da pele, sendo identificado, ainda, significância limítrofe para uso de hormonioterapia ($p = 0,05$).

Para a análise de sobrevida, foi excluído um caso com tempo de acompanhamento inferior a um mês. O tempo mediano de seguimento das pacientes foi de 65,0 meses (percentis 25% = 52,0 meses e 75% = 76,0 meses), sendo de 66,0 meses no serviço privado (percentis 25% = 60,0 meses e 75% = 78,0 meses) e de 64,0 meses no serviço público (percentis 25% = 48,0 meses e 75% = 75,0 meses).

Ao final do estudo, 209 (26,7%) pacientes morreram, sendo 156 (19,9%) por câncer de mama e o restante por causa não relacionada à doença. Entre os óbitos decorrentes do câncer de mama em cinco anos ($n = 141$), observaram-se maiores percentuais de tumor maior que 2,0cm (74,5%) e de linfonodos comprometidos (69,5%).

A sobrevida específica obtida pela estimativa de Kaplan-Meier foi de 70,6% (IC95%: 59,4-79,2) ao final do período do estudo (cerca de oito anos) e de 80,9% (IC95%: 77,9-83,6) em cinco anos, apresentando diminuição significativa de acordo com o aumento do tamanho tumoral (até 2,0cm: 88,2% e maior que 2,0cm: 76,5%).

Foi observada melhor sobrevida para as mulheres assistidas nos serviços de saúde de natureza privada (84,9%), em relação às aquelas atendidas no serviço público (79,0%), apesar de exibir significância limítrofe ($p=0,05$). As mulheres que tinham plano privado de saúde também apresentaram sobrevida mais favorável, em comparação com as que não tinham (83,2% e 78,9%, respectivamente), embora tal diferença não fosse significativa ($p=0,1$) (Anexo IV).

No que se refere às funções de sobrevida não ajustadas para as variáveis e estratificadas por natureza do serviço de saúde (Anexo V), foram observadas sobrevidas significativamente piores ($p<0,05$) nos casos com tamanho tumoral maior que 2,0cm e presença de comprometimento ganglionar, tanto no serviço público, quanto no privado.

No serviço público, foi evidenciada pior sobrevida nas mulheres não brancas (73,8%), em relação às brancas (81,0%), embora com significância estatística apenas marginal ($p=0,09$), e sobrevida desfavorável nos casos com menos de 10 linfonodos ressecados (74,0%) ou sem gânglios ressecados (70,1%), em comparação com aqueles que apresentaram ressecção de 10 ou mais linfonodos (80,6%), diferença esta também com significância marginal ($p=0,07$). Tais achados não foram observados no serviço privado.

O intervalo de tempo entre diagnóstico e primeira intervenção terapêutica não se mostrou relacionado à sobrevida, tanto no serviço público, quanto no serviço privado. Com relação à idade ao diagnóstico, observou-se pior sobrevida pela

doença para as mulheres com mais de 50 anos apenas no serviço privado, apesar de não significativa (dados não apresentados).

As mulheres que fizeram uso de quimioterapia apresentaram pior sobrevida, embora sem significância estatística, tanto no serviço público ($p=0,2$), quanto no serviço privado ($p=0,09$). O uso de radioterapia se mostrou significativamente associado à sobrevida desfavorável apenas no serviço privado ($p=0,006$). Em relação à hormonioterapia, evidenciou-se melhor sobrevida para as mulheres que utilizaram hormônio em ambos os serviços, apesar de não significativa ($p=0,2$ no público e $p=0,1$ no privado).

Na Tabela 2, são apresentadas as variáveis que foram selecionadas para o processo de modelagem.

Tabela 2

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

Variáveis	Público P-valor*	Privado P-valor*
Significativas ($p<0,05$) e relevantes		
Tamanho do tumor	0,03	0,002
Linfonodos comprometidos	0,000	0,000
Município de residência	0,02	-
Uso de radioterapia	-	0,006
Relevantes e com significância entre $0,05<p\leq 0,2$[#]		
Cor da pele	0,09	
≈ Status menopausal	-	0,1
Nº linfonodos isolados	0,07	-
Uso de quimioterapia	0,2	0,09
Uso de hormonioterapia	0,2	0,1
Apenas relevante		
Idade ao diagnóstico	0,9	0,6

*Teste de Log-rank;

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

O modelo de risco proporcionais de Cox estratificado por natureza do serviço [Tabela 3 (a) e (b)] mostrou comprometimento de linfonodos como o principal fator prognóstico associado à sobrevida por câncer de mama, tanto no serviço público (HR=3,70; IC95%: 2,19-6,25), quanto no serviço privado (HR=4,80; IC95%: 1,92-12,00), com leve aumento no risco de óbito após o ajuste para ambos os modelos.

Tabela 3

(a) Hazard ratios (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox para as pacientes assistidas no serviço público de saúde.

Variáveis	HR bruta	IC95%*	HR ajustada**	IC95%*
Tamanho do tumor				
Até 2 cm	1,00		1,00	
> 2 cm	1,70	1,06-2,73	1,58	0,95-2,64
Linfonodos comprometidos				
Não	1,00		1,00	
Sim	3,66	2,18-6,12	3,70	2,19-6,25
Uso de hormonioterapia				
Sim	1,00		1,00	
Não	1,26	0,86-1,86	1,56	1,01-2,41

*IC95%: intervalo de confiança de 95%;

**Ajustada por idade ao diagnóstico (25-39, 40-49, 50-69 e \geq 70), cidade de residência e pelas três variáveis da Tabela.

(b) Hazard ratios (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox para as pacientes assistidas no serviço privado de saúde.

Variáveis	HR bruta	IC95%*	HR ajustada**	IC95%*
Tamanho do tumor				
Até 2 cm	1,00		1,00	
> 2 cm	3,45	1,50-7,95	2,83	1,14-7,02
Linfonodos comprometidos				
Não	1,00		1,00	
Sim	4,77	2,06-11,03	4,80	1,92-12,00
Uso de radioterapia				
Sim	1,00		1,00	
Não	0,22	0,07-0,73	0,18	0,04-0,77

*IC95%: intervalo de confiança de 95%;

**Ajustada por idade ao diagnóstico (25-39, 40-49, 50-69 e \geq 70), cidade de residência e pelas três variáveis da Tabela.

O uso de hormonioterapia relacionou-se à sobrevida somente para as pacientes assistidas no serviço público, embora com significância limítrofe ($p=0,05$), observando-se risco de óbito para os casos que não fizeram tratamento hormonal mais evidente após ajuste ($HR=1,56$; $IC95\%: 1,01-2,41$), sendo que, para o serviço privado, tal variável não fez diferença e não permaneceu no modelo final.

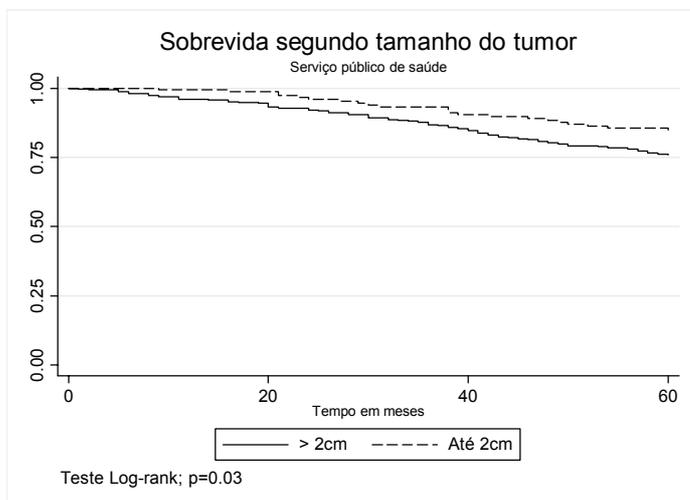
O tratamento radioterápico se mostrou significativamente associado à sobrevida apenas para as pacientes assistidas no serviço privado ($p=0,02$), com menor risco de óbito observado para os casos que não foram submetidos a sessões de radioterapia ($HR=0,18$; $IC95\%: 0,04-0,77$), sendo que este efeito protetor foi ligeiramente acentuado após o ajuste.

O princípio de proporcionalidade de riscos não foi violado para ambos os modelos, com resultado global do p-valor do teste de resíduos de Schoenfeld igual a 0,98 para o serviço público e 0,73 para o serviço privado, e não sendo estatisticamente significativo para nenhuma das variáveis inseridas em cada um dos dois modelos.

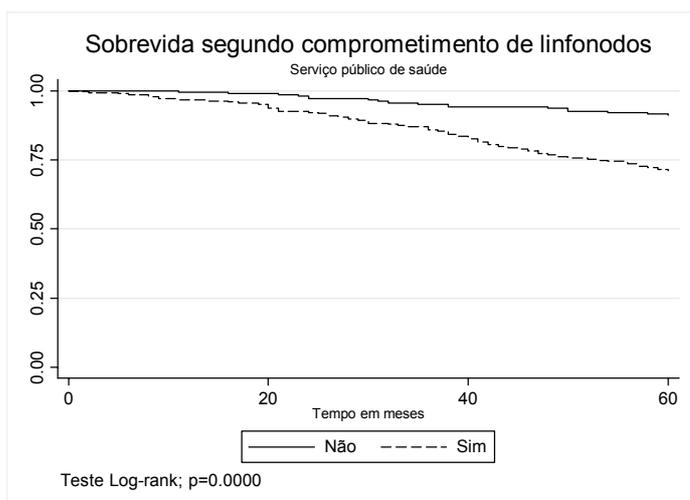
Nas figuras 1 [(a), (b) e (c)] e 2 [(a), (b) e (c)] são mostradas as curvas de sobrevida estratificadas para as variáveis que permaneceram nos dois modelos de regressão de Cox.

Figura 1- Curvas de sobrevida para as principais variáveis que permaneceram no modelo final de Cox para as mulheres assistidas no serviço público de saúde.

(a)



(b)



(c)

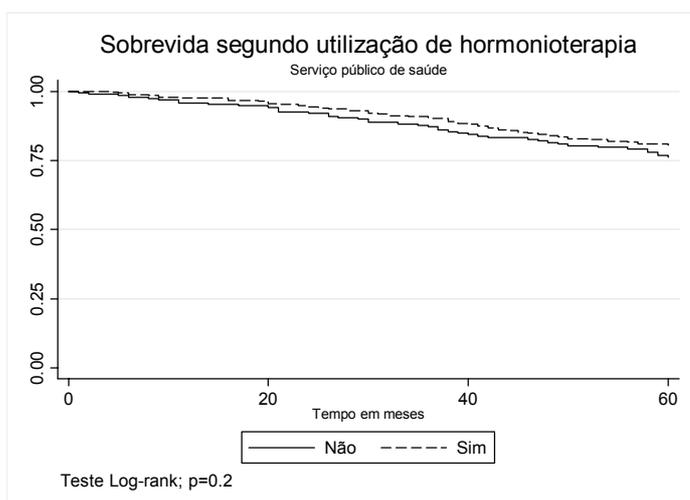
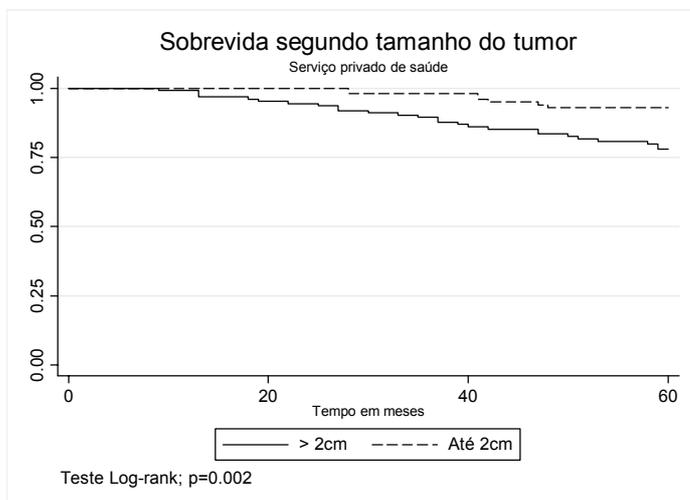
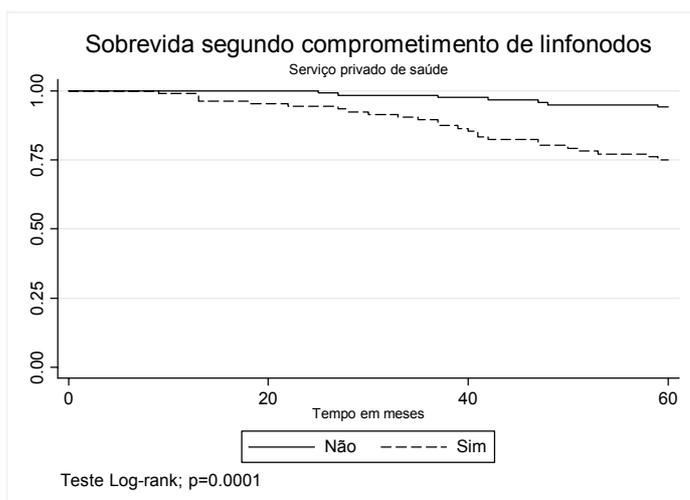


Figura 2 - Curvas de sobrevida para as principais variáveis que permaneceram no modelo final de Cox para as mulheres assistidas no serviço privado de saúde.

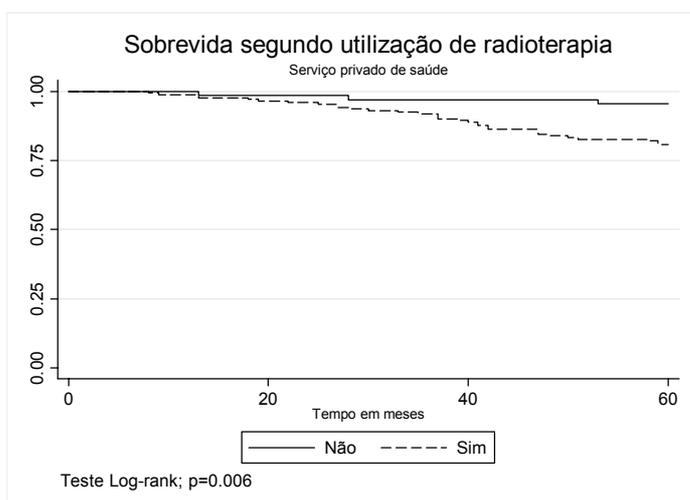
(a)



(b)



(c)



5.6 Discussão e conclusão

A sobrevida específica de cinco anos para a população de estudo foi de 80,9% (IC95%: 77,9-83,6), sendo que as mulheres assistidas nos serviços de saúde de natureza privada apresentaram sobrevida mais favorável (84,9%), em relação às atendidas no serviço público (79,0%), embora com significância limítrofe (Teste de Log-rank; $p=0,05$). Foram observados também maiores percentuais de tamanho tumoral maior que 2,0cm, presença de comprometimento ganglionar axilar e tempo entre diagnóstico e primeira intervenção terapêutica superior a 12 semanas no serviço público, em comparação com o serviço privado ($p<0,05$). Tais achados sinalizam para o fato de que a prevenção secundária da doença nesta população parece ser mais deficiente no serviço público de saúde, o que pode justificar a menor sobrevida observada no mesmo.

As mulheres que tinham plano privado de saúde (83,2%) também apresentaram melhor sobrevida, em comparação com as que não tinham plano (78,9%), apesar de não significativa (Teste de *Log-rank*; $p=0,1$). Neste sentido, estudos têm evidenciado um maior risco de óbito por câncer de mama nas mulheres sem plano de saúde (Ayanian *et al.*, 1993; Roetzheim *et al.*, 2000; Brito, 2004), apontando o diagnóstico tardio e a qualidade do tratamento como possíveis fatores relacionados ao pior prognóstico destes casos. Vale lembrar que, neste estudo, a maioria das mulheres sem plano privado de saúde foram assistidas no serviço público (90,5%), e 37,7% das que possuíam plano também utilizaram este serviço.

A presença de linfonodos comprometidos foi o principal fator prognóstico relacionado com a evolução da doença na população de estudo, independentemente

do tamanho do tumor, tanto para as pacientes atendidas no serviço público, quanto para aquelas assistidas no serviço privado. Mendonça, Da Silva & Caula (2004) mostraram variação significativa da sobrevida de cinco anos pela doença entre as pacientes que apresentaram metástase para linfonodos (64,0%) e as que não apresentaram (84,0%). Estudo realizado em coorte hospitalar de Belém demonstrou sobrevida de 80,0% para mulheres sem comprometimento ganglionar, resultado muito superior ao índice global (61,0%) (Pereira, 2001).

O tamanho do tumor ao diagnóstico também se mostrou um fator prognóstico importante para a coorte estudada, com maior risco de óbito observado para os casos com tumores acima de 2,0cm em ambos os serviços público e privado, o que está de acordo com dados da literatura especializada (Chaudhry *et al.*, 2001; Grosclaude *et al.*, 2001), embora tenha sido observado, após ajuste, redução da significância desta variável para o serviço público ($p=0,08$).

Na análise multivariada, a diminuição da sobrevida associada a não utilização de hormonioterapia foi observada apenas no serviço público, com risco de óbito para as pacientes que não fizeram tratamento hormonal mais expressivo após ajuste (HR=1,56; IC95%: 1,01-2,41), achado condizente com a literatura especializada (Hooning *et al.*, 2006). Análise preliminar com aplicação do teste de χ^2 indicou, entre as mulheres assistidas no serviço público, percentual significativamente menor de resultado de receptores hormonais. Estes dados sugerem que a maior dificuldade de identificação dos casos que mais se beneficiariam com o uso da terapia hormonal no serviço público pode ter contribuído para a perda da oportunidade de tratamento.

A sobrevida desfavorável para o câncer de mama relacionada ao uso de radioterapia foi observada somente nas pacientes assistidas no serviço privado ($p=0,02$). No entanto, estudos têm demonstrado que a omissão do tratamento radioterápico está associada à diminuição da sobrevida pela doença (Hooning *et al.*, 2006; Joslyn, 2006). Tal achado sugere a possibilidade de abordagem terapêutica local mais agressiva, ou até mesmo adoção de procedimento terapêutico que não fosse o mais indicado para alguns casos no serviço privado, o que não foi objeto de investigação deste estudo.

Apesar de ter sido evidenciado, no serviço público, pior sobrevida nas mulheres não brancas, em relação às brancas, embora com significância apenas marginal ($p=0,09$), a cor da pele não permaneceu no modelo final, pois não fez diferença, provavelmente, em parte, devido à dificuldade de caracterização precisa desta variável devido à importante diversidade racial existente em nosso país, e ao emprego de apreciação individual e visual na categorização da cor da pele por mais de um avaliador em diferentes serviços de saúde, o que pode ter levado a erros de classificação.

Os casos com nenhum ou menos de 10 linfonodos ressecados também exibiram pior sobrevida somente no serviço público, em comparação com àqueles que apresentaram ressecção de 10 ou mais, apesar de esta diferença ter apresentado significância estatística apenas marginal ($p=0,07$). Tal achado merece ser considerado, pois sugere investigação diagnóstica deficiente no serviço público. Baixos marcadores de investigação diagnóstica dificultam o diagnóstico precoce e a caracterização adequada da gravidade da doença, o que pode prejudicar a

indicação de terapia adjuvante, interferindo, portanto, na sobrevida pela doença (Eaker *et al.*, 2005; De Moraes *et al.*, 2006). Cabe comentar, ainda, que o uso do número de gânglios ressecados como marcador de investigação diagnóstica foi apropriado para a população de estudo, uma vez que a técnica do linfonodo sentinela ainda não tinha sido incorporada nesta região no período correspondente ao recrutamento dos casos, o que pôde ser constatado na análise dos registros médicos.

Com base nos resultados encontrados, pode-se afirmar que o principal fator associado a um melhor prognóstico nessa coorte de pacientes estudadas foi a ausência de metástase ganglionar axilar e, em seguida, o tamanho do tumor inferior a 2,0cm, independentemente da natureza do serviço de saúde que tais pacientes utilizaram.

Além disso, é necessário destacar a pior sobrevida pela doença verificada nas mulheres assistidas no serviço público ($p=0,05$ – significância limítrofe) e naquelas sem plano privado de saúde ($p=0,1$ – não significativa), assim como as diferenças na sobrevida observadas para as outras variáveis em relação à natureza do serviço de saúde, diferenças estas com significância estatística limítrofe ou marginal ($0,05 \leq p < 0,1$). Tais achados sinalizam para a presença de desigualdades sociais e disparidades na prevenção primária e secundária da história natural do câncer de mama na região analisada, com maior possibilidade de prejuízo para as pacientes que utilizaram o serviço público de saúde, as quais representaram a maior parcela da população de estudo.

Esta pesquisa reforça a necessidade de estruturação do Sistema Único de Saúde (SUS), responsável pela assistência pública em saúde no Brasil, para responder aos desafios da organização da vigilância do câncer no país, motivando mudanças que possibilitem maior equidade de acesso à informação, ao diagnóstico e à abordagem terapêutica, e ressaltando a importância do serviço público na assistência oncológica para grande parte da população brasileira.

5.7 Referências bibliográficas

Anderson Wf, Jatoi I, Devesa Ss. 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.

Armitage P, Berry G. Survival Analysis, In: Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 2nd Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987.

Ayanian JZ, Kohler BA, Abe T, Epstein AM. The relation between health insurance coverage and clinical outcomes among women with breast cancer. *N Engl J Med* 1993 Jul 29; 329(5):326-31.

Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH, Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH et al. *Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama – Projeto Diretrizes*. 2001. http://www.projetodiretrizes.org.br/novas_diretrizes_sociedades.php (acessado em 15/Fev/2007).

Brito. C. *Avaliação de tratamento à paciente com câncer de mama nas unidades oncológicas do sistema único de saúde no Rio de Janeiro*. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz; 2004.130p.

Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevida. *Cad Saúde Pública*, mai-jun. 2002; 18(3): 579-94.

Cleves MA, Gould WW, Gutierrez RG. *An Introduction to Survival Analysis using Stata*. Texas: Stata Press Corporation; 2002.

Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Princípios de cirurgia oncológica. http://www.cbc.org.br/autoavaliacao_cir_oncologica/06_principios_cirurgia_oncologica.htm (acessado em 14/Fev/2007).

De Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48(1):113-31.

De Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, de Medeiros LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica* 2006 Oct; 22(10):2219-28.

Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Raich P, Anderson SJ, Somkin C et al. Effects of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Jun; 97(3):245-54. Epub 2005 Dec 6.

Eaker S, Dickman PW, Hellstrom V, Zack MM, Ahlgren J, Holmberg L. Regional differences in breast cancer survival despite common guidelines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Dec; 14(12):2914-18.

Fisch T, Pury P, Probst N, Bordoni A, Bouchardy C, Frick H et al. Variation in survival after diagnosis of breast cancer in Switzerland. *Ann Oncol* 2005 Dec; 16(12):1882-8, Epub 2005 Oct 10.

Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, Tretarre B, Arveux P, Lesech JM et al. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001 Nov; 70(2):137-43.

Hebert-Croteau N, Freeman CR, Latreille J, Rivard M, Brisson J. A population-based study of the impact of delaying radiotherapy after conservative surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004 Nov; 88(2):187-96.

Hoening MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: A 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Mar 15; 64(4):1081-91. Epub 2006 Jan 30.

Hosmer DM, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons, 1989.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007 Jan-Feb; 57(1):43-66.

Joslyn SA. Ductal carcinoma in situ: trends in geographic, temporal, and demographic patterns of care and survival. *Breast J* 2006 Jan-Feb;12(1):20-7.

Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005 Mar; 35(3):126-33.

Kleinbaum DG. *Survival analysis: a self-learning text*. New York: Springer; 1995.

Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 Oct 20; 24(30):4888-94, Epub 2006 Oct 2.

Mendonca GAS, Da 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* 2004; 20(5):1232-9.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Controle do câncer de mama – Documento de Consenso*. Rio de Janeiro: INCA; 2004. 37p.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *A situação do câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2006. 120p.

Ministério da Saúde. *Informações de saúde – Mortalidade geral/População Residente*. <http://www.datasus.gov.br> (acessado em 06/Jan/2007).

Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol* 2005 Mar 20;23(9):1941-50.

Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37(suppl, 8): S4-S66.

Pereira WMM. *Mortalidade e sobrevida por câncer de mama, no estado Pará*. [Dissertação de Mestrado]. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Universidade Federal do Pará; 2001. 102 p.

Pierga JY, Girre V, Laurence V, Asselain B, Dieras V, Jouve M et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast* 2004 Oct; 13(5):369-75.

Roetzheim RG, Gonzalez EC, Ferrante JM, Pal N, Van Durme DJ, Krischer JP. Effects of health insurance and race on breast carcinoma treatments and outcomes. *Cancer* 2000 Dec 1; 89(11):2202-13.

Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW; EUROCARE Working Group. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003 Sep 1;106(3):416-22.

Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, Speers CH, Olivotto IA. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006 Jun; 191(6):749-55.

6. CONCLUSÕES

A sobrevida específica por câncer de mama observada nesta pesquisa foi de 80,9% em cinco anos (IC95%: 77,9-83,6). Este valor se mostrou próximo ou superior à maioria dos estudos nacionais considerados. Entretanto, devem ser levados em conta o tipo de coorte analisada, as diferenças metodológicas e o período de recrutamento dos casos de cada um destes estudos para melhor entendimento destas comparações, tendo em vista que a população desta pesquisa foi representada por coorte hospitalar de mulheres com câncer invasivo da mama que foram submetidas à cirurgia curativa, com período de referência dos dados de 1998 a 2000.

Os principais fatores associados a um pior prognóstico nesta população foram a presença de metástase ganglionar (HR=3,92, IC95%: 2,49-6,16) e o tamanho tumoral acima de 2,0cm (HR=1,99, IC95%: 1,27-3,10), reforçando a necessidade 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.

Com relação às características relacionadas aos serviços de saúde, observou-se pior sobrevida pela doença em cinco anos nas pacientes assistidas no serviço público de saúde, embora com significância estatística limítrofe ($p=0,05$), e naquelas sem plano privado de saúde, sendo esta última diferença não significativa ($p=0,1$). As funções de sobrevida não ajustadas, segundo natureza do serviço de saúde, exibiram sobrevida mais desfavorável para as mulheres não brancas e para os casos com nenhum ou menos de 10 linfonodos isolados somente no serviço

público, embora com significâncias estatísticas apenas marginais ($p=0,09$ e $p=0,07$, respectivamente)). Na análise multivariada, o maior risco de óbito nas mulheres que não fizeram uso de hormonioterapia foi observado apenas para os casos assistidos no serviço público de saúde ($HR=1,56$; $IC95\%: 1,01-2,41$), independentemente do tamanho tumoral e do *status* ganglionar axilar. Tais achados sugerem desigualdades sociais e disparidades na prevenção primária e secundária da doença na região estudada, com desvantagem para o serviço público de saúde, corroborando com a discussão acerca da necessidade de estruturação do Sistema Único de Saúde (SUS) para atender aos desafios da organização da vigilância do câncer no país e estimulando mudanças que possibilitem maior equidade de acesso à informação, ao diagnóstico e à abordagem terapêutica do câncer de mama.

Este estudo enfatizou a importância de se trabalhar com as informações produzidas pelos serviços de saúde responsáveis pela assistência em oncologia no Brasil, possibilitando a caracterização do perfil e da sobrevida das pacientes assistidas, e fornecendo subsídios aos órgãos competentes do setor saúde local para nortear a introdução de estratégias de prevenção direcionadas ao controle da doença na população estudada.

A realização desta pesquisa deixou claro também a importância de se estimular o estabelecimento de um serviço de registro de câncer de casos incidentes no município de Juiz de Fora, que, a princípio, estivesse voltado especificamente para as neoplasias malignas mais prevalentes nas mulheres residentes, enfoque este que poderia ser expandido, posteriormente, para o câncer de uma forma geral. A instituição de tal serviço seria de grande valia para a comunidade local, uma vez

que este município dispõe, até o presente momento, apenas de registros de câncer de base hospitalar com funcionamento ainda incipiente, não dispondo de um serviço de registro de câncer de base populacional. Cabe lembrar que estudos com base populacional para analisar a sobrevida por câncer têm como maior objetivo monitorar e avaliar a qualidade e a equidade da assistência à saúde e estabelecer as prioridades para investimentos em serviço e pesquisa.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

Anderson Wf, Jatoi I, Devesa Ss. 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.

Andrieu N, Prevost T, Rohan TE, Luporsi E, Le MG, Gerber M et al. Variation in the interaction between familial and reproductive factors on the risk of breast cancer according to age, menopausal status, and degree of familiarity. *Int J Epidemiol* 2000 Apr; 29(2):214-23.

Armitage P, Berry G. Survival Analysis, In: Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 2nd Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987.

Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. 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* 2006 Feb 15;106(4):743-50.

Ayanian JZ, Kohler BA, Abe T, Epstein AM. The relation between health insurance coverage and clinical outcomes among women with breast cancer. *N Engl J Med* 1993 Jul 29; 329(5):326-31.

Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH, Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH et al. *Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama – Projeto Diretrizes*. 2001. http://www.projetodiretrizes.org.br/novas_diretrizes_sociedades.php (acessado em 15/Fev/2007).

Baumgartner KB, Hunt WC, Baumgartner RN, Crumley DD, Gilliland FD, McTiernan A et al. Association of body composition and weight history with breast cancer prognostic markers: divergent pattern for Hispanic and non-Hispanic White women. *Am J Epidemiol* 2004 Dec 1; 160(11):1087-97.

Berclaz G, Li S, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam CM et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncol* 2004 Jun; 15(6):875-84.

Bouchardy C, Verkooijen HM, Fioretta G. Social class is an important and independent prognostic factor of breast cancer mortality. *Int J Cancer* 2006 Sep 1; 119(5):1145-51.

Brandão EC, Leite MTT, Gomes ALRR, Soares JF. Tratamento conservador do câncer de mama. *Rev Bras Mastologia* 2000; 10(4):177-184.

Brito. C. *Avaliação de tratamento à paciente com câncer de mama nas unidades oncológicas do sistema único de saúde no Rio de Janeiro*. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz; 2004.130p.

Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad Saúde Pública*, mai-jun. 2002; 18(3): 579-94.

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003 Apr 24; 348(17):1625-38.

Camargo Jr KR, Coeli CM. *RECLINK II: Guia do usuário*. Rio de Janeiro: 2000. 91p.

Chang J, Elledge RM. Clinical management of women with genomic BRCA1 and BRCA2 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2001 Sep; 69(2):101-13.

Chaudhry R, Goel V, Sawka C. Breast cancer survival by teaching status of the initial treating hospital. *Can Med Assoc J* 2001; 164(2):183-88.

Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D et al. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16; 97(6):439-48.

Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9(6):606-16.

Cleves MA, Gould WW, Gutierrez RG. *An Introduction to Survival Analysis using Stata*. Texas: Stata Press Corporation; 2002.

Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Princípios de cirurgia oncológica. http://www.cbc.org.br/autoavaliacao_cir_oncologica/06_principios_cirurgia_oncologica.htm (acessado em 14/Fev/2007).

Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H; EUROCORE Working Group. EUROCORE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5:v128-49.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58.209 women with breast cancer and 101.986 women without the disease. *Lancet* 2001 Oct 27; 358(9291):1389-99.

Colleoni M, Zahrieh D, Gelber RD, Holmberg SB, Mattsson JE, Rudenstam CM *et al*. Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience. *J Clin Oncol* 2005 Mar 1; 23(7):1390-400.

Coughlin SS, Piper M. Genetic polymorphisms and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:1023-32.

Da Fonte de Amorim L, Rossini A, Mendonca G, Lotsch P, De Almeida Simao T, de Moura Gallo C et al. CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms and breast cancer risk in Brazilian women. *Cancer Lett* 2002 Jul 26; 181(2):179-86

De Abreu E. *Câncer de mama feminina em Goiânia: análise da sobrevida em 10 anos na coorte diagnosticada entre 1988-90* [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2002.154p.

De Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48(1):113-31.

De Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, de Medeiros LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica* 2006 Oct; 22(10):2219-28.

Departamento de Epidemiologia. Secretaria de Saúde. Saneamento e Desenvolvimento Ambiental de Juiz de Fora. *Sistema de Informação sobre mortalidade*. 2006.

Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Raich P, Anderson SJ, Somkin C et al. Effects of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Jun; 97(3):245-54. Epub 2005 Dec 6.

Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 Oct; 8(10):843-54.

Eaker S, Dickman PW, Hellstrom V, Zack MM, Ahlgren J, Holmberg L. Regional differences in breast cancer survival despite common guidelines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Dec; 14(12):2914-18.

Einbeigi Z, Bergman A, Kindblom LG, Martinsson T, Meis-Kindblom JM, Nordling M et al. A founder mutation of the BRCA1 gene in Western Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2001 Oct; 37(15):1904-9.

Eisenberg ALA. *Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares: coorte hospitalar, 1992-1996* [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2004. 154p.

Fisch T, Pury P, Probst N, Bordoni A, Bouchardy C, Frick H et al. Variation in survival after diagnosis of breast cancer in Switzerland. *Ann Oncol* 2005 Dec; 16(12):1882-8, Epub 2005 Oct 10.

Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Jul; 124(7):966–78.

Gammon MD, Hibshoosh H, Terry MB, Bose S, Schoenberg JB, Brinton LA et al. Cigarette smoking and other risk factors in relation to p53 expression in breast cancer among young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Mar; 8(3):255-63.

Gillis CR, Hole DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. *BMJ* 1996 Jan 20; 312(7024):145-8.

Gradishar WJ. The future of breast cancer: the role of prognostic factors. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(Suppl 1):S17-26.

Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, Tretarre B, Arveux P, Leseq'h JM et al. Survival of women with breast cancer in france: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001 Nov; 70(2):137-43.

Guerra MR, De Moura Gallo CV, Mendonça GAS. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev Bras Cancerol* 2005; 51(3): 227-34.

Haddad N, Silva MB. Mortalidade por neoplasmas em mulheres em idade reprodutiva – 15 a 49 anos – no estado de São Paulo, Brasil, de 1991 a 1995. *Rev Ass Med Brasil*. 2001; 47(3):221-30.

Hahnel R, Spilsbury K. Oestrogen receptors revisited: long-term follow up of over five thousand breast cancer patients. *ANZ J Surg* 2004 Nov; 74(11):957-60.

Hebert-Croteau N, Freeman CR, Latreille J, Rivard M, Brisson J. A population-based study of the impact of delaying radiotherapy after conservative surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004 Nov; 88(2):187-96.

Holford TR, Cronin KA, Mariotto AB, Feuer EJ. Changing patterns in breast cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;(36):19-25.

Hooning MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: A 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Mar 15; 64(4):1081-91. Epub 2006 Jan 30.

Hosmer DM, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons, 1989.

Hoyer AP, Gerdes AM, Jorgensen T, Rank F, Hartvig HB. Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested case-controls study. *Breast Cancer Res Treat* 2002 Jan; 71(1):59-65.

International Union Against Cancer. *TNM - Tumor, Nodes, Metastasis*.

<http://www.uicc.org/index.php?id=508> (acessado em 20/Fev/07).

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007 Jan-Feb; 57(1):43-66.

Joslyn SA. Hormone receptors in breast cancer: racial differences in distribution and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2002 May; 73(1):45-59.

Joslyn SA. Ductal carcinoma in situ: trends in geographic, temporal, and demographic patterns of care and survival. *Breast J* 2006 Jan-Feb;12(1):20-7.

Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005 Mar; 35(3):126-33.

Kleinbaum DG. *Survival analysis: a self-learning text*. New York: Springer; 1995.

Kligerman J. Registro hospitalar de câncer no Brasil. *Rev Bras Cancerol* 2001; 47(4): 357-59.

Koifman S, Koifman RJ, Meyer A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad Saude Publica* 2002; 18(2):435-45.

Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998 Oct 1; 339(14):941-6.

Kroenke CH, Kubzansky LD, Schernhammer ES, Holmes MD, Kawachi I. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006 Mar 1; 24(7):1105-11.

Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 Oct 20; 24(30):4888-94, Epub 2006 Oct 2.

McCready DR, Chapman JA, Hanna WM, Kahn HJ, Murray D, Fish EB et al. Factors affecting distant disease-free survival for primary invasive breast cancer: use of a log-normal survival model. *Ann Surg Oncol* 2000 Jul; 7(6):416-26.

McPherson K, Steel CM, Dixon J M. ABC of breast diseases. Breast cancer - epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ* 2000; 321(7261):624-8.

Mendonca GA, Eluf-Neto J, Andrada-Serpa MJ, Carmo PA, Barreto HH, Inomata ON et al. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *Int J Cancer* 1999 Nov 26; 83(5):596-600.

Mendonca GAS, Da 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* 2004; 20(5):1232-9.

Meng L, Maskarinec G, Wilkens L. Ethnic differences and factors related to breast cancer survival in Hawaii. *Int J Epidemiol* 1997; 26(6):1151-8.

Micheli A, Coebergh JW, Mugno E, Massimiliani E, Sant M, Oberaigner W et al. European health systems and cancer care. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5:v41-60.

Micheli A, Mugno E, Krogh V, Quinn MJ, Coleman M, Hakulinen T; EUROPREVAL Working Group. Cancer prevalence in European registry areas. *Ann Oncol* 2002 Jun; 13(6):840-65.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *Câncer no Brasil: dados do registro de base populacional*. Rio de Janeiro: INCA. 2003. v.3. 208p.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2003. 94p.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Controle do câncer de mama – Documento de Consenso*. Rio de Janeiro: INCA; 2004. 37p.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *TNM: Classificação de tumores malignos*. Org: União Internacional Contra o Câncer. 6ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004. 254p.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2005. 94p.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *A situação do câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2006. 120p.

Ministério da Saúde. *Informações de saúde – Mortalidade geral/População Residente*. <http://www.datasus.gov.br> (acessado em 06/Jan/2007).

Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg* 2002; 235(1):10-26.

Mora-Díaz I, Sánchez-Redonet E. Estado actual de las pacientes con cáncer de mama em estágio I y II. *Rev Cuba Obstet Ginecol* 2004; 30(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2004000100009&script=sci_arttext (acessado em 03/Fev/2007).

Moreno-de-Miguel LF, Pérez-Braojo I, Sánchez-Varela I, Rodríguez-Díaz R. Cirugía conservadora más radioterapia en el cáncer temprano de mama en el INOR. *Rev Cuba Oncol* 1998; 14(3):143-8.

Moura-Gallo CV, Simão TA, Ribeiro FS, Andrada-Serpa MJ, Cardoso LEB, Mendonça GASilva. Mutações no gene TP53 em tumores malignos de mama: associação com fatores de risco e características clínico-patológicas, inclusive risco de óbito, em pacientes residentes no Rio de Janeiro. *Rev bras epidemiol* Jun 2004; 7(2):167-75.

Nab HW, Hop WC, Crommelin MA, Kluck HM, van der Heijden LH, Coebergh JW. Changes in long term prognosis for breast cancer in a Dutch cancer registry. *BMJ* 1994 Jul 9; 309(6947):83-6.

National Cancer Institute. Dictionary of cancer terms. http://www.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?CdrID=44246 (acessado em 04/Fev/07).

Newman LA, Bunner S, Carolin K, Bouwman D, Kosir MA, White M, Schwartz A. Ethnicity related differences in the survival of young breast carcinoma patients. *Cancer* 2002 Jul 1; 95(1):21-7.

Newman SC, Lees AW, Jenkins HJ. The effect of body mass index and oestrogen receptor level on survival of breast cancer patients. *Int J Epidemiol* 1997; 26(3):484-90.

Olivotto IA, Bajdik CD, Plenderleith IH, Coppin CM, Gelmon KA, Jackson SM et al. Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer. *N Engl J Med* 1994 Mar 24; 330(12):805-10.

Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – a bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(1):109-16.

Paajanen H. Increasing use of mammography improves the outcome of breast cancer in Finland. *Breast J* 2006 Jan-Feb;12(1):88-90.

Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol* 2005 Mar 20;23(9):1941-50.

Parikh-Patel A, Mills PK, Jain RV. Breast cancer survival among South Asian women in California (United States). *Cancer Causes Control* 2006 Apr; 17(3):267-72.

Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37(suppl, 8): S4-S66.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII*. Lyon: IARC Scientific Publication No. 155. 2003.

Percy C, Holten VV, Muir C. *CID-O: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia*. Org: Organização Mundial da Saúde. 2nd ed. São Paulo: Ed. USP: Fundação Oncocentro de São Paulo; 1996. 168p.

Pereira WMM. *Mortalidade e sobrevida por câncer de mama, no estado Pará*. [Dissertação de Mestrado]. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Universidade Federal do Pará; 2001. 102 p.

Pierga JY, Girre V, Laurence V, Asselain B, Dieras V, Jouve M et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast* 2004 Oct; 13(5):369-75.

Polednak AP. Survival of breast cancer patients in Connecticut in relation to socioeconomic and health care access indicators. *J Urban Health* 2002; 79(2):211-8.

Porter GJ, Evans AJ, Pinder SE, James JJ, Cornford EC, Burrell HC et al. Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade. *Clin Radiol* 2004 Dec; 59(12):1094-8.

Quinn M, Allen E. Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. *BMJ* 1995 Nov 25; 311(7017):1391-5.

Receita Federal. Ministério da Fazenda. *Comprovante de inscrição e de situação cadastral no CPF*. <http://www.receita.fazenda.gov.br/> (acessado em 06/Jan/2007).

Richardson LC, Tian L, Voti L, Hartzema AG, Reis I, Fleming LE et al. The roles of teaching hospitals, insurance status, and race/ethnicity in receipt of adjuvant therapy for regional-stage breast cancer in Florida. *Am J Public Health* 2006 Jan; 96(1):160-6, Epub 2005 Nov 29.

Robles SC, Galanis E. Breast cancer in Latin America and Caribbean. *Rev Panam Salud Publica* 2002; 11(3):178-85.

Robson M. Are BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers different? Prognosis of BRCA1-associated breast cancer. *J Clin Oncol* 2000 Nov 1; 18(21 Suppl):113S-118S.

Rock CL, Demark-Wahnefried W. Can lifestyle modification increase survival in women diagnosed with breast cancer? *J Nutr* 2002 Nov; 132(11 Suppl):3504S-3507S.

Roetzheim RG, Gonzalez EC, Ferrante JM, Pal N, Van Durme DJ, Krischer JP. Effects of health insurance and race on breast carcinoma treatments and outcomes. *Cancer* 2000 Dec 1; 89(11):2202-1.

Russo A, Herd-Smith A, Gestri D, Bianchi S, Vezzosi V, Rosselli Del Turco M et al. Does family history influence survival in breast cancer cases? *Int J Cancer* 2002 May 20; 99(3):427-30.

Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14(Suppl 5):v61-118.

Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW; EUROCORE Working Group. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003 Sep 1;106(3):416-22.

Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer* 2004 Feb 15; 100(4):715-722.

Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer* 2006 Nov 15;119(10):2417-22.

Simao TA, Ribeiro FS, Amorim LM, Albano RM, Andrada-Serpa MJ, Cardoso LE et al. TP53 mutations in breast cancer tumors of patients from Rio de Janeiro, Brazil: association with risk factors and tumor characteristics. *Int J Cancer* 2002 Sep 1; 101(1):69-73.

Simon MS, Banerjee M, Crossley-May H, Vigneau FD, Noone AM, Schwartz K. Racial differences in breast cancer survival in the Detroit Metropolitan area. *Breast Cancer Res Treat* 2006 May; 97(2):149-55. Epub 2005 Dec 2.

Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006 May-Jun; 56(3):168-83.

Stockton D, Davies T, Day N, McCann J. Retrospective study of reasons for improved survival in patients with breast cancer in east Anglia: earlier diagnosis or better treatment. *BMJ* 1997 Feb 15; 314(7079):472-5.

Tao MH, Shu XO, Ruan ZX, Gao YT, Zheng W. Association of overweight with breast cancer survival. *Am J Epidemiol* 2006 Jan 15; 163(2):101-7. Epub 2005 Dec 7.

Trudeau ME, Pritchard KI, Chapman JA, Hanna WM, Kahn HJ, Murray D et al. Prognostic factors affecting the natural history of node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005 Jan; 89(1):35-45.

Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, Speers CH, Olivotto IA. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006 Jun; 191(6):749-55.

Vinh-Hung V, Verschraegen C, Promish DI, Cserni G, Van de Steene J, Tai P et al. Ratios of involved nodes in early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004; 6(6):R680-8. Epub 2004 Oct 6.

Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA.
Reproductive history and mortality after breast cancer diagnosis. *Obstet Gynecol*
2004 Jul; 104(1):146-54.

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): _____

Menstruação: __ (1-Presente; 0-Ausente; 9-Ignorado) – DUM: __/__/__

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

Gravidez: __ (1-Sim; 0-Não; 9-ignorado) – Nº: __ Aborto: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado) **G__ P__ A__**

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

Se *menopausa*, identificar:

idade que parou de menstruar: __

se foi depois de alguma cirurgia: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado)

se faz uso de hormônio: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado) – Tempo: _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS (antes da radiot. e/ou quimiot., caso contrário informar)

Altura: __. __m Peso: __. __Kg

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: _____

Receptores hormonais: __ (1-Presente; 0-Ausente) – Data: __/__/__

Resultado: Estrógeno __ Progesterona __ P53 __ C-erb-b2 __ Vimentina __ Ki67 __

Outro: _____

Tratamento complementar: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado)

Se *sim*: __ (1-Radiot.; 2-Quimiot.; 3-Radiot+Quimiot.; 4-Tamoxifeno; 5-Inibidor da Aromatase)

Outro: _____ Início radiot: __/__/__ Nº sessões: __

1ª droga quimiot./hormoniot.: _____ Data início: __/__/__ Nº de ciclos: __

2ª droga quimiot./hormoniot.: _____ Data início: __/__/__ Nº de ciclos: __

3ª droga quimiot./hormoniot.: _____ Data início: __/__/__ Nº de ciclos: __

Recidiva: __ (1-Presente; 0-Ausente; 9-Ignorado) / Local – Data: __/__/__ Regional – Data: __/__/__

Metástase à distância: __ (1-Presente; 0-Ausente, 9-Ignor.) – Data: __/__/__ Localização: _____

Uso de inibidor de osteólise: __ (1-Sim; 0-Não; 9-Ignorado) – Data: início: __/__/__ Término: __/__/__

CARACTERÍSTICAS ANATOMO-PATOLÓGICASData de **liberação** do diagnóstico histopatológico: __/__/__ (Informar laboratório: _____)

Tipo histológico predominante: _____

Invasão vascular: __ Invasão perineural: __ Infiltrado inflamatório: __ Multifocalidade: __

Multicentricidade: __ Extensão do tumor: _____ (pele da mama; mamilo; mus. peitoral)

Margens cirúrgicas: _____ (livres; exíguas; comprometidas; não avaliadas) – Distância + próxima (cm): __

Linfonodos isolados: __ Linfonodos comprometidos: __ Componente intraductal __ Se +, tipo? _____

Critérios para avaliação microscópica: Grau Histológico: __ Grau Nuclear: __ Grau Mitótico: __

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

Estadiamento clínico: T__ N__ M__ UICC: __

Estadiamento clínico-patológico (antes da terapia complementar): T__ N__ M__

Seguimento: __ (1-Sim; 0-Não)

Estado da doença: __ (1-Remissão total; 2-Remissão parcial; 3-Doença estável; 4-Doença em progressão; 5-Fora de possibilidade;

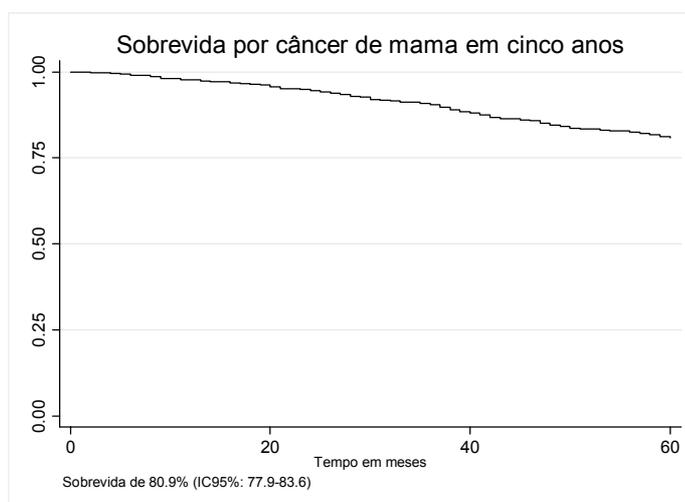
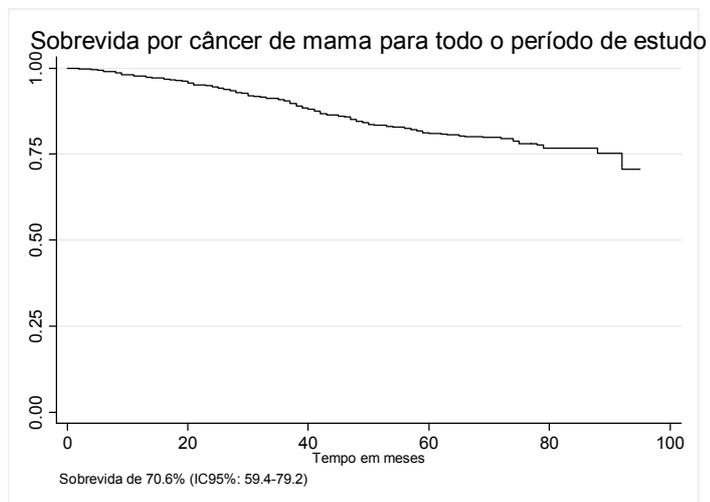
6-Óbito; 9-Ignorado)

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

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

Obs.: _____

ANEXO II – 1º Artigo



ANEXO III – 1º Artigo

Funções de sobrevida não ajustadas para as variáveis do estudo.

Co- variáveis	Sobrevida específica de 5 anos% (IC95%)*	p-valor**
Município de residência		0,04
Juiz de Fora	78,0 (73,3-81,9)	
Outras cidades	83,8 (79,6-87,2)	
Idade ao diagnóstico		0,8
25 - 39 anos	80,5 (70,1-87,6)	
40 - 49 anos	82,9 (76,1-87,8)	
50 - 69 anos	81,0 (76,4-84,7)	
≥ 70 anos	79,1 (71,6-84,9)	
Idade ao diagnóstico (≈ status menopausal)		0,2
Até 50 anos	83,0 (77,8-87,0)	
> 50 anos	79,8 (75,9-83,2)	
Cor da pele		0,1
Branca	82,3 (78,8-85,3)	
Não branca	76,4 (69,2-82,1)	
Tamanho do tumor		0,0002
≤ 2 cm	88,2 (83,5-91,7)	
> 2 cm	76,5 (72,2-80,2)	
Linfonodos comprometidos		0,0000
Não	92,2 (88,7-94,7)	
Sim	72,2 (67,2-76,6)	
Estadiamento		0,0000
I	90,6 (84,0-94,5)	
II	88,0 (84,1-91,1)	
III	67,0 (60,0-73,1)	
IV	49,8 (32,3-64,9)	

*IC95%: intervalo de confiança de 95%;

**Teste de Log-rank para cada variável.

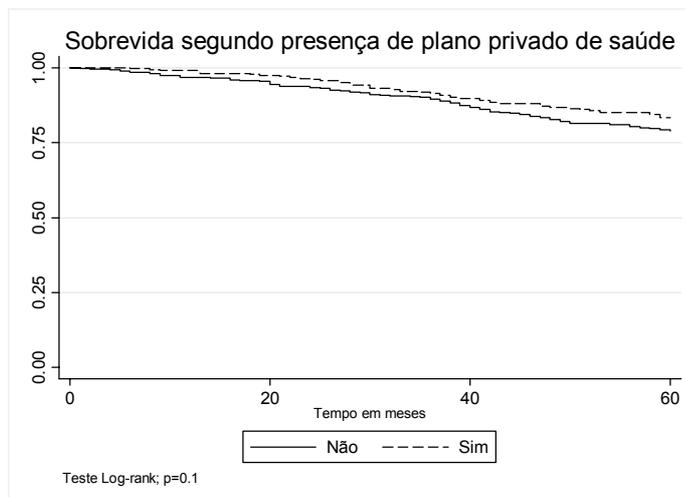
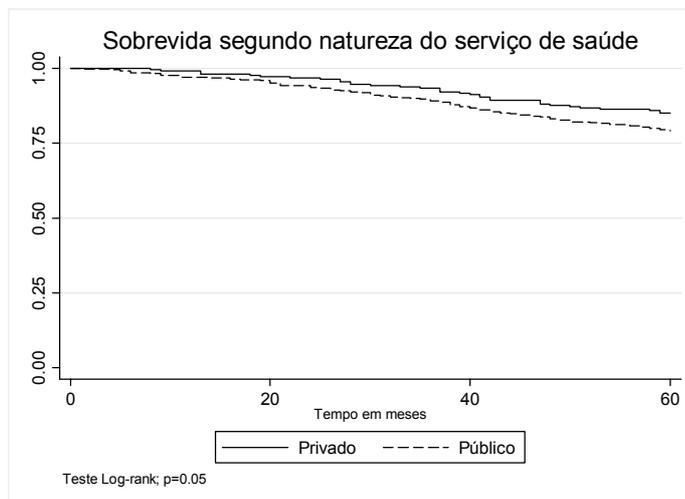
Funções de sobrevida não ajustadas para as variáveis do estudo.

Co- variáveis	Sobrevida específica de 5 anos% (IC95%)*	p-valor**
Tratamento cirúrgico		0,02
Mastectomia	78,2 (74,1-81,7)	
Conservadora	85,6 (80,8-89,3)	
Tipo histológico do tumor		0,04
Ductal infiltrante	82,4 (79,1-85,2)	
Lobular infiltrante	76,3 (61,2-86,1)	
Outras variantes	72,2 (60,8-80,7)	
Uso de quimioterapia		0,04
Sim	78,6 (74,6-82,0)	
Não	85,4 (80,4-89,2)	
Uso de radioterapia		0,03
Sim	79,1 (75,5-82,2)	
Não	87,5 (81,3-91,7)	
Uso de hormonioterapia		0,8
Sim	81,2 (77,4-84,5)	
Não	80,3 (74,9-84,7)	

*IC95%: intervalo de confiança de 95%;

**Teste de Log-rank para cada variável.

ANEXO IV – 2º ARTIGO



ANEXO V – 2º Artigo

Funções de sobrevida não ajustadas para as variáveis do estudo, segundo natureza do serviço de saúde.

Variáveis	Público SE-5 anos% (IC95%)*	p-valor#	Privado SE-5 anos% (IC95%)*	p-valor#
Idade ao diagnóstico		0,9		0,6
25-39 anos	76,9 (62,8-86,2)		86,7 (68,3-94,8)	
40-49 anos	79,9 (71,4-86,0)		90,9 (77,5-96,5)	
50-69 anos	79,9 (74,2-84,5)		83,2 (74,6-89,1)	
≥ 70 anos	77,2 (67,5-84,4)		82,8 (69,5-90,7)	
Idade ao diagnóstico (≈ status menopausal)		0,6		0,1
Até 50 anos	80,0 (73,4-85,1)		90,0 (80,8-94,8)	
> 50 anos	78,5 (73,6-82,7)		82,4 (75,4-87,6)	
Cor da pele		0,09		0,5
Branca	81,0 (76,4-84,8)		84,5 (78,6-88,9)	
Não branca	73,8 (65,6-80,3)		89,5 (70,8-96,5)	
Tamanho do tumor		0,03		0,002
≤ 2 cm	84,9 (78,0-89,8)		93,0 (85,9-96,6)	
> 2 cm	75,9 (70,9-80,2)		78,0 (69,4-84,5)	
Linfonodos comprometidos		0,000		0,000
Não	91,1 (86,2-94,3)		94,1 (88,0-97,1)	
Sim	71,0 (65,0-76,2)		75,1 (65,3-82,4)	
Tempo entre diagnóstico e 1ª intervenção terapêutica		1,0		0,5
< 4 semanas	79,3 (74,6-83,1)		85,6 (79,9-89,8)	
≥ 4 semanas	78,6 (70,9-84,4)		80,8 (62,2-90,9)	
Número de linfonodos isolados		0,07		0,5
≥10	80,6 (76,2-84,2)		85,3 (79,4-89,6)	
1-9	74,0 (60,0-83,7)		87,3 (65,5-95,7)	
Não isolados	70,1 (54,5-81,1)		76,2 (42,7-91,7)	
Quimioterapia		0,2		0,09
Uso	77,0 (72,1-81,2)		82,0 (74,9-87,3)	
Não uso	83,1 (76,5-87,9)		90,3 (81,4-95,0)	
Radioterapia		0,6		0,006
Uso	78,4 (74,0-82,1)		80,8 (74,0-86,0)	
Não uso	81,9 (72,5-88,4)		95,4 (86,5-98,5)	
Hormonioterapia		0,2		0,1
Uso	80,6 (75,8-84,5)		82,5 (75,5-87,6)	
Não uso	76,2 (69,2-81,8)		89,8 (80,7-94,8)	

*SE-5 anos%: Sobrevida específica de cinco anos expressa em percentual; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

#Teste de Log-rank para cada variável.

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](#)