

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA**  
**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA**  
**MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**Sobrevida de mulheres portadoras de câncer de mama e  
fatores associados.**

**Renata Loureiro Santos Basílio**

**Dissertação apresentada à Universidade  
Estadual da Paraíba – UEPB, em  
cumprimento dos requisitos necessários  
para a obtenção do título de Mestre em  
Saúde Pública, Área de Concentração  
Saúde Pública.**

**Orientadora: Profa. Dra. Maria Aparecida  
Alves Cardoso**

**Campina Grande,  
2011**

# **Sobrevida de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados.**

**Renata Loureiro Santos Basílio**

**Dissertação apresentada à Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, em cumprimento dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de Concentração Saúde Pública.**

**Orientadora: Profa. Dra Maria Aparecida Alves Cardoso**

**Campina Grande,  
2011**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

B315s Basílio, Renata Loureiro Santos.  
Sobrevida de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados [manuscrito] / Renata Loureiro Santos Basílio. – 2011.  
113 f. : il.

Digitado  
Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2011.

“Orientação: Profa. Dra. Maria Aparecida Alves Cardoso, Departamento de Farmácia”.

1. Câncer de mama. 2. Saúde da mulher. I. Título.

21. ed. CDD 616.994

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Nome do candidato:** Renata Loureiro Santos Basílio

**Título:** Sobrevida de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados

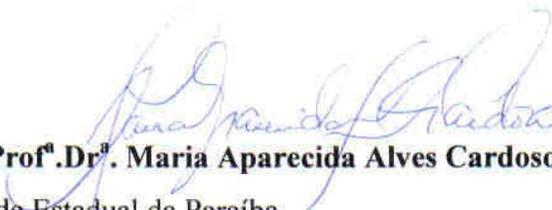
**Orientador(a):** Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Maria Aparecida Alves Cardoso

Dissertação apresentada à Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, em cumprimento dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de Concentração Saúde Pública.

**Aprovada em: 17 de agosto de 2011**

### Banca Examinadora

Assinatura:

  
**Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Maria Aparecida Alves Cardoso**

Instituição: Universidade Estadual da Paraíba

Assinatura:

  
**Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Carla Campos Muniz Medeiros**

Instituição: Universidade Estadual da Paraíba

Assinatura:

  
**Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Tarciana Liberal Pereira de Araújo**

Instituição: Universidade Federal da Paraíba.

## DEDICATÓRIA

---

Aos meus pais, **Jacinto e Lígia**,  
exemplos de vida a serem seguidos  
pela retidão dos seus atos.

## AGRADECIMENTOS

---

A **Deus**, pelas bênçãos e luz do caminho.

A meu marido, **Irigracin Basílio**, pela compreensão e amor constantes. Sem ele esta conquista não teria se tornado um sonho e nem uma realidade concretizada.

Aos meus pais, **Jacinto e Lígia**, pelo apoio e amor incondicionais durante todo o percurso de minha vida.

À Professora **Maria Aparecida Alves Cardoso**, mestre no sentido mais amplo da palavra, que com dedicação, paciência e entusiasmo me orientou e me fez crescer do ponto de vista pessoal e profissional.

A meu irmão, **Felipe**, que mesmo distante, é parte integrante de mim e aos meus sobrinhos, **Pedro e Maria Clara**, pelo prazer que só o sorriso de uma criança pode nos dar.

A **Renata Grigório**, pela disponibilidade, amizade, parceria e contribuição com seus conhecimentos estatísticos.

A todos os **meus amigos** que souberam entender minha ausência, especialmente a **Fatinha** que foi a primeira incentivadora deste projeto.

A **Talita Brito**, aluna me estimula a ser professora, pela contribuição na coleta dos dados.

Aos **funcionários do Hospital da FAP**, especialmente do ambulatório de oncologia, pelo apoio diário na assistência aos pacientes, ajuda durante todo o período de coleta de dados e amizade a mim dedicada.

Aos **colegas do mestrado**, pela harmoniosa e alegre convivência.

À Professora **Tarciana Liberal Pereira de Araújo** que gentilmente se dispôs a contribuir com seus conhecimentos na análise de sobrevida.

Aos **professores** do Programa de Mestrado em Saúde Pública – UEPB pelos conhecimentos repassados.

Ao **Serviço de Oncologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo**, base da minha formação e a **Clínica de Oncologia Médica** que me levou a conhecer e amar o universo da pesquisa científica.

Às **pacientes portadoras de câncer de mama**, pela fonte de inspiração constante, dando exemplo de luta pela vida.

## Oda a la Edad

Yo no creo en la edad.  
Todos los viejos llevan en los ojos un niño,  
y los niños a veces nos observan como ancianos profundos.  
Mediremos la vida por metros o kilómetros o meses?  
Tanto desde que naces?  
Cuanto debes andar hasta que como todos en vez de caminarla por encima descansemos,  
debajo de la tierra?  
Al hombre, a la mujer que consumieron acciones, bondad, fuerza, cólera, amor, ternura, a  
los que verdaderamente vivos florecieron y en su naturaleza maduraron, no acerquemos  
nosotros la medida del tiempo que tal vez otra cosa, un manto mineral, un ave planetaria,  
una flor, otra cosa tal vez, pero no una medida.  
Tiempo, metalo pájaro, flor de largo pecíolo, extiéndete a lo largo de los hombres,  
florécelos y lávalos con agua abierta o con sol escondido.  
Te proclamo camino y no mortaja,  
escala pura con peldaños de aire, traje sinceramente renovado por longitudinales  
primaveras.  
Ahora, tiempo, te enrolló, te depositó en mi caja silvestre y me voy a pescar con tu hilo  
largos peces de la aurora!

( Pablo Neruda )

## APRESENTAÇÃO

---

A presente dissertação cumpre as exigências do Programa de Mestrado em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e é resultado do estudo de uma coorte de 438 mulheres portadoras de câncer de mama, diagnosticadas no período de 1<sup>o</sup> de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2002, atendidas no Hospital da FAP em Campina Grande, Paraíba. A pesquisa foi realizada com dados secundários e o seguimento se deu no período de 5 anos após o diagnóstico, com data máxima de 31 de dezembro de 2007.

A dissertação está organizada nos seguintes tópicos: introdução, objetivos, métodos, resultados e conclusão. Os resultados desta dissertação estão apresentados através de uma tabela descritiva da população estudada e de dois artigos que foram submetidos à publicação em revistas da área. O primeiro artigo se intitula **Fatores associados ao estadiamento e ao óbito em mulheres portadoras de câncer de mama** e o segundo **Sobrevida em cinco anos de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados em Campina Grande, Paraíba, Brasil**.

## RESUMO

---

**OBJETIVO:** Avaliar os fatores associados ao estadiamento, sobrevida e ao óbito em mulheres portadoras de câncer de mama.

**MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectiva com pacientes atendidas num hospital de referência em Campina Grande, Paraíba, com diagnóstico no período de 1º de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2002. O seguimento foi realizado por cinco anos utilizando-se dados dos prontuários e do Sistema de Informação sobre Mortalidade. Utilizou-se variáveis sociodemográficas, clínicas, tumorais e relativas ao tratamento. A associação entre o estadiamento e o óbito com estas variáveis foi verificada através do teste qui-quadrado e pela análise de regressão logística. Para o estudo da sobrevivência usou-se o estimador de Kaplan Meier e o modelo de Cox.

**RESULTADOS:** Das 438 pacientes, 36,7% apresentavam-se em estágio avançado (III e IV), 63,3% em estágio inicial (O, I e II) e em 1,8% não havia informação disponível. A idade média foi de 56,76 anos (DP = 13,70). As pacientes analfabetas ou semialfabetizadas e com grau histológico III apresentaram maior risco para um estadiamento avançado. A taxa de sobrevida em 5 anos foi de 79,1%. O Estadiamento foi um fator prognóstico determinante, com sobrevida de 65,7% no estágio III e de 52,6% no IV. Outros fatores associados foram a idade, a ausência de companheiros e o baixo nível de escolaridade.

**CONCLUSÕES:** O estudo ressalta a importância do estadiamento como fator prognóstico para o câncer de mama. Assim como, a necessidade de políticas públicas proporcionando elevação do nível de escolaridade, e maior acessibilidade ao diagnóstico e tratamento.

**DESCRITORES:** Câncer de Mama; Análise de Sobrevida; Estadiamento; Óbito; Prognóstico.

## ABSTRACT

---

**OBJECTIVE:** To evaluate the factors associated with staging, survival and death in women with breast cancer.

**METHODS:** A retrospective cohort study of patients attending a reference hospital in Campina Grande, Paraíba, diagnosed from 1st January 1999 to December 31, 2002. Patients were evaluated for five years using data from medical records and SIM, the Mortality Information System. We used the socio-demographic, clinical, tumor and the ones related to the treatment. The chi-square and logistic regression to analyze the factors associated with staging and death. To study the survival analysis used the Kaplan Meier and Cox model.

**RESULTS:** 36.7% out of 438 patients presented advanced stage (III and IV), 63.3% were in the initial stage (O, I and II) and 1,8% were missing the information. The average age was 56.76 years (SD = 13.70). Patients who are illiterate or semi-literate, and presented histologic grade III had a higher risk for an advanced stage. The survival rate at 5 years was 79.1%. The staging was a prognostic factor, with survival rates of 65.7% in stage III and 52.6% in IV. Other associated factors were age, lack of partners and low educational level.

**CONCLUSIONS:** This study underscores the importance of staging as a prognostic factor for breast cancer. As the need for public policies providing increasing levels of schooling, and greater accessibility to diagnosis and treatment.

**DESCRIPTORS:** Breast cancer; Survival Analysis; Tumor stage; Death; Prognosis.

## LISTA DE SIGLAS

---

ACO	Anticoncepcional oral
CACON	Centro de Alta de Complexidade em Oncologia
CESED	Centro de Ensino Superior e Desenvolvimento
DP	Desvio padrão
EC	Estádio clínico
FAP	Fundação Assistencial da Paraíba
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo
GO	Goiás
HR	Harzad Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IDEB	Índice de Desenvolvimento da Educação Básica
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MG	Minas Gerais
NEPE	Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas
OMS	Organização Mundial de Saúde

OR	Odds Ratio
PB	Paraíba
RR	Risco Relativo
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
UICC	União Internacional contra o Câncer

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1	Distribuição das pacientes segundo variáveis sociodemográficas, clínicas, tumorais e tratamento realizado de acordo com o estadiamento. Campina Grande-PB, 1999 a 2002.....	44
----------	---	----

### ARTIGO 1

Tabela 1	Variáveis selecionadas ( $p \leq 0,20$ ) para análise dos fatores associados ao estadiamento, risco relativo, intervalo de confiança 95% e valor do p. Campina Grande, 1999 a 2002.....	55
Tabela 2	Variáveis selecionadas ( $p \leq 0,20$ ) para análise dos fatores associados ao óbito por neoplasia, risco relativo, intervalo de confiança 95% e valor do p. Campina Grande, 1999 a 2002.....	56
Tabela 3	Modelo de regressão logística para o estadiamento. Campina Grande, 1999 a 2002.....	57
Tabela 4	Modelo de regressão logística para fatores associados ao óbito. Campina Grande. 1999 a 2002.....	57

### ARTIGO 2

Tabela 1	Sobrevida, razão de risco e teste de <i>log rank</i> em mulheres com câncer de mama. Campina Grande, Paraíba, 1999 a 2002.....	73
Tabela 2	Modelo final de regressão de Cox para mulheres com câncer de mama. Campina Grande, Paraíba, 1999 a 2002 .....	74

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1	Fluxograma da seleção dos pacientes para o estudo.....	37
----------	--	----

### ARTIGO 2

Figura 1	Curvas de sobrevida em cinco anos de mulheres com câncer de mama. Campina Grande-PB, 1999 a 2002.....	75
----------	--	----

# ÍNDICE

---

Lista de siglas	x
Lista de tabelas	xii
Lista de figuras	xiii
1. Introdução	16
1.1. Incidência do câncer de mama	16
1.2. Mortalidade	18
1.3. Fatores de risco	21
1.4. Sobrevida geral e fatores prognósticos	25
1.5. O câncer de mama no contexto da saúde pública	32
2. Objetivos	34
2.1. Objetivo geral	34
2.2. Objetivos específicos	34
3. Métodos	35
3.1. Variáveis do estudo	38
3.2. Análise estatística	40
4. Resultados	43
4.1. Descrição da população	43
4.2. Artigo 1- Fatores associados ao estadiamento e ao óbito em mulheres portadoras de câncer de mama	47
Resumo	49
Abstract	50
Introdução	51
Métodos	52
Resultados	54
Discussão.	58
Referências	62

4.3. Artigo 2- Sobrevida em cinco anos de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados em Campina Grande, Paraíba, Brasil	65
Resumo	67
Abstract	68
Introdução	69
Métodos	70
Resultados	73
Discussão.	79
Referências	82
5. Conclusões	86
6. Referências Bibliográficas	87
7. Apêndices	99
8. Anexos	106

# 1. INTRODUÇÃO

---

## 1.1. INCIDÊNCIA DO CANCER DE MAMA

O impacto global do câncer no mundo duplicou nos últimos 30 anos, principalmente nos países em desenvolvimento, onde ocorre metade dos casos novos e dois terços dos óbitos <sup>(1)</sup>. Baseado no GLOBOCAN, 2008, as estimativas foram aproximadamente 12,7 milhões de casos novos de câncer e 7,6 milhões de óbitos em todo o mundo, sendo 56% destes casos e 64% das mortes em países em desenvolvimento <sup>(1, 2)</sup>. Este aumento deve-se principalmente ao envelhecimento e crescimento populacional, além de hábitos e estilos de vida que contribuem com aumento de fatores de risco como tabagismo, sedentarismo e “ocidentalização” da dieta <sup>(3)</sup>.

Um total de 1.529.560 novos casos de câncer e 569.490 mortes foram estimados para 2010 nos Estados Unidos. A taxa de incidência anual tem diminuído nos últimos anos na proporção de 1,3% por ano nos homens e 0,5% nas mulheres <sup>(4)</sup>. No Brasil, as estimativas, para o ano de 2010, apontaram para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer <sup>(5)</sup>.

A incidência de todos os cânceres em conjunto é duas vezes maior nos países desenvolvidos que nos países em desenvolvimento, contudo a taxa de mortalidade é 21% maior nos homens e 2% maior nas mulheres, esta disparidade deve-se a diferenças regionais de prevalência e distribuição de fatores de risco, assim como a detecção precoce e ao acesso ao tratamento <sup>(3)</sup>. Nos países desenvolvidos ocorre um maior número de casos de neoplasias com melhores taxas de sobrevida como de próstata, mama e coloretal enquanto que nos países menos desenvolvidos são mais comuns cânceres de pior prognóstico como de fígado, estômago e esôfago <sup>(1)</sup>.

O câncer de mama além de ser o mais freqüentemente diagnosticado e líder em causa de mortes por câncer nas mulheres, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento, perfazendo 23% de todos os casos de câncer e 14% das mortes por

câncer <sup>(3)</sup>. Estima-se que aproximadamente 10% das mulheres da população geral dos países ocidentais desenvolverão câncer de mama, em alguma época <sup>(6)</sup>. Portanto, este tipo de câncer tem grande relevância para a saúde pública no contexto mundial, apresentando 1,29 milhões de casos novos/ano, seguido dos tumores de colo do útero, cólon e reto, estômago e pulmão (*World Cancer Report 2008*) <sup>(2)</sup>. Para 2010, estimou-se a ocorrência nos Estados Unidos de 209.060 novos casos e 39.840 mortes por câncer de mama <sup>(4)</sup>.

As taxas de incidência são maiores na Europa ocidental, norte da Europa, Austrália, Nova Zelândia e América do Norte. São intermediárias na América do sul, Caribe e norte da África e mais baixas na Ásia e África subsaariana. Diferenças nos fatores reprodutivos (história de longa vida menstrual, nuliparidade) e hormonais (reposição hormonal pós-menopausa e uso de contraceptivos orais), além da acessibilidade a detecção precoce podem ser fatores atribuídos a esta variação de incidência <sup>(7,8)</sup>.

Houve um aumento de incidência de neoplasia de mama entre a década de 1980 e 1990 em muitos países desenvolvidos. Esta elevação pode ser atribuída, por um lado, a um aumento da terapia hormonal pós-menopausa e, por outro pela maior detecção devido à intensificação da realização de exames de *screening* <sup>(9)</sup>. Tendo havido uma queda significativa da incidência em alguns países como Estados Unidos, Reino Unido, França e Austrália no início do século XXI, coincidindo com menor uso da reposição hormonal <sup>(10-16)</sup>.

Apesar da concepção comum de que se trata de um problema dos países ricos, a maioria das mortes por câncer de mama ocorre em países em desenvolvimento <sup>(1)</sup>. A taxa de incidência global aumenta aproximadamente em 0,5% ao ano desde 1990, enquanto nos países mais pobres têm aumentado cerca de 5% <sup>(17,18,19)</sup>. Na China este aumento é de 3-4% ano, mesmo sem uma política de *screening* e nas áreas urbanas este aumento foi de 20 a 30% na última década <sup>(17,20)</sup>. Entre os países asiáticos Japão, Singapura e Coreia as taxas de incidência têm dobrado ou triplicado nos últimos 40 anos <sup>(21)</sup>. Nas áreas urbanas da Índia, nos últimos 15 anos, o câncer de mama tem ocupado o lugar do câncer de colo útero como o mais diagnosticado <sup>(21)</sup>.

Estudos indicam que o câncer de mama é o mais prevalente mundialmente, devido a longa sobrevivência global. Em 2002, estimava-se que havia mais 4,4 milhões de mulheres acometidas pela patologia <sup>(17)</sup>. O cenário é semelhante no Brasil, o número de casos novos

de câncer de mama esperados para o Brasil em 2010 foi de 49.240, com um risco estimado de 49 casos a cada 100 mil mulheres. Na Região Sudeste, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres, com um risco estimado de 65 casos novos por 100 mil. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, este tipo de câncer também é o mais frequente nas mulheres das regiões Sul (64/100.000), Centro-Oeste (38/100.000) e Nordeste (30/100.000). Apenas na região Norte ocorre uma maior incidência de tumores de colo de útero, sendo o câncer de mama a segunda neoplasia mais incidente (17/100.000) <sup>(5)</sup>.

O número absoluto dos casos de câncer de mama aumentou 249% no período de 1999 a 2003 em Goiânia- GO, fato que pode ser explicado pelo crescimento populacional da cidade e uma maior abrangência do registro de câncer de Goiânia. Houve também um aumento real da incidência principalmente na faixa etária de 50 a 59 anos, associado a um maior rastreamento, apesar da cobertura mamográfica no Estado de Goiás ser apenas de 46% para mulheres com mais de 40 anos <sup>(22, 23)</sup>.

Dados do Registro de Base Populacional de João Pessoa entre os anos de 2001 - 2005 evidenciaram uma taxa de incidência ajustada por idade de 62,69 por 100 mil <sup>(24)</sup>. A estimativa, para o ano de 2010, das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres para o Brasil correspondeu a 49,27, contudo quando se analisou apenas as capitais dos estados brasileiros este valor elevou-se para 74,56. O mesmo comportamento observou-se nas estimativas para a região Nordeste e o Estado da Paraíba, respectivamente 30,11 e 28,68 por 100 mil mulheres, que quando comparadas com o conjunto das capitais nordestinas e de João Pessoa isoladamente, se elevaram para 53,14 e 59,34 respectivamente <sup>(5)</sup>.

## 1.2. MORTALIDADE

Segundo dados da OMS, o câncer é a terceira causa de morte no mundo, perdendo no ranking apenas para as doenças cardiovasculares e infecciosas/parasitárias. Apesar de uma tendência a declínio nos últimos anos, os números ainda são significativos, estima-se para 2011 na União Européia 1.281.436 mortes, com uma taxa de mortalidade padronizada de 143/100.000 para os homens e 85/100.000 para as mulheres <sup>(25)</sup>.

Nas capitais brasileiras o número de casos de morte por neoplasia tem uma tendência decrescente entre o período de 1980 a 2004 de forma semelhante à literatura mundial <sup>(25,26,27)</sup>, apesar de um estudo realizado por Cervi et al. ter analisando o período de 1980 a 2000 e mostrado uma tendência crescente <sup>(28)</sup>.

Dentro das mortes ocasionadas por neoplasia em mulheres o câncer de mama é a principal causa e a nona causa geral de morte nos países desenvolvidos <sup>(29)</sup>. É responsável por um total de 411.000 mortes por ano no mundo, sendo 1,6% de todas as causas de morte no sexo feminino <sup>(18)</sup>. Em contrapartida houve uma diminuição na mortalidade por câncer de mama na América do Norte e Europa nos últimos 25 anos resultante da detecção precoce através de mamografia e avanços terapêuticos <sup>(7,9,16,29,30)</sup>, tendo havido estabilidade entre 1960 e 1990 e desde então um declínio significativo, chegando a uma redução de 25-30 % no norte da Europa <sup>(29,30)</sup>.

Nos Estados Unidos da América para 2009, estimava-se 40.170 mortes em mulheres por câncer de mama e um declínio nas taxas de mortalidade de 3,2% por ano nas mulheres com idade menor que 50 anos e de 2% por ano naquelas acima de 50 anos <sup>(31)</sup>. Entretanto em muitos países da África e Ásia, incluindo Uganda, Coréia do Sul e Índia, tanto a taxa de incidência quanto a de mortalidade vêm aumentando <sup>(32,33)</sup>, podendo-se atribuir a fatores como mudanças de hábitos reprodutivos, inatividade física e obesidade <sup>(7,34,35)</sup>. O México também apresenta uma tendência de aumento da mortalidade em todas as faixas etárias quando analisado o período de 1980 a 2005 <sup>(36)</sup>.

A neoplasia de mama é a principal causa entre as mortes por câncer no Brasil desde 1979 (Ministério da Saúde/ INCA) <sup>(37,38,39)</sup>. A taxa de mortalidade por câncer de mama padronizada do Brasil no período de 1980 até 1994 mostra um incremento, seguido de estabilidade no período de 1995 a 2003 <sup>(26,38)</sup>. Ao analisarmos o período entre 2002 e 2004 pode-se observar uma taxa de mortalidade de 10,44 mortes por 100 mil mulheres, sendo que a taxa mais elevada foi encontrada na região Sudeste, existindo diferenças extremas entre as regiões Sudeste e Norte de 3,8 vezes <sup>(39)</sup>.

Malta et al. <sup>(38)</sup> ao analisarem a mortalidade por câncer de mama no período de 1980 a 2003, evidenciaram que entre as mulheres de 30 a 49 anos, houve aumento de 8,8 mortes por 100.000 mulheres em 1980, para 10,2 mortes por 100.000 mulheres em 1997, e a partir deste momento se iniciou uma inversão na tendência de crescimento, podendo refletir

melhora do diagnóstico e tratamento precoce. O mesmo comportamento foi observado para a faixa etária entre 60 e 69 anos, em que houve uma elevação de 33 para 42 mortes por 100.000 mulheres e um decréscimo da tendência a partir de 1995. Para a faixa etária entre 50 e 59 e acima de 70 anos, houve um crescimento para todo o período, porém com uma tendência mais expressiva para essa última faixa etária, alcançando valores de 68 mortes por cada 100.000 mulheres no ano de 2003 <sup>(38)</sup>. A evolução da mortalidade por câncer de mama em mulheres idosas de região Sul e Sudeste apresenta uma tendência crescente, que aumenta também de acordo com a faixa etária (60 a 69, 70 a 79 e acima de 80 anos) <sup>(40)</sup>.

Nos dados referentes a São Paulo, em 2002 as neoplasias foram a segunda causa de morte ficando abaixo apenas das doenças cardiovasculares, tendo a taxa de mortalidade de todos os cânceres e do câncer de mama se mantido crescente desde a década de 1970 <sup>(41)</sup>. Um maior coeficiente de mortalidade por câncer de mama dentre as neoplasias nas mulheres em idade reprodutiva foi evidenciado no período de 1991 a 1995 e um aumento intenso a partir dos 30 anos <sup>(42)</sup>. Dados sobre a mortalidade nas pacientes acima de 50 anos no período de 1979 a 1997 mostrou tendência a aumento principalmente na zona metropolitana <sup>(43)</sup>. Na Baixada Santista, a mortalidade por câncer de mama do período de 1980 a 1999 também apresentou uma tendência, sendo mais expressiva na cidade de Santos <sup>(44)</sup>.

No Rio Grande do Sul, o câncer de mama ocupa o topo das causas de mortalidade por câncer no gênero feminino e apresenta uma tendência crescente desde 1979 <sup>(45,46)</sup>. Ao analisarmos a mortalidade entre 1980 e 2002 percebe-se que o Rio Grande do Sul apresenta maior taxa de mortalidade padronizada (14,45) em todos os anos investigados, quando comparado com os Estados de Santa Catarina (8,93) e Paraná (9,95). Estima-se que, a cada ano, haja um aumento de 0,47% na taxa de mortalidade por câncer de mama, independente do Estado <sup>(47)</sup>.

Muitos estudos concentram-se nas capitais <sup>(28,44,45,46)</sup>, porém parece existir um comportamento distinto da mortalidade entre as diferentes regiões, com menores taxas no interior <sup>(48,49)</sup>. Um estudo realizado com a população de Juiz de Fora - MG no período de 1980 a 2006 também mostrou uma tendência a aumento da mortalidade. Ao analisarmos as faixas etárias constata-se um aumento na mortalidade nas faixas etárias de 50 a 59 anos e

acima de 70 anos; tendência decrescente entre 30 a 39 anos e 60 a 69 anos; taxas estáveis entre 40 e 49 anos<sup>(27)</sup>.

Dados da década atual indicam que também no Nordeste e na Paraíba esta é a principal causa de morte entre as neoplasias, apesar de não haver nenhum estudo com esta população e a fonte de dados ser do Ministério da Saúde. A taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil em 2006 foi de 10.91 por 100.000 mulheres, sendo que na região Nordeste e Estado da Paraíba as taxas corresponderam a 8.32 e 7.6 por 100.000 mulheres respectivamente. Há uma tendência de aumento das taxas desde 1986, com o incremento mais acentuado para o Nordeste e Estado da Paraíba, particularmente de 2004 em diante<sup>(37)</sup>.

### 1.3. FATORES DE RISCO

A incidência aumenta com a idade, sendo mais acometidas as pacientes com mais de 50 anos<sup>(50-55)</sup>. Dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia com 15 anos de seguimento mostram que 57% das pacientes tinham mais de 50 anos e 15,2% tinham 40 anos ou menos<sup>(22)</sup>. Um estudo em João Pessoa-PB, observou que 49,6% dos casos encontravam-se entre a faixa etária 41 a 60 anos e 12,1% dos casos estavam abaixo de 40 anos<sup>(56)</sup>. Inúmeros outros fatores estão associados com o aumento da incidência de câncer de mama, dentre eles destacam-se os fatores étnicos, história familiar e reprodutiva como a nuliparidade, ser primigesta após os 35 anos, uso de anticoncepcionais orais, menarca precoce e menopausa tardia<sup>(50,57,58,59,60,61)</sup>.

O risco de câncer de mama aumenta proporcionalmente ao número de ciclos ovarianos. O risco diminui aproximadamente 15% a cada ano de retardo na menarca e aumenta 3% a cada ano de atraso da menopausa<sup>(62)</sup>.

A gravidez tem um efeito benéfico pela influência dos níveis de prolactina e da gonadotrofina coriônica, que acarretam uma proteção com a gravidez mais precoce e um efeito residual com as gravidezes subsequentes<sup>(63)</sup>. Adicionalmente há o efeito protetor da lactação provavelmente atribuído a supressão da ovulação, reduzindo-se 4,3% o risco a

cada ano de lactação <sup>(64)</sup>. Os achados da literatura brasileira são controversos, alguns estudos evidenciaram a ausência de amamentação e a condição de ser primigesta idosa como fatores de maior risco <sup>(65)</sup> e a multiparidade como efeito protetor <sup>(54)</sup>. Por outro lado, outros estudos realizados no Brasil não mostraram associações com a amamentação <sup>(53)</sup> ou a paridade <sup>(66)</sup>. O aborto espontâneo ou provocado não se apresenta como um fator associado ao câncer de mama <sup>(67)</sup>.

Em relação aos hormônios exógenos, um aumento de 15% a 25% do risco de câncer de mama pode ser observado com o uso de anticoncepcional oral (ACO) quando comparado com as mulheres que nunca o fizeram <sup>(68)</sup>. Entretanto após 10 anos ou mais este risco se iguala ao das mulheres que nunca usaram. Este fato tem uma importância especial já que a maioria das mulheres faz uso de ACO quando jovens, momento em que o risco de neoplasia é mais baixo, além do fato de que o risco era mais elevado com os ACO mais antigos que apresentavam altos níveis de estrógeno <sup>(69)</sup>. Um estudo de caso-controle realizado em 2001, no Rio Grande do Sul não encontrou associação entre ACO e câncer de mama nem por faixa etária e nem por tempo de uso, apesar de um risco aumentado no subgrupo de mulheres com idade superior a 45 anos e usuárias por mais de 5 anos. <sup>(70)</sup>

O risco de câncer de mama também se eleva entre as mulheres que fazem terapia de reposição hormonal pós-menopausa (TRH) <sup>(71)</sup>. Um estudo randomizado observando o uso de estrógeno associado à progesterona mostrou uma maior incidência de câncer de mama em relação ao grupo placebo e também um diagnóstico com estágio mais avançado, entretanto este risco depende diretamente da duração do tratamento e reduzindo-se após a interrupção e anulando-se em aproximadamente 5 anos <sup>(72,73)</sup>.

Os hormônios endógenos também podem ter seu papel na carcinogênese. Estudos têm avaliado o efeito direto do estrógeno e da testosterona e têm-se identificado uma associação direta entre as concentrações de estrógeno e o risco de câncer de mama na pós-menopausa, principalmente nos tumores positivos para receptores de estrógeno e progesterona. Risco similar se evidencia com os níveis de testosterona e outros androgênicos <sup>(74)</sup>.

As patologias benignas da mama como doença fibrocística e os fibroadenomas apesar de não serem condições pré-malignas podem estar associadas a um risco 2 a 3 vezes

maior devido à proliferação epitelial e alterações hormonais que estão associadas a estas condições <sup>(2)</sup>.

Apesar de 90% dos casos de câncer de mama serem considerados esporádicos, ter um parente de primeiro grau com história de câncer de mama aumenta aproximadamente duas vezes o risco, sendo este risco mais elevado quando se tem uma incidência familiar maior (se  $\geq 3$  parentes, risco relativo: 3,9 (IC<sub>95%</sub>: 2,03-7,49)) <sup>(75)</sup>. Não há diferença significativa entre a sobrevivência das pacientes com e sem história familiar positiva para câncer de mama, sugerindo uma larga heterogeneidade entre os casos com história familiar <sup>(70)</sup>.

Algumas doenças genéticas hereditárias bem caracterizadas estão associadas a um alto risco de câncer de mama e outras neoplasias. Estima-se que 5% a 10% dos cânceres de mama surjam em mulheres com mutações genéticas. Mutações no BRCA1 (cromossomo 17) estão associadas a alto risco de câncer de mama (80-90%) e ovariano (20-30%) e no BRCA2 (cromossomo 11) de câncer de mama (40-60%), ovariano (40-50%), de colon, de mama masculina e de próstata. Estas mutações predominam na população judaica Asquenazi <sup>(76,77)</sup>, apesar de um estudo realizado nesta população e a população geral de São Paulo e Porto Alegre ter identificado uma mortalidade semelhante, sugerindo que fatores ambientais possam interferir no papel da mutação genética neste grupo étnico como fatores protetores retardando a expressão da mutação <sup>(74)</sup>. Outras síndromes de câncer genético menos comuns associadas à neoplasia de mama são as síndromes de Li Fraumeni (mutação do p53), de Cowden (harmatomas múltiplos), Muir (variante Lynch II), Lynch II e ataxia-telangectasia <sup>(2)</sup>.

Um estudo realizado com 260 famílias brasileiras que apresentam agregação familiar para câncer de mama e ovário correlacionou a idade média de início destes tumores ao longo de quatro gerações, observando-se que quanto maior o número de casos de câncer na família, maior o coeficiente de correlação entre as idades de início destes cânceres. Constatou-se também um declínio de oito a dez anos na idade média de início do câncer nessas famílias ao longo de três gerações, reforçando a hipótese de uma interação entre fatores ambientais e genéticos no desencadeamento destes tumores <sup>(78)</sup>.

O papel dos fatores nutricionais ainda não é completamente estabelecido nos estudos clínicos <sup>(79)</sup>. Muitos estudos investigaram a influência dietética das frutas, vegetais,

fibras e fitoestrógenos, porém nenhuma associação consistente foi determinada de forma prospectiva, apesar de evidências de um efeito protetor da soja e dos folatos <sup>(80,81)</sup>. Estudos brasileiros relatam um efeito protetor de frutas e uma associação positiva com a ingestão frequente de carne vermelha com alto teor de gordura <sup>(82,83)</sup>

O ganho de peso na vida adulta tem sido associado com aumento da incidência de câncer de mama na pós-menopausa <sup>(79,63)</sup>. O Women's Health Initiative Dietary Modification Trial <sup>(84)</sup> foi um grande estudo que demonstrou o impacto da modificação da dieta e a redução do risco de câncer de mama nas mulheres que perdem peso na pré e pós-menopausa. Os dados do Iowa Women's Health Study revelam que mulheres que perdem 5% ou mais de seu peso antes da menopausa têm uma redução de risco de 40% e após a menopausa este risco reduz em 25% <sup>(85)</sup>. O Nurse Health Study também demonstrou uma redução no risco de aproximadamente 56% nas mulheres que perderam 10 kg após a menopausa <sup>(86)</sup>.

Parece haver uma relação inversa entre IMC e câncer de mama nas mulheres jovens e direta na pós-menopausa <sup>(87)</sup>. Estudo realizado no Rio de Janeiro por Vasconcelos et al em 2001, não conseguiu demonstrar o efeito, já estabelecido na literatura, da influência do ganho de peso na pós-menopausa, porém evidenciou uma forte associação com a perda de peso entre 18 a 30 anos e a neoplasia que ocorre nas mulheres pré-menopausadas <sup>(88)</sup>.

Um maior consumo alcoólico também é considerado como um fator de risco para o câncer de mama, o consumo de três ou mais doses por dia aumenta o risco de 30 a 50%. <sup>(89,90,91)</sup>. Tanto a obesidade como o consumo excessivo de álcool levam a alterações hormonais e metabólicas que justificam esta influência no risco da neoplasia. Em contrapartida, pelos mesmos motivos, os exercícios físicos têm efeito protetor.

Fatores socioeconômicos como a baixa renda familiar, o baixo nível educacional <sup>(82)</sup> e morar em zona rural <sup>(54)</sup> foram identificados em alguns estudos brasileiros como fatores de risco. Este dado tem que ser melhor estudado devido a possibilidade de vieses, já que a maior parte dos estudos brasileiros são realizados em serviços públicos de assistência à saúde onde a maior abrangência de atendimento é das classes sociais mais baixas.

Uma única revisão sistemática sobre os estudos para determinar os fatores de risco para câncer de mama na população brasileira foi realizada em 2005, identificou 14 estudos onde foram pesquisados 29 fatores de risco, porém apenas 11 foram investigados em 4

estudos ou mais. As prevalências variaram grandemente e com amostras muito heterogêneas não tendo sido possível calcular uma medida sumário para as mesmas <sup>(61)</sup>. Estudos como este seriam importantes para identificar na nossa população geral a distribuição dos fatores de risco e os grupos que se beneficiariam com medidas que favorecessem a detecção precoce.

Como estratégias de prevenção primária da neoplasia da mama se recomendam controle do peso com redução da ingesta calórica, aumento da atividade física e diminuição da ingesta alcoólica <sup>(92)</sup>.

#### 1.4. SOBREVIDA GERAL E FATORES PROGNÓSTICOS

Fatores prognósticos são parâmetros possíveis de serem mensurados no momento do diagnóstico e servem como preditores da sobrevida do paciente. O principal para o câncer de mama é o estadiamento, que influencia de forma marcante a sobrevida. Para pacientes em estágio 0 ou I, somente uma em oito mulheres morre em dez anos; em estágio II, um terço morre em dez anos, e para os estágios III e IV o prognóstico é muito pobre. Poucas mulheres em estágio IV permanecem vivas ao fim de dez anos <sup>(93)</sup>.

A análise da sobrevida nos Estados Unidos, no período de 1975 a 1989, indica uma melhora da sobrevida a partir dos anos 80, principalmente nas mulheres acima de 70 anos. A sobrevida aumentou significativamente em todas as idades para as doenças localizadas e com comprometimento regional, que pode refletir os benefícios do tratamento adjuvante sistêmico instituído a partir desta época <sup>(16)</sup>.

Segundo dados do *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) <sup>(55)</sup>, entre 1999-2006 nos Estados Unidos 60 % dos casos eram de tumores localizados e apresentaram uma sobrevida em 5 anos de 98%, 33% dos casos tinham comprometimento ganglionar e 5% eram metastáticos com sobrevida global em 5 anos de 83,6% e 23,4% respectivamente. No período de 2004 a 2006, a taxa de incidência de tumores avançados era maior entre a faixa etária de 60-79 anos e entre mulheres negras, sendo relevante o fato de 81,2% das

mulheres entre 50 e 74 anos terem recebido a recomendação de realizar os exames mamográficos de screening em 2008 <sup>(94)</sup>.

Numa análise da variação de sobrevida na Europa entre 1978-1989, houve uma tendência a um aumento de sobrevida global na maioria dos países, de 66% entre 1978-1980 para 72% para o período de 1987-1989, sendo esta variação mais marcante nos países mais ricos. A análise por faixa etária apresentou o mesmo comportamento exceto nas pacientes mais jovens (<40 anos) onde não houve melhoria da sobrevida no período analisado <sup>(52)</sup>.

A sobrevida em 5 anos tem aumentado lentamente nos países desenvolvidos, em torno de 85%, porém nos países em desenvolvimento encontra-se em torno de 50 a 60% <sup>(2)</sup>. Apesar dos significantes avanços científicos, a maioria dos países do mundo tem dificuldades financeiras que limitam a detecção precoce, e dificultam o diagnóstico e a terapêutica da patologia, acarretando uma pior sobrevida, principalmente devido ao diagnóstico ocorrer em uma fase mais avançada da neoplasia <sup>(95)</sup>.

Dependendo do desenvolvimento socioeconômico da região os estadiamentos III e IV ocorrem na maioria dos diagnósticos iniciais e esta diferença em relação ao estadiamento ao diagnóstico impacta diretamente na sobrevida. Na Índia, dados de 2001, revelam que dos 75000 casos diagnosticados por ano 50 a 70% são de tumores localmente avançados (estádio III) ou metastáticos (estádio IV) <sup>(96)</sup>. Na Arábia Saudita em 2003, 29% eram de doença localizada, 55% com comprometimento linfonodal e 16% com metástases à distância, assim como no Egito 25,5% dos casos eram de doença localizada, 58% com linfonodos comprometidos e 16,5% com metástases <sup>(2)</sup>. No Iraque, aproximadamente 1/3 das mulheres diagnosticadas tem entre 40 e 49 anos e em 90% dos casos o diagnóstico foi realizado através do auto-exame, sendo que apenas 32% procuraram assistência médica no primeiro mês. Ocorreu diagnóstico em estágio avançado (III e VI) em 47% das mulheres e 73% dos casos tinham linfonodos positivos ao diagnóstico. Dados que refletem o baixo nível educacional da população e falta de informação sobre o real significado do auto-exame <sup>(97)</sup>.

Na zona rural dos Estados Unidos foi observada uma menor prevalência do tratamento padrão preconizado e de cirurgias conservadoras, além de uma maior incidência de diagnóstico de cânceres em fases mais avançadas quando comparada com os pacientes

da zona urbana <sup>(98)</sup>. Na Polônia também foram observados tumores de mama mais avançados em áreas rurais, apesar de uma maior incidência da patologia nas zonas urbanas<sup>(99)</sup>.

Na Europa e América do Norte 38 % e 30 % dos casos registrados foram localmente avançados ao diagnóstico, respectivamente, entre 1990 e 1992 <sup>(100)</sup>. Estudos brasileiros indicam que na década de 90, um percentual de aproximadamente 60 a 70 % dos casos de câncer de mama eram diagnosticados em estágio avançado <sup>(101,102)</sup>. Porém, na última década houve uma redução no percentual de casos diagnosticados em estágio avançado, o que pressupõe uma melhor detecção precoce <sup>(22,103)</sup>. A análise da evolução temporal dos estádios ao diagnóstico nas mulheres em Goiânia- GO entre os anos de 1989 e 2003 mostrou uma diminuição dos casos metastáticos de 24,1% para 6,3% do primeiro quinquênio em relação ao terceiro e um aumento dos tumores *in situ* de 0,2% para 4,2%, além de um maior percentual para os tumores localizados na mama de 33,2 para 52,4% <sup>(22)</sup>.

O estudo CONCORD <sup>(104)</sup>, compara a sobrevida estimada nos cinco continentes para o câncer de mama em 5 anos. A variação foi de 80% ou mais para a América do Norte, Suécia, Japão, Finlândia e Austrália, menor que 60% para o Brasil e Eslováquia e abaixo de 40% para a Argélia. Esta análise incluiu adultos (15-99 anos) diagnosticados com câncer de mama no período de 1990-94 e seguidos até 1999, a partir de registros de base populacional de 31 países.

No Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer (INCA), dados de 1998 apresentam o estadiamento III em 44,8% dos casos, o IV em 16,3%, enquanto apenas 6,3% tiveram o seu diagnóstico nos estádios 0 e I <sup>(105)</sup>. Dados da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) mostram que dos casos diagnosticados em São Paulo, entre 2000 e 2002, 5% eram neoplasias *in situ* (estádio 0), 15% em estágio I, 42% em estágio II, 28% em estágio III e 10% em estágio IV <sup>(106)</sup>.

Na análise de sobrevida de um grupo de pacientes atendidas no INCA entre 1995 e 1996 evidenciou-se uma sobrevida geral em cinco anos de 75%, variando de 64% para as pacientes com linfonodos comprometidos e 84% para as pacientes sem comprometimento linfonodal <sup>(107)</sup>.

Em Santa Catarina, a sobrevida geral em cinco anos das pacientes atendidas no período de 2000 a 2002 foi 76,2%. Sendo que 18,1% das mulheres com estágio I

apresentaram melhor sobrevida de 93,6%; 46,2% eram estágio II e a sobrevida foi de 87,8% e as pacientes de estágio III (24,3%) e estágio IV (11,4%) apresentaram sobrevidas de 62,5% e 27,3% respectivamente. O risco de óbito das mulheres com estágio III foi 7,18 vezes maior que as mulheres em estágio I <sup>(108)</sup>. No Rio Grande do Sul entre o período de 1980 a 2000 a sobrevida geral foi de 87,7% com uma curva decrescente de acordo com a piora do estadiamento, 97% para o estágio I e 57% para o estágio IV; também foi significativa a diferença entre as curvas de sobrevida quando analisou-se o tamanho tumoral e o comprometimento linfonodal isoladamente <sup>(109)</sup>.

No Pará, a sobrevida geral em 5 anos foi de 61% no período de 1993 a 1995, com 46% dos casos diagnosticados no estágio II e 37,4% no estágio III, porém a sobrevida quando estratificada em relação ao tamanho do tumor foi igual a 65% para o T2 e 64% para o T3. Quanto à análise da variável comprometimento ganglionar, a sobrevida também apresentou associação estatisticamente significativa ( $p=0,002$ ). Para os casos sem envolvimento ganglionar, N0, observou-se a maior sobrevida (80%), e para os casos com comprometimento ganglionar, N1, a sobrevida foi de 55% <sup>(49)</sup>.

Em mulheres diagnosticadas com câncer invasivo da mama entre 1998 e 2000 e atendidas no Município de Juiz de Fora/ MG observou-se uma sobrevida em cinco anos de 81,8%. Nesse estudo, os fatores prognósticos independentes mais importantes foram o tamanho tumoral (maior que 2,0 cm Hazard Ratio (HR) = 1,97; Intervalo de Confiança 95% (IC 95%): 1,26-3,07) e o comprometimento dos linfonodos axilares (com metástase HR= 4,04; IC 95%: 2,55-6,39), ajustado por idade ao diagnóstico, tamanho tumoral, comprometimento linfonodal e local de residência <sup>(110)</sup>. Outro estudo com a mesma população, mas analisando somente as mulheres que não apresentavam câncer metastático, encontrou uma sobrevida de 82%, para o período de cinco anos. A função de sobrevida apresentou diminuição significativa de acordo com o aumento do tamanho tumoral (até 2,0cm: 87,2%; maior que 2,0cm: 78,9%) e do estágio da doença (I: 90%; II: 89%; III: 68,7%) <sup>(111)</sup>.

Outros fatores também interferem na sobrevida como a idade ao diagnóstico, sendo menor a média de idade nas pacientes de pior prognóstico <sup>(52,112)</sup>. Há evidências de que as pacientes mais jovens têm uma melhor resposta ao tratamento quimioterápico, porém têm uma maior taxa de recidiva e metastatização, podendo este paradoxo ser atribuído a uma

subpopulação tumoral com maior potencial de micrometastatização refratária ao tratamento quimioterápico<sup>(113)</sup>.

Alguns estudos brasileiros confirmam que as pacientes com idade abaixo de 40 anos no diagnóstico têm um pior prognóstico de forma independente<sup>(51,114)</sup>. Em Santa Catarina a faixa etária de menor sobrevida foi a das mulheres com menos de 30 anos<sup>(108)</sup>. Apesar de outros estudos contradizerem esta informação, como o realizado na Suíça que não evidenciou diferença estatística significativa entre a sobrevida de mulheres mais jovens, tendo determinado como fatores independentes o estadiamento, o grau de diferenciação e o status dos receptores hormonais<sup>(115)</sup>. Outros estudos, também não mostraram a faixa etária mais jovem como fator significativo na sobrevida<sup>(49, 109,110,111)</sup>, entretanto no Rio Grande do Sul havia um pequeno número de pacientes com idade menor que 40 anos<sup>(109)</sup> e em Juiz de fora foi evidenciada uma sobrevida melhor para o grupo etário de mulheres com idade inferior a 50 anos<sup>(111)</sup>.

Mais de 80% das neoplasias de mama se originam do epitélio ductal e a minoria do epitélio lobular, nas últimas décadas esta diferença tem aumentado<sup>(2)</sup>. O tipo histológico carcinoma ductal infiltrante é mais comum e de pior prognóstico<sup>(22,116)</sup>, apesar de estudos no Brasil mostrarem uma pior sobrevida para os outros tipos de carcinoma<sup>(49,108)</sup>.

Influenciam o prognóstico além do grau histopatológico do tumor e *status* do receptor hormonal, o tempo entre o diagnóstico e início de tratamento<sup>(112,115,117)</sup>. O maior grau de diferenciação tumoral está associado a uma menor sobrevida e a positividade aos receptores hormonais, principalmente o de estrógeno a um aumento nos percentuais de sobrevida<sup>(107,109,112)</sup>.

No Rio de Janeiro, o risco de morte foi 212,9% maior entre as mulheres com tempo de diagnóstico e início do tratamento superior a seis meses, assim como 91% maior entre as mulheres que foram atendidas em unidades de saúde com volume pequeno e médio de atendimento<sup>(112)</sup>. Em outros estudos, entretanto, este tempo de espera não interferiu significativamente na sobrevida apesar de evidenciar uma tendência a uma pior sobrevida<sup>(49,111)</sup>.

A superexpressão do c-erbB-2 está associada a um mau prognóstico muito provavelmente pelo maior potencial de atividade metastática apresentado pelas células que o expressam e ocorre em aproximadamente 20% dos cânceres de mama<sup>(116)</sup>. Um estudo no

Rio Grande do Sul confirmou a pior sobrevida, com o risco 2,51 vezes maior de óbito entre as paciente com superexpressão de c-erbB-2 <sup>(109)</sup>.

Para um bom planejamento terapêutico é necessário basear-se em alguns fatores como o estadiamento TNM, a idade, a condição menopausal, a dosagem dos receptores hormonais e o status de expressão c-erbB-2. Uma revisão dos estudos clínicos randomizados recentes sobre a sobrevida global e sobrevida pós-progressão no câncer de mama avançado evidenciou ganhos de sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, estatisticamente significantes, com as diversas linhas terapêuticas hormonais e quimioterápicas disponíveis na atualidade <sup>(118)</sup>.

Brito et al. relataram diferença significativa entre as curvas de sobrevida em relação a dados do tratamento como tipo de hormonioterapia, realização de cirurgia e as combinação de terapêuticas <sup>(112)</sup>. Cinta, Guerra e Bustamante-Teixeira, analisando as pacientes com câncer não metastático, encontraram uma menor sobrevida para as pacientes que não completaram o esquema quimioterápico adjuvante (71,7% versus 83,5%, p=0,03) e uma melhor sobrevida para as pacientes que realizaram hormonioterapia adjuvante (85,3%, p=0,05) <sup>(111)</sup>.

Fatores socioeconômicos e demográficos influenciam tanto a incidência, como a sobrevida de câncer de mama. Mulheres com alto nível socioeconômico apresentam um melhor prognóstico e uma menor mortalidade por câncer de mama <sup>(98,119)</sup>. As mulheres de classe social menos favorecidas têm o diagnóstico estabelecido num estágio mais avançado <sup>(120)</sup>. As probabilidades condicionais de sobrevida são menores para mulheres sem planos de saúde, atendidas em unidades isoladas e em serviços de natureza filantrópica ou ainda localizados no interior <sup>(112)</sup>. Um dado interessante é que, num estudo realizado em Juiz de Fora, as mulheres que residiam em outras cidades apresentaram um risco de óbito menor em relação àquelas que moravam no município de referência (HR=0,68; IC 95%: 0,47-0,98) <sup>(110)</sup>.

Em um estudo comparativo entre Ontário no Canadá e Califórnia nos Estados Unidos com mulheres que apresentavam linfonodos negativos ao estadiamento encontrou uma associação entre a população de baixa renda e uma menor sobrevida na Califórnia, mas não em Ontário, contudo se constatou que as mulheres canadenses foram submetidas a mais cirurgia conservadora e a radioterapia que as californianas, podendo indicar que uma

menor sobrevida está mais relacionada a dificuldades de diagnóstico precoce e de acesso ao tratamento do que a pobreza *per se*.<sup>(121)</sup>

Apesar de estudos da década de 1980 não demonstrarem a raça isoladamente como um fator de pior prognóstico<sup>(122,123)</sup>, estudos mais recentes revelam que a etnia afro-americana é um fator independente preditor de pior prognóstico, apesar dos fatores biológicos e ou terapêuticos determinantes desta disparidade não serem completamente elucidados<sup>(120,124)</sup>, podendo haver interferência do estilo de vida como tabagismo e etilismo e do índice de massa corpórea (IMC)<sup>(125)</sup>. Field et al. evidenciaram que a raça/cor é um fator que interfere na sobrevida, mesmo controlando para fatores tumorais, pois mulheres de ascendência africana apresentaram maior risco de morte<sup>(126)</sup>. Resultado semelhante foi relatado por Lannin et al que na análise multivariada demonstrou que apesar dos fatores econômicos e culturais influenciarem, isoladamente, não explicam um maior número de casos avançados ao diagnóstico nestas mulheres<sup>(124)</sup>.

Warner e Gomez avaliaram o impacto da composição racial na vizinhança e a segregação nas áreas residenciais metropolitanas na Califórnia. As negras apresentaram um maior comprometimento linfonodal e metástases a distância, além de tumores mais indiferenciados e maior negatividade para os receptores de estrógeno e progesterona; havia um número maior de negras nas áreas de menor poder socioeconômico. Nas áreas com maior número de negros houve uma mortalidade menor por câncer de mama entre as negras e mais alta entre as mulheres brancas que residiam na mesma região. Contudo a composição racial da vizinhança e a segregação metropolitana não conseguiram explicar as diferenças do estadiamento ou da sobrevida entre as mulheres negras e brancas<sup>(127)</sup>.

Em um estudo num hospital universitário em Uberaba, Minas Gerais, observou-se maior prevalência de mulheres brancas em estádios iniciais (0, I e II) em relação as mulheres de outras cores/raças<sup>(128)</sup>. Em Santa Catarina<sup>(108)</sup>, as mulheres brancas apresentaram uma melhor sobrevida quando comparadas as mulheres de outras raças agrupadas (negras, pardas, amarelas e indígenas) 76,9% versus 62,25% (*log-rank*,  $p < 0,01$ ), porém na análise multivariada a raça/cor não foi um fator independente de influência na sobrevida. Resultados semelhantes achados em Juiz de Fora, Minas Gerais<sup>(110,111)</sup>.

Outro fator que sofre influência do nível socioeconômico é a escolaridade. Em Santa Catarina as mulheres com nível superior apresentaram melhor sobrevida global em

cinco anos (92,2%) quando comparadas às mulheres com segundo grau (84%), primeiro grau (73,6%) e analfabetas (56%) (*log-rank*,  $p>0,01$ ), sendo que as analfabetas apresentaram um risco 7,4 vezes maior de morrer que as com nível superior <sup>(108)</sup>. No Pará apesar da alta prevalência de baixo nível de escolaridade (40,3%) a educação das mulheres não mostrou associação com a sobrevida <sup>(49)</sup>.

Em suma, os fatores prognósticos inerentes ao tumor não são passíveis de intervenções diretas que modifiquem o curso da patologia, exceto a instituição de uma terapêutica adequada. Entretanto pode-se interferir na sobrevida positivamente com medidas que levem a um diagnóstico precoce bem como medidas que elevem as condições socioeconômicas da população.

## 1.5. O CÂNCER DE MAMA NO CONTEXTO DA SAÚDE PÚBLICA

O câncer de mama é um grave problema de saúde pública, o que pode ser visto pela sua alta prevalência no mundo, com características de alta incidência nos países desenvolvidos e de alta mortalidade nos países em desenvolvimento <sup>(17)</sup>. No Brasil observa-se incidência e mortalidade crescentes nas últimas décadas, demandando grande investimento financeiro para equacionar as questões de diagnóstico e tratamento <sup>(129)</sup>.

Pela tabela unificada de procedimentos dos SUS (competência maio/2011) <sup>(130)</sup> o custo que o governo tem com cada ciclo mensal de tratamento por paciente é de 800,00 reais para quimioterapia adjuvante, 1.400,00 reais para quimioterapia neoadjuvante e 1.700,00 e 2.378,90 para tratamento paliativo de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> linha, respectivamente. Enquanto isso, o custo por mamografia de rastreamento é de 45,00 reais, que pode proporcionar um diagnóstico em estágio inicial, muitas vezes não havendo indicação de tratamento quimioterápico adjuvante.

Apesar do menor custo da mamografia, a sua realização para rastreamento em toda a população feminina na faixa etária de risco tem ainda um alto custo para muitos países em desenvolvimento <sup>(131)</sup>, podendo tornar-se inviável, recomendando-se nestas situações a

promoção do conhecimento da população acerca dos sinais e sintomas e o autoexame, através de políticas educativas <sup>(132)</sup>. No entanto, os estudos mostram que o autoexame não é eficaz para o diagnóstico precoce <sup>(128)</sup>.

No Brasil, a partir de 29 de abril de 2009, conforme a Lei número 11.664, o Sistema único de Saúde (SUS) deve assegurar a realização de mamografia a todas as mulheres a partir dos 40 anos de idade. Entretanto na prática, a realidade ainda é bem diferente. Segundo dados do IBGE em 2008 no Nordeste, o percentual de mulheres entre 50 a 69 anos de idade que nunca realizaram o exame ainda foi de 45,1%. O rendimento mensal domiciliar *per capita* interfere na realização dos exames. Nos domicílios onde a renda era inferior a  $\frac{1}{4}$  do salário mínimo apenas 29,1% das mulheres realizaram o exame <sup>(133)</sup>. Outro fator importante é a desigualdade na distribuição dos mamógrafos, já que dos 4.469 existentes no país, 57% encontram-se nas regiões Sul e Sudeste, 18% no Nordeste e apenas 1,4% (63 mamógrafos) no Estado da Paraíba <sup>(134)</sup>.

Assim, observa-se que a prevenção primária desta morbidade é de baixa efetividade, restringindo-se à adoção de medidas de estilo de vida saudável, tais como atividade física, alimentação balanceada e redução de hábitos como etilismo e tabagismo. Portanto é importante o avanço do conhecimento sobre os fatores determinantes do estadiamento, bem como o aperfeiçoamento das medidas terapêuticas e diagnósticas visando à cura ou a uma maior sobrevida da população acometida.

## 2.OBJETIVOS

---

### 2.1. GERAL

Estudar os fatores associados ao estadiamento, sobrevida e ao óbito de mulheres portadoras de neoplasia maligna da mama, atendidas num hospital de referência em Campina Grande, Paraíba.

### 2.2. ESPECÍFICOS

- Descrever na população estudada as:
  - I. Características sociodemográficas: idade no momento do diagnóstico, raça/cor, escolaridade, estado civil, local de procedência, zona de moradia.
  - II. Variáveis clínicas: IMC, história familiar e reprodutiva.
  - III. Características tumorais e estadiamento da doença.
  - IV. Intervenções praticadas: tempo decorrido entre diagnóstico e início do tratamento, tipo do tratamento realizado.
- Determinar os fatores de risco associados ao estadiamento ao diagnóstico e ao óbito
- Determinar a sobrevida geral da coorte.
- Analisar os fatores associados ao tempo de sobrevida em 5 anos.

### 3. MÉTODOS

---

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva de mulheres portadoras de câncer de mama atendidas no Hospital da FAP – Fundação Assistencial da Paraíba no período 1º de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2002. Este é um hospital filantrópico conveniado ao SUS, que desde 1999 foi reconhecido como Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON); no ano de 2009 atendeu 851 casos novos oncológicos, dentre os quais 177 foram de neoplasia de mama, e realizou uma média de 687 procedimentos de tratamento quimioterápicos por mês. É uma unidade de referência de tratamento oncológico no município de Campina Grande- PB e atende 36 outros municípios para tratamento quimioterápico e 88 municípios para radioterapia. É o único hospital para tratamento radioterápico do interior da Paraíba.

Os dados para este estudo foram coletados a partir dos prontuários da unidade ambulatorial para pacientes oncológicos. Foram analisados 3.112 prontuários cujo primeiro atendimento foi realizado entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2002, destes, identificados 534 casos de câncer de mama. Foram excluídos 95 casos devido ao diagnóstico ter ocorrido antes deste período e um caso foi excluído pela falta da data do diagnóstico. Portanto, na amostra final foram inclusos os 438 casos de mulheres portadoras de câncer de mama diagnosticadas no referido período.

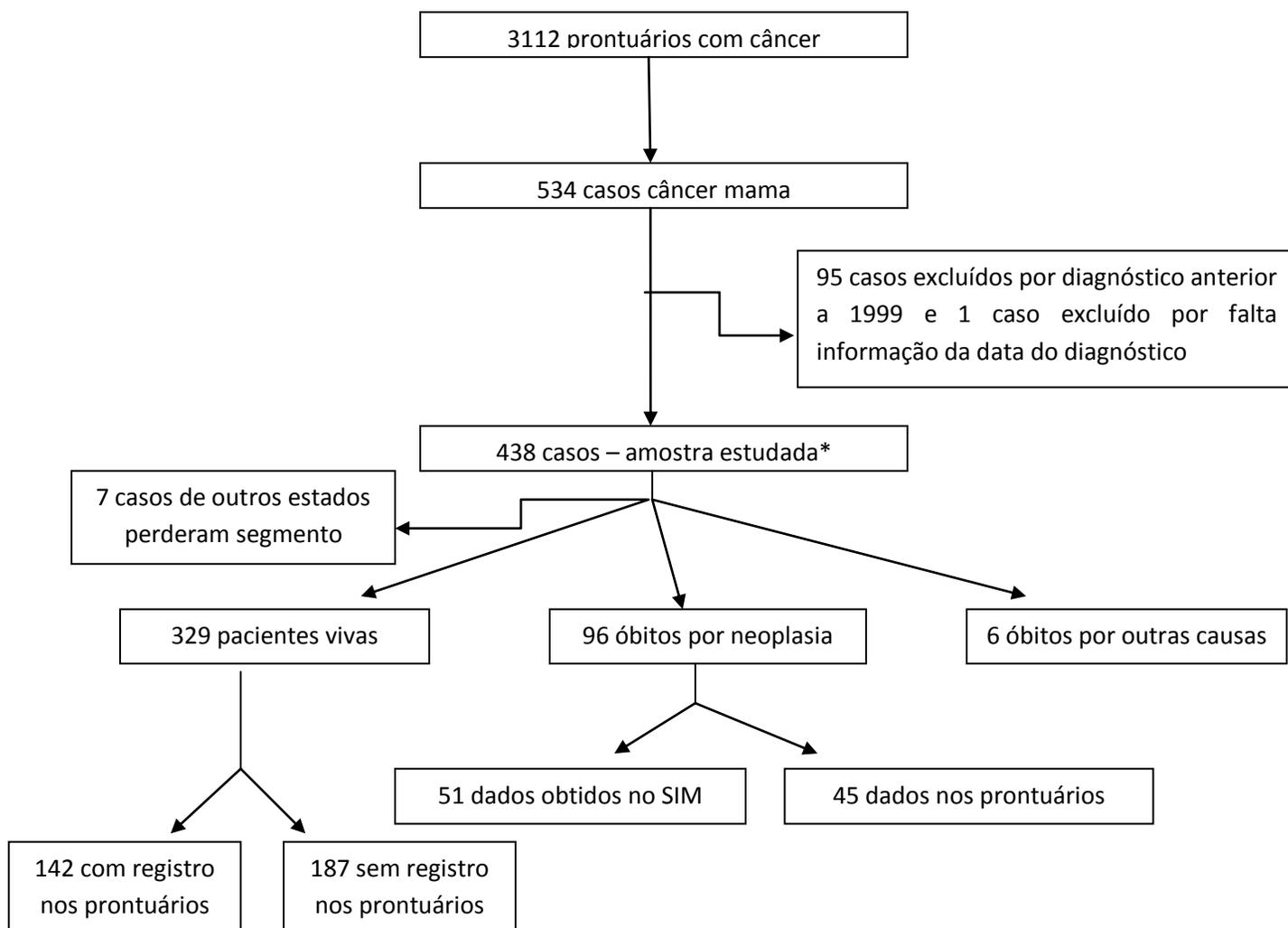
O seguimento das mulheres se deu por 5 anos a partir da data do diagnóstico. A determinação do status vital neste período foi verificada nos prontuários e quando houve perda do seguimento ao longo dos 5 anos, a informação foi obtida através de busca no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde para o Estado da Paraíba. Este banco de dados foi disponibilizado pela Secretaria de Saúde estadual.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (CAAE – 1304.0.000.133-10) (Anexo I). Seguindo os princípios da Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196/96, que apresenta as diretrizes regulamentadoras acerca de pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, nos estudos com dados

secundários, não há aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Contudo, foi assinado o Termo de Compromissos dos Investigadores (Anexo II), o Termo de Autorização Institucional (Anexos III e IV) e o Termo de Compromisso para Uso de Dados em Arquivo (Anexo V).

Durante o seguimento de cinco anos ocorreram 96 casos de óbito por neoplasia e 6 casos por outras causas não relacionadas à neoplasia (45 casos identificados através de dados dos prontuários e 51 casos através do SIM). Das 15 mulheres procedentes de outros estados 7 perderam o seguimento de acompanhamento hospitalar e foram excluídas da análise dos fatores associados ao óbito e na análise de sobrevida foram censuradas na data da última consulta. Entre as mulheres vivas 142 permaneceram em acompanhamento no hospital no período, tendo esta informação sido registrada no prontuário e 187 perderam o seguimento ao longo dos 5 anos. Como estas eram procedentes do Estado da Paraíba e não foram identificadas no SIM, embora exista a possibilidade de mobilidade das mesmas para outros estados, optou-se por considerá-las vivas ao final do seguimento. (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos pacientes para o estudo.



\*A amostra foi estudada (n=438) da seguinte forma:

- Análise de sobrevivência (Artigo 2): incluiu os 438 casos;
- Análise descritiva estratificada pelo estadiamento (Item 4.1) e a análise dos fatores associados ao estadiamento avançado (Artigo 1): 430 casos devido ao fato de 8 casos não apresentavam a informação sobre o estágio.
- Análise dos fatores associados ao óbito por neoplasia (Artigo 1): 425 casos devido ao fato de seis pacientes terem ido a óbito por outras causas e 7 mulheres terem perdido o seguimento e serem procedentes de outro estado.

### 3.1. VARIÁVEIS DO ESTUDO

Tanto para a descrição da população estudada como para as análises estatísticas do estudo, trabalhou-se com os dados disponíveis nos prontuários com a complementação das informações do SIM, quando necessário. Foram construídas as seguintes variáveis:

1. **Status vital em 5 anos:** paciente viva com ou sem evidência de neoplasia; óbito por neoplasia ou óbito por outras causas. Quando esta informação não constava no prontuário, utilizou-se os dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) tais como: nome, data de nascimento, nome da mãe, data do óbito e causa básica da morte para identificação dos pacientes.
2. **Estadiamento:** para a construção das categorias de estadiamento baseou-se na Classificação dos Tumores Malignos, TNM <sup>(135)</sup>, proposta pela União Internacional Contra o Câncer, UICC, conforme as características do tumor primário, dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza, e a presença ou ausência de metástases à distância (Anexo VI). Classificando-se em: Estádio 0, Estádio I, Estádio II (subdividido em IIA e IIB), Estádio III (subdividido em IIIA, IIIB e IIIC) e Estádio IV. Para as análises estatísticas univariada e multivariada estas classes foram agrupadas formando duas categorias: estágio inicial (0, I e II) e avançado (III e IV).

Também de acordo com o TNM, avaliou-se separadamente o tamanho do tumor.

3. **Variáveis sócio-demográficas:**

- Idade no momento do diagnóstico: a idade das mulheres foi apresentada por faixa etária agrupadas a cada 10 anos, e para algumas análises reagrupadas pelo corte < 40 anos ou  $\geq$  40 anos;
- Raça/cor: brancas, negras e pardas (reagrupadas em brancas e outras);
- Escolaridade: agrupadas por grau de escolaridade e reagrupadas em duas categorias “com ou sem instrução”, sendo neste último grupo incluídas as mulheres analfabetas ou semialfabetizadas;
- Estado civil: variável categorizada como “mulheres com e sem companheiro”;

- Local de procedência: foi considerado o número de habitantes da cidade de origem de acordo com o censo do ano 2000, a distância até o local de tratamento e a mesorregião de acordo com os dados do IBGE, além da zona de moradia urbana ou rural.

**4. Variáveis clínicas:**

- História reprodutiva: idade da menarca, paridade e menopausa;
- IMC (Índice de massa corporal) – quociente entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros.

**5. Variáveis relativas ao diagnóstico:** data do início dos sintomas, do diagnóstico por imagem e do diagnóstico histológico.

**6. Variáveis tumorais:** subdivididas em:

- Tipo histológico: seguindo a terminologia da Organização Mundial de Saúde, atualizada em 2003;
- Grau histológico: A recomendação atual é a utilização do grau histológico combinado de Nottingham (Scarff, Bloon, Richardson modificado por Elston-Ellis, 1998), que inclui: percentual de diferenciação tubular, avaliação do pleomorfismo nuclear e índice mitótico. Trabalhou-se com dados retrospectivos, usou-se a graduação histopatológica do tumor – GI (bem diferenciado), GII (moderadamente diferenciado) ou GIII (indiferenciado) independente dos parâmetros usados pelo patologista para esta determinação.
- Presença de invasão tumoral nos vasos sanguíneos ou linfáticos e perineural.
- Características imuno-histoquímicas: avaliando-se a expressão de receptores de estrógeno, receptores de progesterona, c-erbB-2, p53, Ki67.

**7. Variáveis relativas ao tratamento realizado:** foram consideradas a data do início do tratamento e as modalidades do tratamento realizado (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia)

### 3.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados levantados a partir dos prontuários foram transcritos para um formulário (Apêndice I) e digitados no programa estatístico Epi Info, versão 3.5.1, construindo-se um banco de dados eletrônico. Inicialmente foi feita uma minuciosa análise de consistência e limpeza dos dados precedendo a análise descritiva da população estudada. Quando necessário, foi feita uma revisão dos dados nos formulários e também nos prontuários para solucionar as inconsistências.

A realização da análise descritiva permitiu, também, avaliar a qualidade do preenchimento dos dados básicos do prontuário e identificar as variáveis com elevados valores de não preenchimento. Embora tenham sido apresentadas na análise descritiva, foram consideradas inadequadas para as análises estatísticas finais as variáveis que apresentaram percentuais de “missing” superiores a 20%. Estas foram: história familiar (37%), IMC (43,8%), invasões tumorais (36,5%), dados imuno-histoquímicos (73,3%), hormonioterapia (33,9%), data do início dos sintomas (75,1%) e data do diagnóstico por imagem (84,9%). Os dados relativos à escolaridade e ao grau histológico foram incluídos na análise mesmo apresentando valores de “missing” próximos a 25% devido à importância destas variáveis para o estudo.

Para estudar o perfil epidemiológico da população e as características tumorais analisou-se a distribuição de frequências e as medidas de tendência central. Realizou-se uma análise univariada entre os fatores de risco e o desfecho “estadiamento inicial e avançado” para verificar associações através de comparação de proporções (qui-quadrado) e calcular o risco relativo. Da mesma forma, estudou-se o efeito do estadiamento e demais variáveis sobre o desfecho “óbito”.

Para realizar os testes de hipóteses, as variáveis foram agrupadas em categorias que se mostraram mais adequadas em função dos aspectos clínicos, tendo-se como base também as referências da literatura. Quando o número de casos em determinadas categorias era pequeno, inviabilizando a análise, procedeu-se o reagrupamento de categorias.

Numa segunda etapa foi realizada a análise de regressão logística para os desfechos “estadiamento” e “óbito” separadamente. Para a modelagem utilizou-se as variáveis que apresentaram na análise univariada um p-valor  $\leq 0,20$ .

Para definir os tempos de sobrevida das pacientes foi utilizada a análise de sobrevivência que consiste em um conjunto de técnicas onde a variável resposta é o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, denominado tempo de falha. A principal característica dos dados neste tipo de análise é a presença de censura, que é a observação parcial da resposta, a qual foi interrompida por alguma razão e que não permite a observação completa do tempo de falha <sup>(136)</sup>.

O evento de interesse é o óbito por câncer. O tempo de sobrevida, medido em dias, foi definido como o período entre a data do diagnóstico e a data do óbito. Sendo o acompanhamento máximo de cinco anos após o diagnóstico, as mulheres que permaneceram vivas foram censuradas nesta data, tendo sido a data máxima 31 de dezembro de 2007. Os casos de óbito por outras causas e casos de perdas de seguimento das pacientes procedentes de outros Estados foram censuradas na data do óbito e da última consulta registrada no prontuário, respectivamente.

Para estimar o tempo de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Nesse método a probabilidade de sobrevida até uma determinada data é estimada considerando-se que a sobrevivência até cada tempo é independente da sobrevivência até outros tempos. O teste de *log-rank* é o teste de hipótese utilizado para verificar se existem fatores que podem ter (ou não) algum tipo de influência no tempo de falha. Este teste compara a distribuição da ocorrência dos eventos observados em cada grupo de indivíduos com a distribuição que seria esperada se a incidência fosse igual em todos os grupos. Se a distribuição observada for equivalente à distribuição esperada, diz-se que a curva de sobrevivência de indivíduos pertencentes a um grupo é equivalente à curva de sobrevivência dos indivíduos em geral <sup>(137)</sup>.

A estimação do efeito das covariáveis foi realizada pelo Modelo de Cox, que é um modelo semiparamétrico de riscos proporcionais <sup>(138)</sup>. O critério de inclusão de variáveis no modelo se deu através da inclusão daquelas que apresentaram p-valor  $< 0,05$  no teste de *log-rank*. Para verificar a suposição de proporcionalidade dos riscos do modelo foi utilizado

o resíduo de Schoenfeld <sup>138</sup>. Para a obtenção dos resultados foi utilizado o *software* R, versão 2.9.0 e a biblioteca “*Survival*”.

## 4. RESULTADOS

---

### 4.1. DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO

A descrição da amostra estudada está apresentada de forma estratificada entre as mulheres com estadiamento avançado ou inicial no momento do diagnóstico, portanto 8 mulheres foram excluídas devido a falta desta informação (Tabela 1).

Observa-se que 80,9% eram domiciliadas na zona urbana, sendo que destas um pouco mais da metade (52,3%) residiam fora de Campina Grande, município onde é realizado o tratamento. Outra característica desta população é o baixo nível de escolaridade, com 34,4% das mulheres sem nenhum grau de instrução.

A média de idade foi de 56,76 anos (desvio padrão – DP= 13,7 anos) e apenas 15,8% das mulheres tinham menos de 40 anos. Pouco mais que a metade das mulheres (52,3%) eram brancas e apenas seis mulheres foram cadastradas como negras.

Em relação ao tratamento oncológico instituído observa-se que a maioria das mulheres foi submetida à cirurgia (90,9%), quimioterapia (67%) e radioterapia (85,8%), valendo salientar, que o Hospital da FAP oferece o único serviço de radioterapia da região, justificando o fato do alto índice de pacientes que realizaram radioterapia. A falta de informação quanto à hormonioterapia (33,9%) pode ser explicada pela alta proporção de mulheres que deixaram de realizar o seguimento, já que se trata de uma medicação que na maioria dos casos é administrada no período de 5 anos seguintes ao diagnóstico.

Tabela 1- Distribuição das pacientes segundo variáveis sociodemográficas, clínicas, tumorais e tratamento realizado de acordo com o estadiamento. Campina Grande- PB, 1999 a 2002.

Variáveis	Total		Avançado		Inicial	
	n	%	n	%	n	%
<b>Estadiamento</b>	430	100	158	36,7	272	63,3
<i>Variáveis sociodemográficas</i>						
<b>Idade em anos</b>						
20 a 29	3	0,7	1	33,3	2	66,7
30 a 39	48	11,2	24	50	24	50
40 a 49	101	23,5	31	30,7	70	69,3
50 a 59	96	22,3	30	31,2	66	68,8
60 a 69	97	22,5	30	30,9	67	69,1
70 a 79	64	14,9	31	48,4	33	51,6
>80	21	4,9	11	52,4	10	47,6
<b>Zona de moradia</b>						
Rural	82	19,1	35	42,7	47	57,3
Urbana	348	80,9	123	35,3	225	64,7
<b>Quanto ao número de habitantes</b>						
<5000	21	4,9	9	42,9	12	57,1
50000 a 9999	39	9,1	23	59	16	41
10000 a 19999	93	21,6	35	37,6	58	62,4
20000 a 49999	52	12,1	19	36,5	33	63,5
50000 a 100000	18	4,2	5	27,8	13	72,2
>100000	207	48,1	67	32,4	140	67,6
<b>Quanto às mesorregiões</b>						
Agrete paraibano	319	74,2	108	39,9	211	66,1
Borborema	59	13,7	29	49,2	30	50,8
Sertão	37	8,6	17	45,9	20	54,1
Outros estados	15	3,5	4	26,7	11	73,3
<b>Quanto à distância do local de tratamento</b>						
Campina Grande	205	47,7	67	32,7	138	67,3
Até 100 km	124	28,8	48	38,7	76	61,3
de 100 a 200 km	69	16,0	31	44,9	38	55,1
Acima de 200 km	32	7,5	12	37,5	20	62,5
<b>Raça</b>						
Branca	225	52,3	76	33,7	149	66,3
Negra	6	1,4	3	50	3	50
Parda	195	45,5	78	40	117	60
Missing	4	0,9	1	25	3	75

Tabela 1

(Continuação)

Variáveis	Total		Avançado		Inicial	
	n	%	n	%	n	%
<b>Variáveis sociodemográficas</b>						
<b>Estado Civil</b>						
Solteira	67	15,6	27	40,3	40	59,7
Casada	196	45,6	70	35,7	126	64,3
Divorciada	23	5,3	7	30,4	16	69,6
Viúva	80	18,6	37	46,3	43	53,7
<i>Missing</i>	64	14,9	17	26,6	47	73,4
<b>Escolaridade</b>						
Não alfabetizada/ semianalfabeta	148	34,4	68	45,9	80	54,1
Ensino fundamental	102	23,7	33	32,4	69	67,6
Ensino médio	42	9,8	13	30,9	29	69,1
Ensino superior	28	6,5	4	14,3	24	85,7
<i>Missing</i>	110	25,6	40	36,4	70	63,6
<b>Variáveis clínicas</b>						
<b>Paridade</b>						
Nulípara	50	11,6	16	32	34	68
1 a 3 filhos	113	26,3	38	33,6	75	66,4
Múltipara (>4filhos)	172	40,0	68	39,5	104	60,5
<i>Missing</i>	95	22,1	36	37,9	59	62,1
<b>Menopausa</b>						
Sim	283	65,8	101	35,7	182	64,3
Não	121	28,2	48	39,7	73	60,3
<i>Missing</i>	26	6,0	9	34,6	17	65,4
<b>Variáveis tumorais</b>						
<b>Tamanho do tumor</b>						
Tx	2	0,5	-	-	2	100
Tis	14	3,2	-	-	14	100
T1	70	16,3	1	1,4	69	98,6
T2	190	44,2	18	9,5	172	90,5
T3	48	11,2	34	70,8	14	29,2
T4	102	23,7	102	100	-	-
<i>Missing</i>	4	0,9	3	75	1	25
<b>Linfonodos</b>						
Positivos	211	49,1	118	55,9	93	44,1
Negativos	188	43,7	26	13,8	162	86,2
<i>Missing</i>	31	7,2	14	45,2	17	54,8
<b>Tipo histológico</b>						
Carcinoma ductal	395	91,8	149	37,7	246	62,3
Carcinoma lobular	17	4,0	1	5,9	16	94,1
Outros tipos	16	3,7	7	43,7	9	56,3
<i>Missing</i>	2	0,5	1	50	1	50

Tabela 1

conclusão

Variáveis	Total		Inicial		Avançado	
	n	%	n	%	n	%
<b><i>Variáveis tumorais</i></b>						
Grau I	37	8,6	5	13,5	32	86,5
Grau II	186	43,3	59	31,7	127	68,3
Grau III	101	23,5	50	49,5	51	50,5
<i>Missing</i>	106	24,6	44	41,5	62	58,5
<b><i>Variáveis quanto ao tratamento</i></b>						
<b>Cirurgia</b>						
Mastectomia	308	71,6	115	37,3	193	62,7
Conservadora	83	19,3	8	8,6	75	90,4
Não realizou	18	4,2	18	100	-	-
<i>Missing</i>	21	4,9	17	80,9	4	19,1
<b>Radioterapia</b>						
Sim	369	85,8	138	37,4	231	62,6
Não	48	11,2	12	25	36	75
<i>Missing</i>	13	3,0	8		5	
<b>Quimioterapia</b>						
Não	98	22,8	21	61,5	77	38,5
Sim	288	67,0	122	42,4	166	57,6
<i>Missing</i>	44	10,2	15	34,1	29	65,9
<b>Hormonioterapia</b>						
Não	91	21,2	36	39,6	55	60,4
Sim	193	44,9	58	30,1	135	69,9
<i>Missing</i>	146	33,9	64	43,8	82	56,2

## 4.2. ARTIGO 1

FATORES ASSOCIADOS AO ESTADIAMENTO E AO ÓBITO EM  
MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA

## **FATORES ASSOCIADOS AO ESTADIAMENTO E AO ÓBITO EM MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA**

**Associated factors with tumor stage and death in breast cancer patients**

**Renata Loureiro Santos Basílio <sup>1</sup>, Talita Borges Brito <sup>2</sup>, Maria Aparecida Alves Cardoso <sup>1,3</sup>.**

1. Programa de Pós-graduação em Saúde Pública /Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
2. Faculdade Ciências Médicas de Campina Grande-PB – FCM/CESED
3. Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas – NEPE/Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Rua Capitão João Alves de Lira, 893, Bela Vista

Campina Grande/PB CEP: 58428-800

Tel: (83) 3321-1806 – FAX: (83) 3321-1806

renata.loureiro@ig.com.br

Artigo escrito segundo as normas da Revista de Saúde Pública.

## RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar os fatores associados ao estadiamento e ao óbito de mulheres portadoras de câncer de mama.

**MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectiva com pacientes atendidas num hospital de referência em Campina Grande, Paraíba, com diagnóstico no período de 1º de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2002. O seguimento foi realizado por cinco anos utilizando-se dados dos prontuários e do Sistema de Informação sobre Mortalidade. Foram estudadas 438 pacientes, sendo 430 mulheres incluídas para o desfecho estadiamento e 425 para o desfecho óbito; as variáveis independentes avaliadas foram as características sociodemográficas, clínicas, tumorais e aquelas relativas ao tratamento. A análise estatística foi realizada através do teste do qui-quadrado e análise de regressão logística.

**RESULTADOS:** Das 430 pacientes, 158 (36,7%) apresentavam-se em estágio avançado (III e IV) e 272 (63,3%) em estágio inicial (0, I e II). A média de idade foi de 56,76 anos (DP = 13,70) e as mulheres com menos de quarenta anos apresentaram maior risco de óbito. As pacientes analfabetas/semialfabetizadas e com grau histológico III apresentaram maior risco para um estadiamento avançado, com odds ratio de 2,76 (IC95%: 1,27-6) e 2,11 (IC95%: 1,15-3,85) respectivamente. O estágio avançado aumentou o risco de óbito em 2,58 (IC95%: 1,49 – 4,48) vezes. Fatores socioeconômicos como o baixo nível de escolaridade e local de residência também foram associados, de forma independente, com o óbito por câncer de mama.

**CONCLUSÕES:** Os resultados confirmam o grau histológico como um fator tumoral associado ao estadiamento e a importância deste como fator de risco para óbito por câncer de mama. Fatores socioeconômicos, entre eles a escolaridade, apresentaram-se como risco tanto para o estágio tumoral avançado como para o óbito. Ressalta-se a importância das políticas públicas proporcionando elevação do nível de escolaridade e maior acessibilidade ao diagnóstico e tratamento precoce como medidas para redução da mortalidade.

**DESCRITORES:** Câncer de mama, estadiamento, óbito.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** to evaluate the factors associated with staging and death in women with breast cancer.

**METHODS:** A retrospective cohort study of patients attending a reference hospital in Campina Grande, Paraíba, diagnosed from 1st January 1999 to December 31, 2002. Patients were followed for five years using data from medical records and SIM, the Information System on Mortality in Paraíba. We studied 438 patients, 430 women included in staging and 425 in death outcome; The independent variables included the socio-demographic, clinical, tumor and those related to treatment. Statistic analysis was performed through the chi-square tests and logistic regression models.

**RESULTS:** 158 out of 430 patients (36.7%) showed advanced stage (III and IV) and 272 (63.3%) were in the initial stage (0, I and II). The average age was 56.76 years old. (SD = 13.70) and women under forty years had an increased risk of death. Illiterate/semi-literate patients with histologic grade III had a higher risk for advanced stage, with an odds ratio of 2.76 (95%CI: 1.27 - 6) and 2.11 (95%CI: 1,15- 3,85) respectively. The advanced stage increased the risk of death by 2.58 (95%CI: 1.49-4.48) times. Socioeconomic factors such as low educational level and place of residence were also independently associated with death from breast cancer.

**CONCLUSIONS:** The results confirm the histological grade as a factor associated with tumor staging and its importance as a risk factor for death from breast cancer. Socioeconomic factors such as schooling were presented as risk both to the advanced tumor stage as to death. We stress the importance of public policies providing increasing levels of schooling, and greater accessibility to precocious diagnosis and treatment as actions to reduce mortality.

**DESCRIPTORS:** Breast Cancer, Tumor stage, Death.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente e prevalente nas mulheres, perfazendo 23% dos casos e 14% das mortes por câncer<sup>12,22</sup>. Apesar da concepção comum de que se trata de um problema dos países ricos, a maioria destas mortes por câncer de mama ocorre em países em desenvolvimento<sup>6</sup>. A taxa de incidência global aumenta aproximadamente em 0,5% ao ano desde 1990, enquanto nos países mais pobres têm aumentado cerca de 5%<sup>11,24</sup>.

O cenário é semelhante no Brasil, o número de casos novos de câncer de mama estimados para o Brasil em 2010 foi de 49.240, com um risco de 49 casos a cada 100 mil mulheres, sendo o mais incidente em todas as regiões, exceto na Região Norte, onde os tumores de colo de útero ainda ocupam a primeira posição<sup>a</sup>. Dados do Registro de Base Populacional de João Pessoa entre os anos de 2001 -2005 evidenciaram uma taxa de incidência ajustada por idade de 62,69 por 100 mil<sup>b</sup>.

De acordo com a literatura, o estadiamento é o principal fator prognóstico e interfere diretamente na sobrevida das pacientes<sup>10</sup>. Nas últimas décadas, nos Estados Unidos e países europeus os tumores de mama têm sido diagnosticados mais precocemente, acarretando uma melhora da sobrevida destas mulheres, fato este também evidenciado nos poucos estudos brasileiros realizados sobre o assunto<sup>10,17,22,23</sup>. Sabe-se da influência de fatores culturais, socioeconômicos e tumorais sobre o estadiamento, no entanto há uma carência de estudos nacionais abordando esta questão. O conhecimento dos fatores definidores do estadiamento pode subsidiar os serviços de saúde no desenvolvimento de ações preventivas e tratamento adequado, determinando a qualidade da atenção à saúde nos diferentes níveis de complexidade. No estado da Paraíba não se tem um conhecimento mais aprofundado sobre esta morbidade. Portanto, o desenvolvimento deste estudo teve como objetivo avaliar os fatores associados ao estadiamento e ao óbito na tentativa de contribuir para a saúde pública na região.

---

<sup>a</sup> Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2009.

<sup>b</sup> Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Vol. IV. Rio de Janeiro; 2010.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva de mulheres portadoras de câncer de mama atendidas no Hospital da FAP – Fundação Assistencial da Paraíba referente ao período 1º de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2002. Este é um hospital filantrópico conveniado ao SUS, que a partir 1999 foi reconhecido como Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). É uma unidade de referência de tratamento oncológico para o município de Campina Grande- PB e para outros 36 municípios pactuados para tratamento quimioterápico e 88 municípios para radioterapia, sendo o único hospital que realiza tratamento radioterápico do interior do estado da Paraíba.

Os dados para este estudo foram coletados a partir dos prontuários da unidade ambulatorial para pacientes oncológicos e fazem parte de um outro estudo cujo objetivo principal é a análise de sobrevivência desta população. Foram analisados 3.112 prontuários cujo primeiro atendimento foi realizado entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2002, destes identificados 534 casos de câncer de mama, dos quais se excluíram 95 casos devido ao diagnóstico ter ocorrido antes deste período e um caso por falta da data do diagnóstico, resultando em uma amostra de 438 mulheres diagnosticadas com câncer de mama no período referido.

O seguimento das mulheres se deu por cinco anos a partir da data do diagnóstico. A determinação do status vital foi verificada nos prontuários e quando houve perda do seguimento, a informação foi obtida através de busca no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde para o Estado da Paraíba. O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (CAAE – 1304.0.000.133-10).

Durante o seguimento ocorreram 96 casos de óbito por neoplasia e seis casos por outras causas não relacionadas à neoplasia (45 casos identificados através de dados dos prontuários e 51 casos através do SIM). Das 15 mulheres procedentes de outros estados sete perderam o seguimento de acompanhamento hospitalar e foram excluídas da análise dos fatores associados ao óbito. Entre as mulheres vivas 142 permaneceram em acompanhamento no hospital ao final do período e 187 perderam o seguimento ao longo

dos cinco anos. Como estas eram procedentes do Estado da Paraíba e não foram identificadas no SIM, embora exista a possibilidade de mobilidade das mesmas para outros estados, optou-se por considerá-las vivas ao final do seguimento. Ao analisarmos o estadiamento identificaram-se 8 casos para os quais não havia esta informação disponível nos prontuários. Desta forma as análises relativas ao estadiamento incluíram 430 mulheres enquanto que aquelas relativas ao óbito incluíram 425 mulheres (excluindo os óbitos por outras causas e as que perderam o segmento).

As variáveis dependentes estudadas foram o estadiamento e o óbito. O estadiamento foi classificado de acordo com o TNM<sup>a</sup> em: Estádio 0, I, II, III e IV; para as análises estatísticas estas classes foram reagrupadas em estágio inicial (0, I e II) e avançado (III e IV). As variáveis independentes estudadas foram as sociodemográficas, clínicas, tumorais e aquelas relativas ao tratamento descritas a seguir: idade (<40 anos ou  $\geq$  40 anos); raça (brancas ou outras raças/cor); escolaridade (analfabetas ou semialfabetizadas, com ensino fundamental, médio ou superior); estado civil (com e sem companheiro); número de habitantes da cidade de origem de acordo com o censo do ano de 2000; distância até o local de tratamento; zona de moradia (urbana ou rural); mesorregião de acordo com os dados do IBGE, história reprodutiva: (idade da menarca, paridade e menopausa); índice de massa corporal (IMC), data do início dos sintomas, do diagnóstico por imagem e data do diagnóstico histológico, tipo histológico (carcinoma ductal e outros), grau histológico (GI- bem diferenciado, GII- moderadamente diferenciado ou GIII- indiferenciado), presença de invasão tumoral nos vasos sanguíneos ou linfáticos e/ou perineural e características imuno-histoquímicas (expressão de receptores de estrógeno e de progesterona, c-erbB-2, p53, Ki67), data do início do tratamento e as modalidades do tratamento realizado (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia)

As variáveis que apresentaram percentuais de “missing” superiores a 20% não foram utilizadas nas análises estatísticas, tais como: história familiar (37%), IMC (43,8%), invasões tumorais (36,5%), dados imuno-histoquímicos (73,3%) e hormonioterapia (33,9%), data do início dos sintomas (75,1%) e data do diagnóstico por imagem (84,9%);

---

<sup>a</sup> Ministério da Saúde. Instituto Nacional do câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lucia Amaral Eisenberg. 6 ed. – Rio de Janeiro; 2004.

exceções foram feitas para a escolaridade (25,6%) e grau histológico (24,6%), incluídas devido sua importância para este estudo. Os dados foram analisados através do Epi Info, versão 3.5.1.

Realizou-se o teste qui-quadrado entre os fatores de risco e o desfecho “estadiamento inicial e avançado” para calcular o risco relativo. Da mesma forma, estudou-se o efeito do estadiamento e demais variáveis sobre o desfecho “óbito”. Para realizar os testes de hipóteses, as variáveis foram agrupadas em categorias que se mostraram mais adequadas em relação aos aspectos clínicos, tendo-se como base também as referências da literatura. Numa segunda etapa foi realizada a análise de regressão logística para os desfechos “óbito” e “estadiamento” separadamente, utilizando-se o nível de significância de 5%. Adotou-se como critério de inclusão para os modelos de regressão as variáveis que apresentaram  $p\text{-valor} \leq 0,20$ .

## RESULTADOS

A distribuição dos 430 casos estudados quanto ao estadiamento é a seguinte: 14 casos (3,3%) em estágio 0 (*in situ*), 59 (13,7%) casos em estágio I e 199 (46,3%) casos em estágio II que foram todos agrupados como estágio inicial (272 casos – 63,3%). Os demais pacientes foram agrupados em estágio avançado, correspondendo a 158 casos (36,7%), sendo 139 casos (32,3%) em estágio III e foram 19 casos (4,4%) em estágio IV. A idade média foi de 56,76 anos (DP = 13,70) e idade mediana foi de 56 anos (com idade mínima de 26 anos e idade máxima 97 anos). Nas tabelas 1 e 2 encontram-se as variáveis que apresentaram  $p\text{-valor} \leq 0,20$  no teste qui-quadrado, respectivamente para os fatores associados ao estadiamento e ao óbito.

Na modelagem de regressão logística para o estadiamento, a primeira variável a ser incluída foi a escolaridade que mostrou significância estatística nas faixas do ensino fundamental e não alfabetizadas/semi-alfabetizadas. As variáveis zona de moradia, mesorregião, raça, estado civil, tipo histológico, distância até o local de tratamento e

número de habitantes da cidade não foram significantes. Mantiveram-se no modelo final a escolaridade, com significância estatística para as mulheres não alfabetizadas/semi-alfabetizadas ( $p=0,01$ ) e o grau histológico ( $p=0,01$ ) (Tabela 3).

No modelo de regressão logística para os fatores associados ao óbito por neoplasia as variáveis que mostraram significância estatística foram o estadiamento, a escolaridade (não alfabetizadas/semianalfabetas) e o estado civil. A inclusão da variável idade embora não apresentando significância estatística proporcionou um melhor ajuste do modelo, portanto foi mantida enquanto que as demais variáveis foram descartadas da análise. Os resultados do modelo final podem ser vistos na tabela 4.

Tabela 1 - Variáveis selecionadas ( $p \leq 0,20$ ) para análise dos fatores associados ao estadiamento, risco relativo, intervalo de confiança 95% e p-valor. Campina Grande, 1999 a 2002.

Variáveis	Avançado n=158	Inicial n=272	RR	IC95%	p-valor
<b>Idade</b>			1,40	1,02-1,91	0,05
< 40 anos	25	26			
$\geq 40$ anos	133	246			
<b>Escolaridade</b>					<0,01*
Não alfabetizada/semialfabetizada	68	80	2,65		
Ensino fundamental	33	69	1,49		
Ensino médio/superior	17	53	1,00		
Ignorado	40	70			
<b>Estado civil</b>			1,17	0,90-1,51	0,23
Sem companheiro	70	126			
Com companheiro	71	99			
Ignorado	17	47			
<b>Raça</b>			0,84	0,65 –1,07	0,16
Branças	76	149			
Outras raças	81	120			
Missings	1	3			
<b>Zona de moradia</b>			1,21	0,91 –1,61	0,21
Rural	35	47			
Urbana	123	225			
<b>N de habitantes</b>			1,57	1,19 –2,06	<0,01
< 10.000	32	28			
$\geq 10.000$	126	244			
<b>Mesorregiões</b>			1,33	1,03-1,72	0,03
Outras	50	61			
Agreste paraibano	108	211			

Variáveis	(continuação)				
	Avançado n=158	Inicial n=272	RR	IC95%	p-valor
<b>Distância do local de tratamento</b>			1,22	0,93-1,60	0,16
>100 km	43	58			
Até 100 km	115	214			
<b>Tipo histológico</b>			1,56	0,84 -2,88	0,12
Carcinoma ductal	149	246			
Outros tipos	8	25			
Missing	1	1			
<b>Gradação histológica</b>			1,72	1,30-2,30	<0,01
Grau III	50	51			
Grau I/II	64	159			
Missing	44	62			

\*  $\chi^2$  de tendência linear

Tabela 2 - Variáveis selecionadas ( $p \leq 0,20$ ) para análise dos fatores associados ao óbito por neoplasia, risco relativo, intervalo de confiança 95% e p-valor. Campina Grande, 1999 a 2002.

Variáveis	Óbitos n=96	Vivas n=329	RR	IC <sub>95%</sub>	p-valor
<b>Estadiamento</b>			2,68	1,87-3,84	<0,01
Avançado	58	96			
Inicial	37	226			
Ignorado	1	7			
<b>Idade</b>			1,81	1,20-2,72	<0,01
<40 anos	19	32			
$\geq 40$ anos	77	297			
<b>Escolaridade</b>					0,01*
Não alfabetizada/semialfabetizada	43	106	2,75		
Ensino fundamental	25	73	2,32		
Ensino médio/superior	9	61	1,00		
Ignorado	19	89			
<b>Estado civil</b>			1,38	0,94-2,03	0,09
Sem companheiro	53	142			
Com companheiro	33	135			
Ignorado	10	52			
<b>Zona de moradia</b>			1,47	1- 2,17	0,05
Rural	25	57			
Urbana	71	272			
<b>N de habitantes</b>			1,4	0,91-2,17	0,13
< 10.000	18	42			
$\geq 10.000$	78	287			
<b>Distância do local de tratamento</b>			1,57	1,09-2,26	0,01
>100 km	31	68			
Até 100 km	65	261			

(continuação)

Variáveis	Óbitos n=96	Vivas n=329	RR	IC <sub>95%</sub>	p-valor
<b>Menopausa</b>			1,44	1,0-2,07	0,05
Não	35	86			
Sim	56	223			
Ignorado	5	20			
<b>Cirurgia</b>			2,33	1,35-4,0	<0,01
Não	8	9			
Sim	78	308			
Ignorado	10	12			
<b>Quimioterapia</b>			0,38	0,20-0,69	<0,01
Não	10	84			
Sim	81	205			
Ignorado	5	40			

\*  $\chi^2$  de tendência linear

Tabela 3 - Modelo de regressão logística para os fatores associados ao estadiamento. Campina Grande, 1999 a 2002.

Variáveis	OR	IC <sub>95%</sub>	p-valor
<b>Escolaridade</b>			
Ensino fundamental	2,13	0,93 - 4,83	0,07
Não alfabetizada/semialfabetizada	2,76	1,27 - 6,00	0,01
<b>Grau III</b>	2,11	1,15 - 3,85	0,01

Tabela 4 – Modelo de regressão logística para os fatores associados ao óbito. Campina Grande, 1999 a 2002.

Variáveis	OR	IC <sub>95%</sub>	p-valor
<b>Estadiamento avançado</b>	2,58	1,49 – 4,48	<0,01
<b>Escolaridade</b>			
Ensino fundamental	1,77	0,73 – 4,25	0,19
Não alfabetizada/semi-alfabetizada	2,40	1,03 – 5,57	0,04
<b>Distância &gt; 100 km</b>	2,13	1,15 – 3,93	0,01
<b>Idade &lt;40 anos</b>	1,90	0,83 – 4,31	0,12

## DISCUSSÃO

O principal fator prognóstico para o câncer de mama é o estadiamento. Estudos do início da década de 90 no Brasil evidenciam que a maioria dos casos diagnosticados (60 a 70%) eram avançados <sup>24</sup>. Nosso estudo, entretanto, mostra uma inversão desses valores com 63,3% de tumores iniciais (estádio 0, I e II) e 36,7% avançados (estádio III e IV), dados compatíveis com a maioria dos estudos brasileiros mais recentes <sup>17,18,23</sup>. Esta evidência pode indicar uma melhora na capacidade de detecção precoce. Alguns fatores podem estar associados a este fato, como por exemplo, um aumento progressivo do número de mulheres que têm acesso aos serviços de saúde e consequente maior realização de exame clínico das mamas e de mamografias.

No Brasil em 2003, 34,4% e 49,7% das mulheres nunca haviam sido submetidas ao exame clínico e a mamografia no último ano, respectivamente. Na Paraíba, apenas 26,8% haviam realizado mamografia em algum momento de suas vidas <sup>a</sup>. Comparando os dados de 2003 e 2008, houve acréscimo no contingente de mulheres que realizaram exame de mamografia, destacando-se o aumento da proporção de mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos de idade, que passou de 54,6% para 71,5%. Porém no Nordeste, o percentual de mulheres entre 50 a 69 anos de idade que nunca realizaram o exame ainda foi de 45,1%. O rendimento mensal domiciliar *per capita* também interfere na realização dos exames. Dentre as mulheres que possuíam renda superior a cinco salários mínimos em 2003, 76,6% haviam se submetido à mamografia; em 2008, esse percentual chegou a 80,7%. Nos domicílios onde o rendimento era inferior a ¼ do salário mínimo em 2003, apenas 20,2% das mulheres realizaram o exame; em 2008, 29,1% o fizeram <sup>b</sup>. Outro fator que pode explicar esta diferença regional é a desigualdade na distribuição dos mamógrafos, já que dos 4.469 existentes no país, 57% encontram-se nas regiões Sul e Sudeste, 18% no Nordeste e apenas 1,4% (63 mamógrafos) no Estado da Paraíba <sup>c</sup>. Entretanto, o fato de

---

<sup>a</sup> Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. IBGE.. PNAD: Acesso e Utilização de Serviços de Saúde 2003. Rio de Janeiro;2005.

<sup>b</sup> Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. IBGE. PNAD. Um Panorama da Saúde no Brasil. Acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde, 2008. Rio de Janeiro, 2010.

<sup>c</sup> Ministério da Saúde. DATASUS. Cadastro Nacional de Estabelecimentos em Saúde (CNES) 2011

Campina Grande ter sido uma das cidades pioneiras na implementação do Programa de Saúde da Família, proporcionando melhorias na assistência de saúde da população, pode ter contribuído para que o estadiamento desta população tenha sido semelhante ao nacional, contrapondo as diferenças socioeconômicas regionais.

É consenso na literatura atual o fato de que o estadiamento avançado está diretamente relacionado com um maior risco de óbito <sup>2,8,17,19</sup>. Identificamos através da regressão logística um risco 2,58 vezes maior para o estágio III e IV em relação aos estádios 0, I e II. Estudo semelhante, realizado em Santa Catarina, indicou um risco de óbito no estágio III de 7,18 vezes quando comparado ao estágio I <sup>23</sup>.

A população estudada apresenta média de idade e faixa etária mais acometida semelhantes à encontrada em estudos nacionais e internacionais <sup>2,17,19,21,23</sup>. Neste estudo a idade inferior a 40 anos apresentou um maior risco de estadiamento avançado e de óbito no teste qui-quadrado, embora tenham perdido significância na regressão logística. Estes achados são divergentes na literatura, embora sejam confirmados por alguns estudos <sup>4,7,9,15,18,23</sup>, outros não evidenciam esta associação <sup>5,8,19</sup>.

Fatores socioeconômicos influenciam diretamente no prognóstico das pacientes com câncer de mama <sup>1,16,20,25</sup>, no entanto, devido ao fato de termos trabalhado com dados secundários não foi possível explorar melhor estes dados. Contudo, analisamos outros fatores que indiretamente, principalmente na região Nordeste, estão relacionados à uma condição socioeconômica mais baixa, implicando em uma maior dificuldade de acesso ao tratamento, tais como escolaridade, zona de moradia, número de habitantes da cidade de origem e distância da residência ao local de tratamento.

A associação entre escolaridade e estadiamento indicou que as pacientes não alfabetizadas e semianalfabetas apresentaram um risco 2,76 vezes maior de ter diagnóstico em estágio avançado e um risco 2,4 vezes maior de óbito quando comparadas com as mulheres com nível superior na análise de regressão logística. Achado semelhante foi observado em Santa Catarina, onde o risco de óbito foi 7,4 maior nas pacientes analfabetas <sup>23</sup>. Por outro lado, no Pará esta associação não foi encontrada <sup>a</sup>. No Estado da Paraíba os índices de desenvolvimento de educação básica (IDEB) estão em ascensão desde 2005,

---

<sup>a</sup> Pereira WMM. Mortalidade e Sobrevida por Câncer De Mama, no Estado Pará [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2001

apesar do índice atual ainda encontrar-se entre os mais baixos do país, maior apenas que os estados do Pará, Amapá, Alagoas, Sergipe e Bahia <sup>a</sup>. Este fato fica evidente pelo alto índice de pacientes analfabetas e semi-alfabetizadas (34,4%) e um baixo índice de pacientes com ensino médio (9,8%) e superior (6,5%) na população estudada. Poucos estudos ressaltam a importância da escolaridade como fator prognóstico, contudo fica claro que as medidas para melhorar a saúde pública não podem prescindir dos investimentos em educação.

O risco de óbito foi significativo para as pacientes que moravam a mais de 100 km do local de tratamento e para os que residiam em zona rural no teste de qui-quadrado. Estas variáveis traduzem indiretamente a dificuldade de acesso ao diagnóstico e tratamento. Uma revisão sistemática sobre o tratamento de câncer em áreas rurais dos Estados Unidos mostrou uma incidência maior de diagnóstico mais tardio e uma menor prevalência do tratamento padrão preconizados e de cirurgias conservadoras, assim como pior prognóstico quando comparadas aos pacientes das áreas urbanas <sup>14</sup>. Na Polônia foi evidenciado uma maior incidência de tumores de mama nas áreas urbanas, contudo o percentual de doença avançada foi maior nas áreas rurais, sugerindo a necessidade de intensificação de um programa de rastreamento na população <sup>13</sup>.

Brito et al demonstraram que as mulheres que moravam no interior do Rio de Janeiro tinham maior risco de óbito por câncer de mama quando comparadas com as que residiam na capital <sup>3</sup>. Em Juiz de fora, Paiva et al <sup>21</sup> observaram que morar em zona rural era fator de risco independente para o desenvolvimento de câncer de mama. Ao contrário destes estudos, Guerra et al <sup>8</sup>, constataram um menor risco de óbito nas pacientes que residiam em outras cidades em relação aquelas que residiam no município de referência para o tratamento. Neste estudo, através do teste qui-quadrado, observamos que o número de habitantes < 10.000 no município de origem, bem como, morar em meso-região geográfica diferente daquela do local de tratamento estiveram associados a um maior risco de estadiamento avançado, porém houve perda desta significância na regressão logística.

O grau histológico é um fator prognóstico definidor do potencial de malignidade e capacidade de metastatização, embora haja controvérsias a respeito da subjetividade de sua determinação <sup>1,19,25</sup>. Identificamos na análise de regressão logística, que os pacientes com

---

<sup>a</sup> Ministério da Educação. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anízio Teixeira. Índice de Desenvolvimento da Educação Básica; 2010.

tumores grau III apresentaram um risco 2,11 maior para o estadiamento avançado, resultado que se assemelha a outros estudos nacionais<sup>3,17</sup>.

É fato consolidado na literatura os benefícios que as diversas modalidades de tratamento têm na sobrevida das pacientes<sup>3,5</sup>, porém para uma melhor mensuração deste efeito seria necessário analisar cada grupo de pacientes quanto ao estadiamento de forma isolada, uma vez que este é um determinante na indicação e na intenção de cada tratamento. Observamos, através teste do qui-quadrado, que as pacientes que não fizeram cirurgia apresentaram um maior risco de óbito, entretanto, é importante salientar que todas apresentavam estadiamento avançado (55,6% estágio III e 44,4% estágio IV; dado não apresentado nos resultados), fato que implica em um prognóstico desfavorável. O raciocínio inverso também é verdadeiro quando identificamos que o fato de não fazer quimioterapia apresentou-se como fator protetor quanto ao risco de óbito, todavia 43% destas mulheres foram estadiadas em estágio O e I (dado não apresentado nos resultados) e não tiveram indicação de quimioterapia por serem pacientes com melhor prognóstico.

Uma das limitações do nosso estudo é ter sido realizado com dados secundários a partir dos registros dos prontuários hospitalares, onde houve um grande número de dados ausentes por falta de preenchimento. Este fato inviabilizou a análise de variáveis importantes tais como história familiar, IMC, invasões tumorais, dados imuno-histoquímicos, realização de hormonioterapia, o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico por imagem e o início do tratamento.

Os resultados dos exames imuno-histoquímicos são importantes para a escolha da terapêutica, influenciando decisivamente no prognóstico das pacientes, no entanto, observamos que em 73% dos casos não havia esta informação, provavelmente devido a sua não realização. Este fato pode ter ocorrido devido a não existência de um laboratório de anatomia patológica no hospital de referência, por não haver a disponibilidade do exame através do SUS em outro serviço da cidade e também pelas limitações socioeconômicas da grande maioria das pacientes, inviabilizando a sua realização.

Concluimos que além dos fatores prognósticos clássicos da literatura (como estadiamento, grau histológico e idade), os fatores sociodemográficos como a escolaridade e distância do local de tratamento interferem diretamente no estadiamento e/ou risco de morte das pacientes com câncer de mama atendidas no interior da Paraíba. Assim, medidas

públicas voltadas para a elevação do nível de escolaridade da população feminina e para uma maior acessibilidade ao tratamento, certamente contribuirão positivamente no prognóstico desta patologia que têm grande impacto na morbi-mortalidade da população feminina brasileira.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Rev Bras de Cancerol.* 2002;48(1): 113-31.
2. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), baseado dados nov 2009. Submetido e postado em SEER web site, 2010.
3. Brito C, Portela MC, Vasconcellos MTL. Sobrevida de mulheres tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública.* 2009; 43(3):481-9.
4. Clagnan WS, Andrade JM, Carrara HHA, Tiezzi DG, Reis FJC, Marana HRC, et al. Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(2): 67-74.
5. Cintra JRD, Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT. Sobrevida específica das pacientes com câncer da mama não metastático submetidas à quimioterapia adjuvante. *Rev Assoc Med Bras.* 2008; 54(4): 339-46.
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. *IARC CancerBase* No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Último acesso em 12/03/2011.
7. Garicochea B, Morelle A, Andrighetti AE, Cancelli A, Bós A, Werutsky G. Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio inicial. *Rev Saúde Pública.* 2009; 43(2): 311-7.
8. Guerra MR, Mendonça GAS, Bustamante-Teixeira MT, Cintra JRD, Carvalho LM, Magalhães LMPV. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de

- pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2009; 25(11): 2455-2466.
9. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer*. 2004; 4:82. DOI: 10.1186/1471-2407-4-82.
  10. Henley SJ, King JB, German RR, Richardson LC, Plescia M. Surveillance of Screening-Detected Cancers (Colon and Rectum, Breast, and Cervix) — United States, 2004–2006. *MMWR Surveillance Summaries*. 2010; 59(9):1-25.
  11. IARC. Breast cancer screening. *IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Vol 7. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2002.
  12. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin*. 2011; 61:69–90.
  13. krzyżak M, Maślach D, Juczevska M, Lasota W, Rabczenko D, Marcinkowski JT, et.al. Differences in breast cancer incidence and stage distribution between urban and rural female population in Podlaskie Voivodship, Poland in years 2001–2002. *Ann Agric Environ Med*. 2010; 17:159–162.
  14. Little J, Cassidy J, Ritchie LD, Campbell NC. Systematic review of cancer treatment programmes in remote and rural areas. *British Journal of Cancer*. 1999; 80(8):1275–1280.
  15. Maggard MA, O’Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res*. 2003; 113(1):109-13.
  16. McKenzie F, Jeffreys M. Do Lifestyle or Social Factors Explain Ethnic/Racial Inequalities in Breast Cancer Survival? *Epidemiol Rev* .2009; 31:52–66.
  17. Mendonça GAS, 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): 1232-1239.
  18. Mendonça MAO, Tavares-Murta BM, Bachin ES, Davi LB, Murta EFC. Relationship between risk factors and tumor stage in breast cancer patients in a university hospital – Brazil. *Eur. J. Gynaec. Oncol*. 2008; XXIX (1): 80-82.
  19. Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, 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. Saúde Pública*. 2006; 22(10): 2219-2228.

20. Newman LA, Mason J, Cote D, Vin Y, Carolin K, Bouwman D, et al. African-American Ethnicity, Socioeconomic Status, and Breast Cancer Survival. A Meta-Analysis of 14 Studies Involving Over 10,000 African-American and 40,000 White American Patients with Carcinoma of the Breast. *Cancer*. 2002; 94: 2844-54.
21. Paiva CE, Ribeiro BS, Godinho AA, Meirelles RSP, Silva EVG, Marques GD, et al. Fatores de Risco para Câncer de Mama em Juiz de Fora (MG): um estudo caso-controlado. *Rev Bras de Cancerol*. 2002; 48(2): 231-237.
22. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55:74-108.
23. Schneider IJC, D'Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2009; 25(6): 1285-1296.
24. Silveira Júnior LP, Freitas Júnior R, Carneiro AB, Ribeiro LFJ, Queiroz GS. Fatores sócio-demográficos associados com o estadiamento das pacientes com câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1996; 18(5):411-5.
25. Vona-davis L, Rose DP. The influence of socioeconomic disparities on breast cancer tumor biology and prognosis: a review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18(6); 883-93.

#### 4.3. ARTIGO 2

**SOBREVIDA EM CINCO ANOS DE MULHERES PORTADORAS  
DE CÂNCER DE MAMA E FATORES ASSOCIADOS  
EM CAMPINA GRANDE, PARAÍBA, BRASIL**

**SOBREVIDA EM CINCO ANOS DE MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA E FATORES ASSOCIADOS EM CAMPINA GRANDE, PARAÍBA, BRASIL**

**Five-year survival in women with breast cancer and associated factors in Campina Grande, Paraíba, Brazil.**

**Renata Loureiro Santos Basílio <sup>1</sup>, Renata Grigório Silva Gomes <sup>2</sup>, Tarciana Liberal Pereira Araújo <sup>3</sup>, Maria Aparecida Alves Cardoso <sup>1,4</sup>.**

4. Programa de Pós-graduação em Saúde Pública /Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
5. Programa de Pós-graduação em Modelos de Decisão em Saúde. Departamento de estatística/ Universidade Federal da Paraíba (UFPB)
6. Departamento de estatística/ Universidade Federal da Paraíba (UFPB)
7. Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas – NEPE. Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Rua Capitão João Alves de Lira, 893, Bela Vista

Campina Grande/PB CEP: 58428-800

Tel: (83) 3321-1806 – FAX: (83) 3321-1806

renata.loureiro@ig.com.br

Artigo escrito segundo as normas dos Cadernos de Saúde Pública.

## RESUMO

Este estudo tem como objetivo descrever a sobrevida em cinco anos de mulheres portadoras de câncer de mama e os fatores associados. Foi estudada uma coorte retrospectiva de mulheres atendidas num hospital de referência em Campina Grande, Paraíba, Brasil, com diagnóstico no período de 1º de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2002. Trabalhou-se com dados dos prontuários e do Sistema de Informação sobre Mortalidade. Para a análise estatística foram utilizados o estimador de Kaplan-Meier e o modelo de regressão de Cox. A taxa de sobrevida em 5 anos foi de 79,1% e o estadiamento foi o principal fator prognóstico, com sobrevida de 65,7% no estágio III e de 52,6% no IV. Outros fatores prognósticos associados foram a idade, a ausência de companheiro e o baixo nível de escolaridade. O estudo ressalta a necessidade de investimentos em políticas públicas nas áreas de saúde e educação, que contribuam para o diagnóstico precoce e a elevação do nível de escolaridade da população feminina como recursos para melhorar a sobrevida das portadoras de câncer de mama.

**Descritores:** Neoplasia mamária; Análise de Sobrevida; Prognóstico.

## **ABSTRACT**

This study aims to describe the five-year survival of women with breast cancer and associated factors. It consists of a retrospective cohort study of women attending a reference hospital in Campina Grande, Paraíba, Brazil, and diagnosed from 1<sup>st</sup> January 1999 to 31 December 2002. It was based on data collected at the medical records and from the official Information System on Mortality. For statistical analysis we used the Kaplan-Meier and Cox model. The 5-year-survival rate was 79.1% and the staging was the main prognostic factor, with survival rates of 65.7% in stage III and 52.6% in IV. Other prognostic factors were age, lack of partners and the low level of education. The study points out the need for investments in public policies in health and education in order to contribute to the early diagnosis and raising the educational level of the female population, as resources to improve survival of women with breast cancer.

**DESCRIPTORS:** Breast Cancer, Survival Analysis, Prognosis.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um importante problema de saúde pública devido a sua alta incidência, principalmente nos países desenvolvidos e a elevada taxa de mortalidade nos países em desenvolvimento<sup>1</sup>. Por ser a neoplasia mais prevalente do mundo, é relevante o ônus do investimento financeiro necessário para o diagnóstico e tratamento da patologia<sup>2</sup>. Segundo dados do World Cancer Report, 2008, são 1,29 milhões de casos novos/ano no mundo<sup>3</sup> e estima-se que aproximadamente 10% das mulheres ocidentais desenvolverão câncer de mama, em alguma época<sup>4</sup>. No Brasil, para 2010 esperava-se 49.240 casos novos, sendo a neoplasia mais incidente em todas as regiões exceto na Região Norte que ainda apresenta números maiores para o câncer de colo de útero<sup>5</sup>.

A mortalidade na Europa e América do Norte apresenta tendência de declínio nas últimas décadas<sup>6,7,8,9</sup>. Ainda não se observa este declínio no Brasil, onde os estudos mostram um incremento desta taxa no período de 1980 a 1994, se estabilizando entre 1995 a 2003<sup>10,11</sup>. Assim como a mortalidade, a sobrevida também varia de acordo com o desenvolvimento do país, estando diretamente associada ao diagnóstico precoce e a realização de uma terapêutica adequada<sup>3,9</sup>. O fator prognóstico melhor estabelecido na literatura é o estadiamento, porém os estudos revelam também interferência da idade, raça, fatores tumorais como tipo e grau histológico, expressão de receptores hormonais e de c-erbB-2, além de fatores socioeconômicos<sup>12</sup>.

Há uma grande carência de pesquisas realizadas com a população brasileira. Nos poucos estudos encontrados, as taxas de sobrevida geral aos cinco anos de acompanhamento variam entre 61% a 87,7%<sup>13,14</sup>. Nenhum destes refere-se à população do nordeste brasileiro. Este estudo tem como objetivo determinar a sobrevida global de mulheres atendidas no interior do Estado da Paraíba e estudar os fatores associados.

## MÉTODOS

Trata-se de uma coorte retrospectiva de mulheres portadoras de câncer de mama atendidas no Hospital da FAP – Fundação Assistencial da Paraíba. Este é um hospital filantrópico conveniado ao Sistema Único de Saúde (SUS) que em 1999 foi reconhecido como Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), sendo o único hospital para tratamento radioterápico do interior do estado; no ano de 2009 atendeu 177 casos de neoplasia de mama. É uma unidade de referência de tratamento oncológico para o município de Campina Grande- PB e para outros 36 municípios pactuados para tratamento quimioterápico e 88 municípios para tratamento radioterápico.

Os dados para a pesquisa foram coletados a partir dos prontuários da unidade ambulatorial para pacientes oncológicos. O critério de inclusão no estudo foram os pacientes que tiveram o diagnóstico entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2002. Foram analisados 3.112 prontuários referentes ao período e identificados 534 casos de câncer de mama, dos quais foram excluídos 95 casos devido ao diagnóstico ter ocorrido antes do período de inclusão e um caso por falta de informação da data do diagnóstico, resultando em uma amostra de 438 casos.

O seguimento das mulheres se deu por 5 anos a partir da data do diagnóstico. A determinação do status vital foi verificada nos prontuários e quando houve perda deste seguimento, a informação foi obtida através de busca no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde para o Estado da Paraíba. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (CAAE – 1304.0.000.133-10).

Ao longo dos cinco anos ocorreram 96 casos de óbito por neoplasia e seis casos por outras causas não relacionadas à neoplasia (45 casos identificados através de dados dos prontuários e 51 casos através do SIM). Das 15 mulheres procedentes de outros estados sete perderam o seguimento de acompanhamento hospitalar. Entre as mulheres vivas 142 permaneceram em acompanhamento no hospital ao final do período, e 187 perderam o seguimento, porém como eram procedentes do Estado da Paraíba e não foram identificadas

no SIM, embora exista a possibilidade de mobilidade das mesmas para outros estados, optou-se por considerá-las vivas ao final do seguimento.

As variáveis do estudo foram o estadiamento, classificado de acordo com o TNM<sup>15</sup> em: estágio 0, I, II, III e IV; para as análises estatísticas estas classes foram reagrupadas em estágio inicial (0, I e II) e avançado (III e IV); tamanho do tumor (Tx, Tis, T1, T2, T3, T4; seguindo a mesma classificação); comprometimento dos linfonodos axilares (positivos ou negativos); idade (<40 anos, 40 a 59 anos e  $\geq$  60 anos); raça (brancas, pardas ou negras), escolaridade (analfabetas ou semialfabetizadas, com ensino fundamental, médio ou superior), estado civil (com e sem companheiro), número de habitantes da cidade de origem de acordo com o censo do ano de 2000, distância até o local de tratamento (até 100 km ou mais de 100km), zona de moradia (urbana ou rural), mesorregião de acordo com os dados do IBGE, história reprodutiva (idade da menarca, paridade e menopausa), índice de massa corporal (IMC), data do início dos sintomas, do diagnóstico por imagem e data do diagnóstico histológico, tipo histológico (carcinoma ductal e outros), grau histológico (GI-bem diferenciado, GII-moderadamente diferenciado ou GIII-indiferenciado), presença de invasão tumoral nos vasos sanguíneos ou linfáticos e/ou perineural, características imuno-histoquímicas (expressão de receptores de estrogênio e de progesterona, c-erbB-2, p53, Ki67), data do início do tratamento e as modalidades do tratamento realizado (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia)

Não foram utilizadas nas análises estatísticas as variáveis que apresentaram percentuais de “missing” superiores a 20%, como história familiar (37%), IMC (43,8%), invasões tumorais (36,5%), dados imuno-histoquímicos (73,3%) e hormonioterapia (33,9%), data do início dos sintomas (75,1%) e data do diagnóstico por imagem (84,9%); exceções foram feitas para a escolaridade (25,6%) e grau histológico (24,6%), incluídas devido sua importância para este estudo.

A análise de sobrevivência consiste em um conjunto de técnicas onde a variável resposta é o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, denominado tempo de falha. A principal característica de dados neste tipo de análise é a presença de censura, que é a observação parcial da resposta, a qual foi interrompida por alguma razão e que não permite a observação completa do tempo de falha<sup>16</sup>.

O evento de interesse foi o óbito por câncer. O tempo de sobrevida, medido em dias, foi definido como o período entre a data de diagnóstico e a data do óbito. O seguimento foi de 5 anos após o diagnóstico e as mulheres que permaneceram vivas foram censuradas nesta data, tendo sido a data máxima 31 de dezembro de 2007. Os casos de óbito por outras causas e casos de perda de seguimento das pacientes procedentes de outros estados foram censurados na data do óbito e da última consulta registrada no prontuário, respectivamente.

Para a construção das curvas de sobrevida aplicou-se o método de Kaplan-Meier, que estima a probabilidade de sobrevida até uma determinada data, levando em consideração que a sobrevivência até cada tempo é independente da sobrevivência até outros tempos. O teste de *log-rank* foi o teste de hipótese utilizado para verificar se existem fatores que possam ter (ou não) algum tipo de influência no tempo de falha. Este teste compara a distribuição da ocorrência dos eventos observados em cada grupo de indivíduos com a distribuição que seria esperada se a incidência fosse igual em todos os grupos. Se a distribuição observada for equivalente à distribuição esperada, diz-se que a curva de sobrevivência de indivíduos pertencentes a um grupo é equivalente à curva de sobrevivência dos indivíduos em geral <sup>17</sup>.

A estimação do efeito das covariáveis foi realizada pelo Modelo de Cox, modelo semiparamétrico de riscos proporcionais <sup>17</sup>. O critério de inclusão de variáveis no modelo se deu através da inclusão daquelas que apresentaram p-valor < 0,05 no teste de *log-rank*. Foram excluídas do modelo as variáveis “tamanho do tumor” e “comprometimento linfonodal” já que estas são determinantes do estadiamento. Para verificar as suposições de proporcionalidade dos riscos do modelo de cada variável foi utilizado o resíduo de Schoenfeld <sup>17</sup>. Na obtenção dos resultados foi utilizado o *software* R, versão 2.9.0 e a biblioteca “*Survival*”.

## RESULTADOS

A sobrevida geral observada aos 12 meses foi de 95,4%; aos 24 meses foi de 89,6%; aos 36 meses de 85,2%; aos 48 meses 81,5% e aos 60 meses de 79,1% (Figura 1a). Encontram-se descritas na Tabela 1 as variáveis estado civil, escolaridade, distância do local do tratamento, zona de moradia, estadiamento, tamanho do tumor, linfonodos, graduação histológica, cirurgia e quimioterapia que se apresentaram significativas no teste de *log-rank*. A idade não foi significativa no teste de *log-rank* (Tabela 1), mas devido a sua importância epidemiológica foi incluída no modelo de Cox, onde se mostrou estatisticamente significativa; o modelo final está representado na Tabela 2.

O estadiamento mostrou-se um fator importante associado à sobrevida, 100% das pacientes com tumores *in situ* estavam vivas ao final de 5 anos. Nas pacientes em EI a sobrevida em 5 anos foi de 96,5%, em EII foi de 84,1%, em EIII de 65,7% e em EIV de 52,6%. O tamanho do tumor e o comprometimento linfonodal analisados separadamente interferiram na sobrevida, assim como a graduação histológica (Tabela 1). As curvas de sobrevivência referentes a estas variáveis encontram-se nas Figuras 1b, 1c, 1d e 1e.

Apenas 3,4% das mulheres da coorte eram provenientes de outros estados, enquanto que a distribuição das residentes em Campina Grande e outros municípios foi respectivamente igual a 47% e 49,6%. A maioria residia na zona urbana (80,8%) e a uma distância menor que 100 km de Campina Grande (76,3%); observou-se uma menor sobrevida nas que vivem na zona rural e a mais de 100 km do local de tratamento (Tabela 1, Figuras 1i e 1j).

A população estudada apresentava baixos níveis de escolaridade; apenas 13,1% tinham o ensino médio e 8,6% o nível superior, tendo sido observada uma relação direta entre a sobrevida e os níveis de escolaridade, com um p-valor = 0,051 no teste de *log-rank*. (Tabela 1, Figura 1h).

A instituição do tratamento cirúrgico e quimioterápico interferiu significativamente na sobrevida (Tabela1, Figuras 1l e 1m), entretanto para uma melhor análise deste efeito haveria a necessidade de se estratificar o tratamento em relação ao estadiamento. Esta análise não foi realizada por não estar dentro dos objetivos deste estudo.

A idade média foi de 56,7 anos (desvio padrão – DP= 13,7 anos), com mínima de 26 e máxima de 97 anos. A idade mostrou-se como um fator de proteção no Modelo de Cox ( $p=0,027$ ). As mulheres com menos de 40 anos apresentaram uma menor sobrevida, embora sem significância no teste de *log-rank* ( $p= 0,1499$ ) (Tabela 1 e figura 1f). Evidencia semelhante ocorre com a condição marital, na qual observou-se que a taxa de sobrevida das mulheres sem companheiro foi maior (82,5%) do que as que viviam com companheiro (74,5%), com um p-valor de 0,057 (Tabela1, Figura 1g).

A distribuição racial indicou apenas 6 mulheres negras (1,4%), 198 pardas (45,2%) e 229 brancas (52,3%). As curvas de sobrevida das variáveis raça, tipo histológico, paridade, idade da menarca e da menopausa, número de habitantes da cidade de origem e mesorregião geográfica não foram apresentadas por não terem tido influência significativa ( $p>0,05$ ).

Tabela 1- Sobrevida, razão de risco e teste *log-rank* em mulheres com câncer de mama. Campina Grande, Paraíba, 1999 a 2002.

Variáveis	n	(%)	Óbitos	(%)	Sobrevida 60 meses(%) (IC 95%)	Teste log-rank (p-valor)	Hazard ratio (IC95%)
<b>Faixa Etária</b>							
< 40 anos	52	11,9	16	17,8	68,7(57,0-82,6)	0,143	1,78 (0,98-3,23)
40 a 59 anos	200	45,7	40	44,4	74,1(74,1-85,4)		1,11 (0,70-1,75)
≥ 60 anos	186	42,5	34	37,8	81,5(76,0-87,3)		1
Total	438	100,0	90	100,0			
<b>Estado civil</b>							
Sem companheiro	174	46,6	30	37,5	82,5(77,1-88,4)	0,0573	0,64 (0,41-1,01)
Com companheiro	199	53,4	50	62,5	74,5(68,6-80,8)		1
Total	373	100,0	80	100,0			
<b>Escolaridade</b>							
Não alfabetizado	153	46,8	42	59,2	72,3(65,5-79,8)	0,0513	4,42 (1,07-18,30)
Ensino Fundamental	103	31,5	21	29,6	78,9(71,3-87,4)		3,12 (0,73-13,33)
Ensino Médio	43	13,1	6	8,5	85,8(75,8-97,0)		2,16 (0,43-10,72)
Ensino Superior	28	8,6	2	2,8	92,7(83,5-100)		1
Total	327	100,0	71	100,0			
<b>Distância</b>							
> 100 Km	104	23,7	29	32,2	70,9(62,5-80,4)		1,66 (1,06-2,58)
Até 100 Km	334	76,3	61	67,8	81,5(77,5-85,8)	0,0226	1
Total	438	100,0	90	100,0			
<b>Zona de Moradia</b>							
Rural	84	19,2	24	26,7	71,3(62,2-81,7)	0,0318	1,65 (1,04-2,64)
Urbana	354	80,8	66	73,3	81,0(76,9-85,2)		1
Total	438	100,0	90	100,0			
<b>Estadiamento</b>							
Avançado	158	36,7	56	62,9	64,1(57,0-72,1)	<0,0001	3,45 (2,24-5,31)
Inicial	272	63,3	33	37,1	87,6(83,7-91,6)		1
Total	430	100,0	89	100,0			
<b>Tamanho do Tumor</b>							
Tx	2	0,5	0	0,0	-	<0,0001	-
Tis	14	3,2	0	0,0	-		-
T1	70	16,2	1	1,1	98,5(95,7-100)		-
T2	194	45,0	36	40,9	81,2(75,8-86,9)		-
T3	48	11,1	15	17,0	68,1(56,1-82,8)		-
T4	103	23,9	36	40,9	64,3(55,6-74,4)		-
Total	431	100,0	88	100,0			
<b>Linfonodos</b>							
Positivos	211	52,9	61	77,2	70,7(64,8-77,2)	<0,0001	3,32 (1,96-5,62)
Negativos	188	47,1	18	22,8	90,2(86,0-94,6)		1
Total	399	100,0	79	100,0			
<b>Gradação histológica</b>							
Grau III	174	51,2	24	38,7	76,1(68,2-84,9)		5,18 (1,22-21,96)
Grau II	115	33,8	36	58,1	80,6(75,1-86,5)		3,99 (0,96-16,57)
Grau I	51	15,0	2	3,2	94,7(87,9-100)	0,0454	1
Total	340	100,0	62	100,0			

Tabela 1

(continuação)

Variáveis	n	(%)	Óbitos	(%)	Sobrevida 60 meses(%) (IC 95%)	Teste log-rank (p-valor)	Hazard ratio (IC95%)
<b>Graduação histológica</b>							
Grau III	174	51,2	24	38,7	76,1(68,2-84,9)		5,18 (1,22-21,96)
Grau II	115	33,8	36	58,1	80,6(75,1-86,5)		3,99 (0,96-16,57)
Grau I	51	15,0	2	3,2	94,7(87,9-100)	0,0454	1
Total	340	100,0	62	100,0			
<b>Cirurgia</b>							
Não Realizou	18	4,3	8	10,0	54,5(35,5-83,8)		2,74 (1,31-5,71)
Conservadora	84	20,2	8	10,0	90,5(84,4-97,0)		0,43 (0,20-0,90)
Mastectomia	313	75,4	64	80,0	79,1(74,7-83,8)	0,0004	1
Total	415	100,0	80	100,0			
<b>Quimioterapia</b>							
Sim	291	74,4	76	89,4	73,6(68,6-78,8)		3,15 (1,58-6,30)
Não	100	25,6	9	10,6	90,7(85,2-96,7)	0,0005	1
Total	391	100,0	85	100,0			

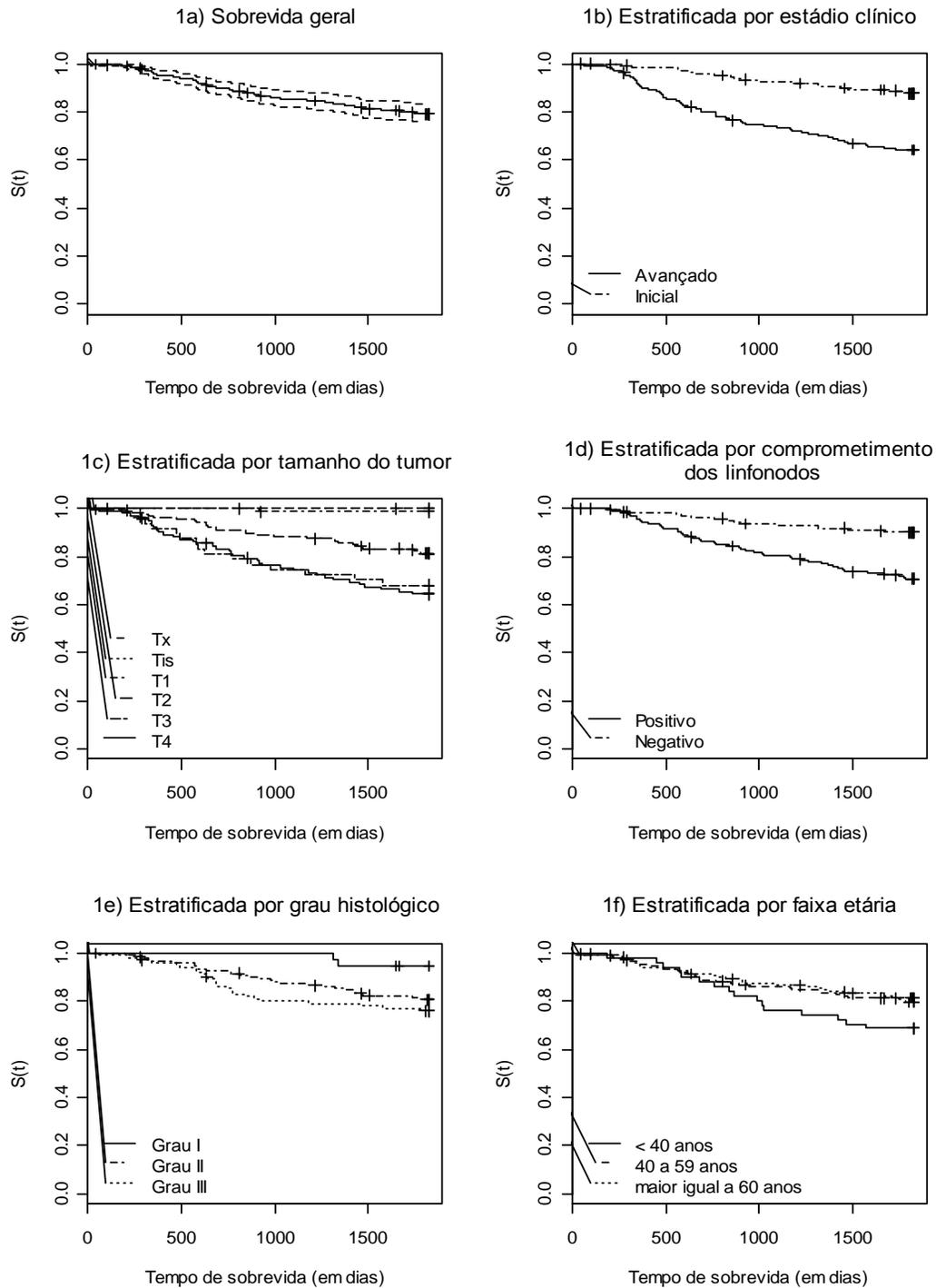
Tabela 2 – Modelo final de regressão de Cox para mulheres com câncer de mama. Campina Grande, Paraíba, 1999 a 2002.

(n=316)

Variáveis	Hazard ratio	IC95%	p-valor
<b>Estadiamento</b>			
Inicial	1		< 0,001
Avançado	2,71	1,66-4,42	
<b>Idade</b>	0,98	0,96-0,99	0,027
<b>Estado Civil</b>			
Com companheiro	1		0,034
Sem companheiro	0,59	0,35-0,97	
<b>Escolaridade</b>			
Ensino Superior	1		0,001
Ensino Fundamental	2,83	0,33-23,76	
Ensino Médio	4,09	0,54-30,75	
Não alfabetizado	7,71	1,04-57,05	

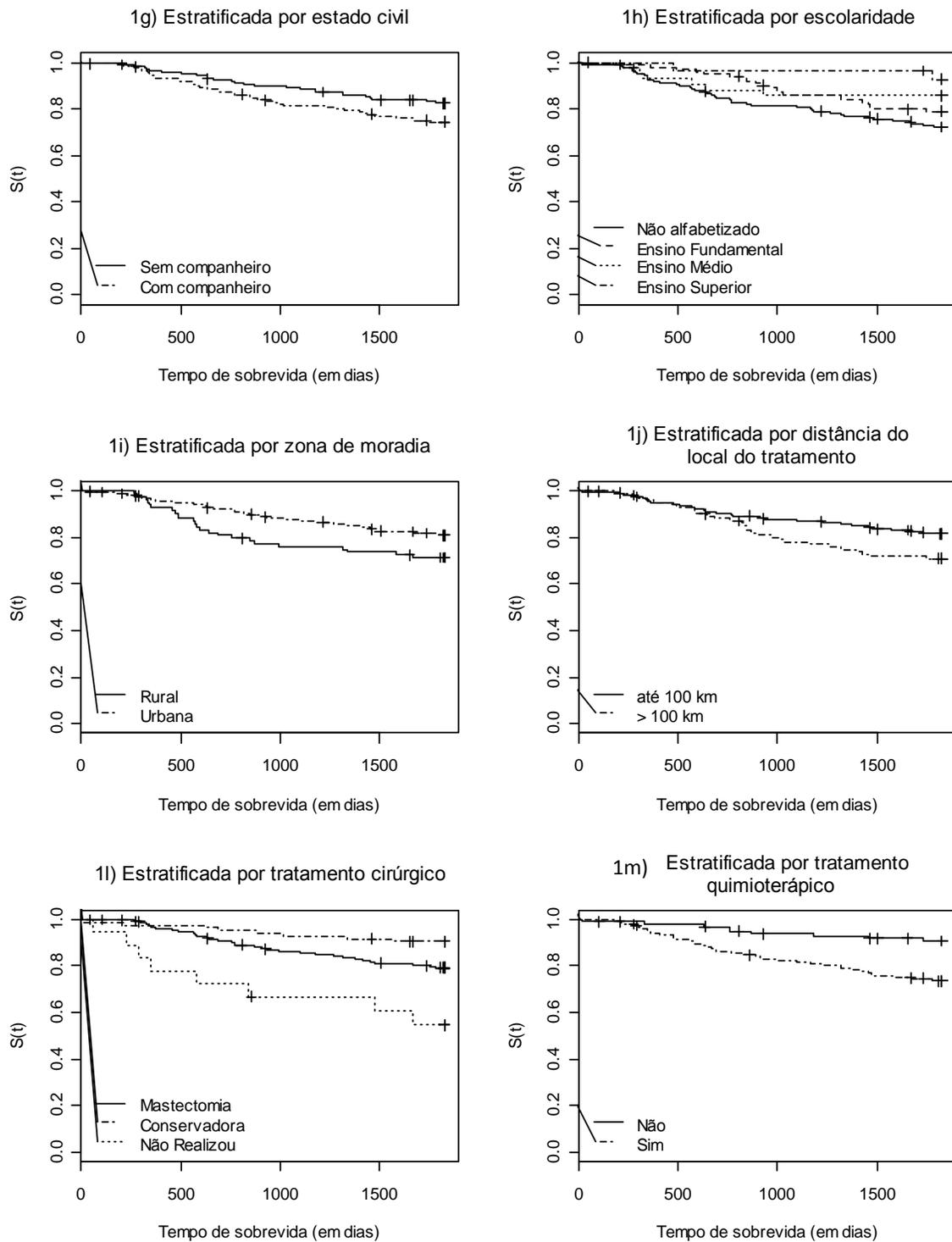
Figura 1

Curvas de sobrevida em cinco anos de mulheres com câncer de mama. Campina Grande-PB, 1999-2002.



(continua)

Figura 1 (continuação)



## DISCUSSÃO

A taxa de sobrevida geral de 79,1% após cinco anos foi semelhante a estudos recentes realizados no Brasil. Em Santa Catarina no período de 2000 a 2002 a sobrevida foi de 76,2%<sup>18</sup>, em Juiz de Fora, Minas Gerais, no período de 1998 a 2000 foi de 81,8%<sup>19</sup> e no Rio de Janeiro em mulheres atendidas no Instituto Nacional do Câncer (INCA) de 1995 a 1996 foi de 75%<sup>19</sup>. No Rio Grande do Sul a sobrevida no período de 20 anos (1980 a 2000) foi maior, chegando a 87,7%<sup>13</sup>. Não há estudos no Nordeste brasileiro analisando a sobrevida de mulheres com câncer de mama, identificamos apenas um único estudo não publicado (dissertação de mestrado) enfocando o estado do Pará, no período de 1993 a 1995, no qual a sobrevida geral foi a menor encontrada em estudos nacionais, 61%, justificada pelas condições socioeconômicas da região<sup>14</sup>.

A taxa de sobrevida aqui registrada também é semelhante à encontrada em países desenvolvidos. Na Inglaterra um estudo de 1999 a 2003 indicou uma sobrevida geral de 78%<sup>21</sup>. O estudo CONCORD<sup>22</sup>, baseado em dados dos registros de câncer de 31 países nos 5 continentes, no período de 1990 a 1994, estimou a sobrevida na América do Norte, Suécia, Japão, Finlândia e Austrália em 80% ou mais, contudo para o Brasil esta estimativa foi de 60%. Estes dados, no entanto, não são comparáveis com os estudos brasileiros atuais pelo fato de utilizar outro tipo de metodologia; além disso, não há nenhum estudo que inclua toda a população brasileira.

É fato consolidado na literatura a influência direta do estadiamento na sobrevida. A queda significativa da sobrevida à medida que agrava o estadiamento é observada tanto nacional como mundialmente. Segundo dados do *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER)<sup>23</sup>, entre 1999-2006 nos Estados Unidos, os tumores localizados apresentaram sobrevida de 98%, entretanto para as pacientes com doença metastática a sobrevida global foi de 23,4%. No Rio Grande do Sul a sobrevida no estágio IV, de 57%, foi semelhante à evidenciada por nós (52%), entretanto em Santa Catarina foi ainda menor com apenas 27,3% de mulheres vivas ao final dos 5 anos<sup>13,18</sup>. Nossos resultados indicam

que as pacientes com tumores iniciais (E0, EI e EII) apresentaram sobrevida de 87,6%, entretanto, analisando apenas o EI o valor eleva-se para 96,5%, ficando evidente a necessidade de investimentos que proporcionem um diagnóstico precoce da patologia.

O tamanho do tumor e o comprometimento linfonodal também interferiram diretamente na sobrevida. Esta influência já é universalmente aceita, visto que a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), órgão da OMS, propõe o estadiamento com base na extensão da doença usando os seguintes critérios: localizada (restrita a mama), regional (comprometimento linfonodal) e a distância (presença de metástases)<sup>24</sup>. Estes critérios também são utilizados pelo SEER<sup>25</sup> e pelos Registros de Câncer de Base Populacional brasileiros, apesar do estadiamento TNM preconizado pela União Internacional contra o Câncer (UICC)<sup>15</sup> ser o mais utilizado mundialmente.

A literatura também demonstra que além do estadiamento, outras variáveis tumorais estão diretamente relacionadas ao prognóstico como o tipo e o grau histológico, invasões angio-linfáticas e/ou perineurais, expressão de c-erbB-2 e a presença de mutação do gene p53 e dos receptores de estrógeno e progesterona<sup>12</sup>. No nosso estudo o tipo histológico não interferiu na sobrevida, contudo as pacientes com tumores de alto grau histológico tiveram uma sobrevida menor. A ausência de informação das variáveis imuno-histoquímicas, muito provavelmente associada ao fato do hospital não disponibilizar a realização do exame, limitou a análise da sua influência na sobrevida. É importante ressaltar que este fato pode ter interferido na determinação de uma terapêutica adequada. Contudo, a sobrevida global destas pacientes não foi inferior à identificada nos estudos nacionais atuais realizados com populações do sul e sudeste do país<sup>18,20</sup>, devendo esta questão ser melhor explorada em futuros estudos.

A idade como fator prognóstico ainda é um assunto controverso. Há evidências de que apesar de terem uma melhor resposta ao tratamento quimioterápico, as mulheres mais jovens têm uma maior taxa de recidiva e de metastatização<sup>26</sup>. No nosso estudo 11,9% eram menores de 40 anos, tendo apresentado uma menor sobrevida. No Brasil dois estudos<sup>27,28</sup>, foram realizados com o objetivo de avaliar a influência da idade e constataram resultado semelhante ao nosso. Garicochea et al<sup>28</sup> avaliou a sobrevida livre de doença das mulheres em EI tendo demonstrado uma menor sobrevida para as pacientes com menos de 40 anos,

com significância estatística (*log-rank* p-valor= 0,006). Contudo, ainda não há uniformidade na literatura a este respeito, outros estudos inclusive nacionais não evidenciaram a idade como fator significativo de interferência na sobrevida<sup>18,19</sup>.

Em relação ao estado civil nosso achado foi diferente ao habitualmente encontrado na literatura, ao constarmos uma melhor sobrevida das mulheres sem companheiro. Um estudo realizado nos Estados Unidos com mulheres acima de 65 anos evidenciou um maior risco de morte nas mulheres sem companheiro<sup>29</sup>, outros estudos brasileiros não encontraram diferença significativa entre os grupos<sup>14,18</sup>.

A zona de moradia e a distância até o local do tratamento são fatores geográficos relacionados ao nível sócio-econômico. Há relatos onde as pacientes da zona rural têm um diagnóstico em estádios mais avançados e realizam os tratamentos preconizados em um menor percentual<sup>30,31</sup>. Identificamos uma menor sobrevida nas pacientes oriundas da zona rural e naquelas que moravam a mais de 100 km do local do tratamento. Podemos associar este fato a uma maior dificuldade de acesso ao tratamento. Dado relevante, já que mais da metade destas mulheres tiveram que se deslocar da sua cidade de origem para receber assistência médica. Exceto a capital João Pessoa, o outro único município que oferece tratamento oncológico na Paraíba é Campina Grande.

A escolaridade mostrou-se como um fator associado à sobrevida apresentando maiores riscos na medida em que diminui o nível de instrução, como evidenciado no Modelo de Cox. Fato preocupante visto que 46,8% da população estudada consistia de mulheres analfabetas. Este dado corrobora com os dados do Ministério da Educação, já que a Paraíba apresenta um dos mais baixos índices de desenvolvimento de educação básica (IDEB), maior apenas que os estados do Pará, Amapá, Alagoas, Sergipe e Bahia<sup>32</sup>.

Os conhecimentos atuais não deixam dúvidas a respeito dos benefícios da cirurgia, quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia na sobrevida das mulheres com câncer de mama<sup>33,34</sup>. Não pudemos avaliar a influência do tratamento hormonioterápico, devido ao alto percentual de falta de informação, sendo esta outra limitação deste estudo. Para uma melhor análise da influência do tratamento na sobrevida haveria a necessidade de uma estratificação por estadiamento, analisando cada modalidade terapêutica de forma isolada,

assim como as combinações entre elas, o que não foi realizado por não ter sido objetivo deste estudo. Observamos que 43% das pacientes que não realizaram quimioterapia encontravam-se em estágio 0 e I (dado não apresentado nos resultados), fato que pode justificar o achado deste grupo ter apresentado uma sobrevida melhor em relação as que realizaram o tratamento.

Uma das dificuldades inerentes aos estudos realizados com dados secundários é a baixa qualidade da informação encontrada. Neste caso, a falta de preenchimento adequado dos prontuários hospitalares, seja pela ausência da informação ou pela ilegibilidade dos dados, inviabilizou a análise de algumas variáveis relevantes. Adicionalmente, trabalhamos com dados do SIM que, embora em menor grau, também apresentam limitações quantitativas e qualitativas reconhecidas pelo próprio Ministério da Saúde em todo o país.

Concluindo, é importante ressaltar que este é o primeiro estudo a levantar a sobrevida de mulheres no Estado da Paraíba, cujas condições sócio-econômicas e culturais são semelhantes a dos outros estados nordestinos. Portanto, os resultados contribuem de forma importante para a saúde pública, indicando a necessidade da implantação de ações específicas dentro das políticas públicas. Dentre estas, poderíamos destacar a importância da interiorização dos serviços de saúde específicos e a elevação do nível de escolaridade da população feminina, como recursos materiais e sociais que contribuiriam sensivelmente para a melhor sobrevida das portadoras de câncer de mama.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
2. Molina L, Dalben I, De Luca LA. Análise das oportunidades de diagnóstico precoce para as neoplasias malignas de mama. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(2): 185-90.

3. World Health Organization. World Cancer Report, 2008. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2009.
4. Souza RM, Lazzaron AR, Defferrari R, Borba AA, Scherer L, Frasson AL. História familiar em segundo grau como fator de risco para câncer de mama. Rev Bras Ginecol Obstet 1998; 20 (8): 469-73.
5. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de prevenção e Vigilância. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.
6. Jemal A, Center MM, Desantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19:1893-1907.
7. Althuis MD, Dozier JD, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973- 1997. Int J Epidemiol 2005; 34:405-12.
8. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, et al . Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. BMJ. 2010; 341:c3620.
9. Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, Ries LA, Hankey BF, Miller BA, et al. Recent Trends in U.S. Breast Cancer Incidence, Survival, and Mortality Rates. J Natl Cancer Inst 1996; 88(21): 1571-9.
10. Malta DC, Moura L, Souza MFM, Curado MP, Alencar AP, Coimbra R, et al. Tendência de mortalidade por câncer de mama no Brasil e em estados selecionados. Reme Rev Min Enferm 2008; 12(2): 219-26.
11. Wunsch-Filho V, Moncau JE. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. Rev Assoc Med Bras 2002; 48(3): 250-7.
12. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. Rev Bras de Cancerol 2002; 48(1): 113-31.
13. Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, 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; 22(10): 2219-28.
14. Pereira WMM. Mortalidade e Sobrevida por Câncer De Mama, no Estado Pará. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2001.
15. Ministério da saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lucia Amaral Eisenberg. 6 ed. Rio de Janeiro; INCA, 2004.

16. Colosimo EA, Giolo SR. *Análise de Sobrevivência Aplicada*. São Paulo: ABE - Projeto Fisher, Edgar Blücher, 2006.
17. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de sobrevida: teoria e aplicações em saúde*: Editora Fiocruz. Rio de Janeiro, 2005.
18. Schneider IJC, d'Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad. Saude Publica* 2009; 25(6): 1285-96.
19. Guerra MR, Mendonça GAS, Bustamante-Teixeira MT, Cintra JRD, Carvalho LM, Magalhães LMPV. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica* 2009; 25(11): 2455-66.
20. Mendonça GAS, 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 Saude Publica* 2004; 20(5):1232-39.
21. Wishart GC, Greenberg DC, Chou P, Brown CH, Duffy S, Purushotham AD. Treatment and survival in breast cancer in the Eastern Region of England. *Ann Oncol* 2010; 21(2): 291-6.
22. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9(8): 730-56.
23. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [Internet] [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), postado em 2010 (acessado em 18/03/11).
24. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. *Cancer registration: principles and methods*. IARC Scientific Publications, 1991; Lyon: IARC.
25. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda: National Cancer Institute; 2005.
26. Braud AC, Asselain B, Scholl A, De La Rochefordière A, Palangie T, Dieras V, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Young Breast Cancer Patients: Correlation between Response and Relapse? *Eur J Cancer* 1999; 35(3): 392-7.
27. Clagnan WS, Andrade JM, Carrara HHA, Tiezzi DG, Reis FJC, Marana HRC, et al. Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30(2): 67-74.

28. Garicochea B, Morelle A, Andrighetti AE, Cancelli A, Bós A, Werustsky G. Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio inicial. *Rev Saude Publica* 2009; 43(2): 311-7.
29. Osborne C, Ostir GV, Du X, Peek MK, Goodwin JS. The influence of marital status on the stage at diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93(1): 41–7.
30. Little J, Cassidy J, Ritchie LD, Campbell NC. Systematic review of cancer treatment programmes in remote and rural areas. *Br J Cancer* 1999; 80(8), 1275–80.
31. Krzyżak M, Maslach D, Juczevska M, Lasota W, Rabczenko D, Marcinkowski JT, et al. Differences in breast cancer incidence and stage distribution between urban and rural female population in Podlaskie Voivodship, Poland in years 2001–2002. *Ann Agric Environ Med* 2010; 17(1): 159–62.
32. Ministério da Educação. Índice de Desenvolvimento da Educação Básica. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Aníizio Teixeira. [Internet]. Disponível em: <http://sistemasideb.inep.gov.br/resultado> (acessado em 09/05/11)
33. Brito C, Portela MC, Vasconcellos MTL. Sobrevida de mulheres tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. *Rev Saude Publica* 2009; 43(3): 481-9.
34. Cintra JRD, Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT. Sobrevida específica das pacientes com câncer da mama não metastático submetidas à quimioterapia adjuvante. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54(4): 339-46.

## 5. CONCLUSÕES

---

- ✓ Assim como no mundo e no Brasil, a neoplasia de mama é um importante problema de saúde pública a ser equacionado na nossa região, representando cerca de 20% de todos os casos registrados por neoplasia no hospital de referência estudado.
- ✓ Variáveis importantes como história familiar, IMC, invasões tumorais, tratamento hormonioterápico e o intervalo entre o início de sintomas, a realização dos exames e a confirmação diagnóstica não puderam ser analisadas por falta de preenchimento nos prontuários.
- ✓ O estadiamento se confirmou como um importante fator prognóstico interferindo diretamente na sobrevida e no risco de óbito em cinco anos.
- ✓ Ter baixo nível de escolaridade demonstrou ser um fator de risco significativo para estadiamento avançado, óbito e menor sobrevida.
- ✓ A média de idade da população foi semelhante a da literatura e esta variável se mostrou importante para o risco de óbito e para uma menor sobrevida.
- ✓ A sobrevida geral foi de 79,1% após cinco anos, semelhante aos dos estudos brasileiros realizados.
- ✓ Em 73,3% dos casos estudados não havia informação sobre os dados imunohistoquímicos, muito provavelmente por não terem sido realizados, fato que pode ter comprometido a indicação do tratamento adequado, entretanto não foi visto uma redução da sobrevida comparada com a literatura.
- ✓ Medidas de saúde pública que proporcionem o diagnóstico precoce, como maior acesso aos exames mamográficos e educação da população a respeito da importância da sua realização podem levar a um aumento da sobrevida e maior percentual de cura.
- ✓ Investimentos em políticas públicas voltadas para elevação dos níveis de escolaridade da população consistem em medida de grande valor para aumentar a sobrevida destas mulheres.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Último acesso em 12/03/2011.
2. World Health Organization. World Cancer Report, 2008. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2009.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *Ca Cancer J Clin* 2010; 60:277–300.
5. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de prevenção e Vigilância. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.
6. Souza RM, Lazzaron AR, Defferrari R, Borba AA, Scherer L, Frasson AL. História familiar em segundo grau como fator de risco para câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1998; 20 (8): 469-73.
7. Jemal A, Center MM, Desantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1893-1907.
8. Mackay J, Jemal A, Lee NC, Parkin DM. The Cancer Atlas. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2006.
9. Althuis MD, Dozier JD, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973- 1997. *Int J Epidemiol* 2005; 34:405-12.
10. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berq CD, Chelebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356:1670-4.
11. Cronin KA, Ravdin PM, Edwards BK. Sustained lower rates of breast cancer in the United States. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117:223-4.
12. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauberman AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010; 116(3):544-73.

13. Parkin DM. Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur J Cancer* 2009; 45:1649-53.
14. Séradour B, Allemand H, Weill A, Ricordeau P. Changes by age in breast cancer incidence, mammography screening and hormone therapy use in France from 2000 to 2006. *Bull Cancer* 2009; 96(4): E 1-6.
15. Canfell K, Banks E, Moa AM, Beral V. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust* 2008; 188(11):641-4.
16. Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, Ries LA, Hankey BF, Miller BA, et al. Recent Trends in U.S. Breast Cancer Incidence, Survival, and Mortality Rates. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21): 1571-9.
17. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
18. Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2003.
19. IARC. *IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 7, Breast cancer screening*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2002.
20. Porter P. “Westernizing” women’s risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med* 2008; 358: 213-6.
21. Pal SK, Mittal B. Improving cancer care in India: prospects and challenges. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5(2): 226-8.
22. Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NMA, Oliveira JC, Bandeira et al. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009; 31(5):219-23.
23. Freitas-Junior R, Freitas NM, Curado MP, Martins E, Moreira MA, Silva CM. Variations in breast cancer incidence per decade of life (Goiânia, GO, Brazil): 16-year analysis. *Cancer Causes Control* 2008; 19(7):681-7.
24. Instituto Nacional do Câncer. *Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional – vol. IV*. Rio de Janeiro: INCA, 2010.
25. Malvezzi M, Arfé A, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C., Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 947-56.

26. Wunsch-Filho V, Moncau JE. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48(3): 250-7.
27. Rodrigues AD, Bustamante-Teixeira MT. Mortalidade por câncer de mama e câncer de colo do útero em município de porte médio da Região Sudeste do Brasil, 1980-2006. *Cad Saude Publica* 2011; 27(2): 241-8.
28. Cervi A, Hermsdorff HHM, Ribeiro RCL. Tendência da mortalidade por doenças neoplásicas em 10 capitais brasileiras, de 1980 a 2000. *Rev Bras Epidemiol* 2005; 8(4): 407-18.
29. World Health Organization. Causes of death. Part 2. [Internet]. Disponível em [www.who.int/entity/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_pa2.pdf](http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_pa2.pdf). (acessado em 18/03/2011).
30. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, et al . Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2010; 341:c3620.
31. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society; 2009. [Internet]. Disponível em <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/cancer-facts-figures-2009>. (acessado em 20/03/11)
32. Parkin DM, Nambooz S, Wabwire-Mangen F, Wabinga HR. Changing cancer incidence in Kampala, Uganda, 1991-2006. *Int J Cancer* 2010; 126(5):1187-95.
33. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. Cancer Incidence in Five Continents Vol I to VIII. IARC Cancer Base N° 7. Lyon; 2005.
34. Colditz GA, Sellers TA, Trapido E. Epidemiology- identifying the causes and preventability of cancer? *Nat Rev Cancer* 2006; 6(1):75-83.
35. Ito Y, Ioka A, Tanaka M, Nakayama T, Tsukuma H. Trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan: evaluation of cancer control activities. *Cancer Sci* 2009; 100(12): 2390-95.
36. Franco-Marina F, Lazcano-Ponce E, López-Carrillo L. Breast cancer mortality in Mexico. An age-period-cohort analysis. *Salud Publica Mex* 2009; 51 Suppl2: s157-64.
37. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de prevenção e Vigilância. Vigilância do câncer e fatores de risco. [Internet]. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/vigilância/mortalidade.html> (acessado em 11/03/2011).

38. Malta DC, Moura L, Souza MFM, Curado MP, Alencar AP, Coimbra R, et al. Tendência de mortalidade por câncer de mama no Brasil e em estados selecionados. *Reme Rev Min Enferm* 2008; 12(2): 219-26.
39. Boing AF, Vargas SAL, Boing AC. A carga das neoplasias no Brasil: mortalidade e morbidade hospitalar entre 2002- 2004. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(4): 317-22.
40. Basílio DV, Mattos IE, Câncer em mulheres idosas das regiões Sul e Sudeste do Brasil: Evolução da mortalidade no período 1980 – 2005. *Rev Bras Epidemiol* 2008; 11(2): 204-14.
41. Fundação Oncocentro de São Paulo Dados de câncer: Mortalidade por câncer no Estado de São Paulo no biênio 2.001 - 2.002 [Internet] - Disponível em: [http://www.fosp.saude.sp.gov.br/html/fr\\_dados.html](http://www.fosp.saude.sp.gov.br/html/fr_dados.html) (acessado em 19/04/2011).
42. 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 Assoc Med Bras* 2001; 47(3): 221-30.
43. Araújo SDT. Mortalidade, por câncer de mama, de mulheres com idade igual e superior a 50 anos – Estado de São Paulo – 1979 a 1997- [Dissertação de Mestrado] São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2000.
44. Zago A, Pereira LAA, Braga ALF, Bousquat A. Mortalidade por câncer de mama em mulheres na Baixada Santista, 1980 a 1999. *Rev Saude Publica* 2005; 39(4):641-5.
45. Barcelos LB, Peccin DA. Incidência e mortalidade por câncer no Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Saude Publica* 1983; 17(5): 367-76.
46. Hallal ALC, Gotlieb SLD, Latorre MRDO. Evolução da mortalidade por neoplasias malignas no Rio Grande do Sul, 1979-1995. *Rev Bras Epidemiol* 2001; 4(3): 169-77.
47. Gonçalves ATC, Jobim PFC, Vanacor R, Nunes LN, Albuquerque IM, Bozzetti MC. Câncer de mama: mortalidade crescente na Região Sul do Brasil entre 1980 e 2002. *Cad Saude Publica* 2007; 23(8): 1785-90.
48. Boschi C, Coleman MP, de Castilho EA. Diferenciais regionais de mortalidade por câncer no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1979-1981. *Rev Saude Publica* 1991; 25(4): 267-75.
49. Pereira WMM. Mortalidade e Sobrevida por Câncer De Mama, no Estado Pará. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2001.

50. Pascalicchio JC, Fristachi CE, Baracat FF. Câncer de mama: fatores de risco, prognósticos e preditivos. *Rev Bras Mastol* 2001; 11(2): 71-84.
51. Clagnan WS, Andrade JM, Carrara HHA, Tiezzi DG, Reis FJC, Marana HRC, et al. Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30(2): 67-74.
52. Quinn MJ, Martinez-Garcia C, Berrino F, EURO CARE Working Group. Variation in survival from Breast cancer in Europe by age and country, 1978-1989. *Eur J Cancer* 1998; 34(14): 2204-11.
53. Tessaro S, Béria JU, Tomasi E, Victora CG. Amamentação e câncer de mama: estudo de caso-controle no Sul do Brasil. *Cad Saude Publica* 2003; 19(6):1593-601.
54. Paiva CE, Ribeiro BS, Godinho AA, Meirelles RSP, Silva EVG, Marques GD, et al. Fatores de Risco para Câncer de Mama em Juiz de Fora (MG): um estudo caso-controle. *Rev Bras de Cancerol.* 2002; 48(2): 231-7.
55. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [Internet] [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), postado em 2010 (acessado em 18/03/11).
56. Leal CL, Santos KRRA, Numesmaia HGS. Características epidemiológicas do câncer de mama no estado da Paraíba. *Rev Bras Mastol* 2002; 12(2): 15-22.
57. Koifman S, Koifman RJ. Breast cancer mortality among Ashkenazi Jewish women in São Paulo and Porto Alegre, Brazil. *Breast Cancer Res* 2001; 3(4): 270-5.
58. Moormeier J. Breast cancer in black women. *Ann Intern Med* 1996; 124(10): 897-905.
59. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH *et al.* Family history, age, and risk of breast cancer: Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993; 270(3): 338-43.
60. Hunter CP. Epidemiology stage at diagnosis, and tumor biology of breast carcinoma in multiracial and multiethnic populations. *Cancer* 2000; 88 (5 Suppl): 1193-202.
61. Pinho VFS, Coutinho ESF. Fatores de risco para câncer de mama: uma revisão sistemática de estudos com amostras de mulheres da população geral do Brasil. *Cad Saude Publica* 2005; 21(2): 351-60.

62. Colditz GA, Baer HJ, Tamimi RM. Breast Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF (Ed). Cancer epidemiology and prevention. New York: Oxford University Press 2006; 995-1012.
63. Mirra AP, Cole P, MacMahon B. Breast Cancer in an Area of high Parity: São Paulo, Brazil. *Cancer Res* 1971; 31(2):77-83.
64. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360(9328):187-95.
65. Hardy EE, Pinotti JA, Osis MJD e Faúndes A. Variáveis reprodutivas e risco para cancer de mama: estudo caso-controle desenvolvido no Brasil. *Bol Oficina Sanit Panam* 1993; 115(2): 93-102.
66. Gomes ALRR, Guimarães MDC, Gomes CC, Chaves IG, Gobbi H, Camargos A F. Risk Factors for Breast Cancer among Pre- or Post-Menopausal Women in Belo Horizonte, Brazil. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52(3):173-9.
67. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004; 363(9414): 1007-16.
68. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347(9017): 1713-27.
69. La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, Tavani A. Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug Saf* 2001; 24(10): 741-54.
70. Russo A, Herd-Smith A, Gestri D, Bianchi S, Vezzosi V, Rosseli del Turco M et al. Does family history influence survival of breast Cancer patients? *Int J Cancer* 2002; 99(3): 427-30.
71. La Vecchia C. Estrogen and combined estrogen progestogen therapy in the menopause and breast cancer. *Breast* 2004; 13(6): 515-8.
72. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295(14): 1647-57.

73. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289(24): 3243-53.
74. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(8): 606-16.
75. 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; 358(9291): 1389-99.
76. Fodor FH, Weston A, Bleiweiss IJ, McCurdy LD, Walsh MM, Tartter PI, et al. Frequency and carrier risk associated with common BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer patients. *Am J Hum Genet* 1998; 63(1):45-51.
77. Struwing JP. BRCA1 in special populations. *Breast Dis* 1998; 10(1-2):71-75.
78. Koifman RJ, Koifman S, Vieira RJS. Agregação familiar de câncer de mama e ovário: idade de manifestação em gerações subsequentes no Brasil. *Cad Saude Publica* 1998; 14(Sup.3):181-5.
79. Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar E, Beehler GP, Moysich KB. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. *Cancer* 2007; 109 (12 Suppl): 2712-49.
80. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (7): 459-471.
81. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(1): 64-76.
82. Di Pietro PF, Medeiros NI, Vieira FGK, Fausto MA e Belló-Klein A. Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. *Nutr Hosp* 2007; 22(5):565-72.
83. Lima FEL, Latorre MRDO, Costa MJC, Fisberg RM. Dieta e câncer no Nordeste do Brasil: avaliação da relação entre alimentação e consumo de grupos de alimentos e câncer de mama. *Cad Saude Publica* 2008; 24(4):820-8.
84. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295(6): 629-42.

85. Harvie M, Howell A, Vierkant RA, Kumar N, Cerhan JR, Kelemen LE, et al. Association of gain and loss of weight before and after menopause with risk of postmenopausal breast cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(3): 656-61.
86. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296(2):193-201.
87. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152(6): 514-27.
88. Vasconcelos AB, Mendonça GAS, Sichieri R. Height, weight, weight change and risk of breast cancer in Rio de Janeiro, Brazil. *Sao Paulo Med J* 2001; 119(2):62-6.
89. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87(11): 1234-45.
90. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 2007; 8(4):292-3.
91. Key J, Hodgson S, Omar RZ, Jensen TK, Thompson SG, boobis AR, et al. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control*. 2006; 17(6):759-70.
92. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(5): 254-281.
93. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, Morrow M, Winchester DJ, Winchester DP. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer* 1998; 83(6): 1262-73.
94. Henley SJ, King JB, German RR, Richardson LC, Plescia M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance of Screening-Detected Cancers (Colon and Rectum, Breast, and Cervix) — United States, 2004–2006. *MMWR Surveill Summ*. 2010; 59(9): 1-25.
95. Hisham AN, Yip CH. Spectrum of breast cancer in Malaysian women: overview. *World J Surg* 2003; 27(8): 921-3.

96. Chopra R. The Indian scene. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18 Suppl): 106S-111S.
97. Alwan NAS. Breast cancer: demographic characteristics and clinico-pathological presentation of patients in Iraq. *East Mediterr Health J* 2011; 16 (11): 1159-64.
98. Little J, Cassidy J, Ritchie LD, Campbell NC. Systematic review of cancer treatment programmes in remote and rural areas. *Br J Cancer* 1999; 80(8), 1275–80.
99. Krzyżak M, Maslach D, Juczevska M, Lasota W, Rabczenko D, Marcinkowski JT, et al. Differences in breast cancer incidence and stage distribution between urban and rural female population in Podlaskie Voivodship, Poland in years 2001–2002. *Ann Agric Environ Med* 2010; 17(1): 159–62.
100. 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; 100(4): 715-722..
101. Silveira-Júnior LP, Freitas-Júnior R, Carneiro AB, Ribeiro LFJ, Queiroz GS. Fatores sócio-demográficos associados com o estadiamento das pacientes com câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1996; 18(5):411-5.
102. Caldeira JRF, Budin RMA. Aspectos epidemiológicos do câncer de mama em Jau-SP e a alta incidência de casos avançados em mulheres idosas. *Rev Bras Cancerol* 1995; 41(1): 15-7.
103. Thuler LCS, Mendonça GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(11): 656-60.
104. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9(8): 730–56.
105. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2000 de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2000.
106. Fundação Oncocentro de São Paulo. Dados de câncer: Boletim RHC nº18 [Internet]. Disponível em: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/docs/boletins/rhc18.pdf>. (acessado 19/04/2011).
107. Mendonça GAS, 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 Saude Publica* 2004; 20(5):1232-39.
108. Schneider IJC, d’Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad. Saude Publica* 2009; 25(6): 1285-96.

109. Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, 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; 22(10): 2219-28.
110. Guerra MR, Mendonça GAS, Bustamante-Teixeira MT, Cintra JRD, Carvalho LM, Magalhães LMPV. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica* 2009; 25(11): 2455-66.
111. Cintra JRD, Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT. Sobrevida específica das pacientes com câncer da mama não metastático submetidas à quimioterapia adjuvante. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54(4): 339-46.
112. Brito C, Portela MC, Vasconcellos MTL. Sobrevida de mulheres tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. *Rev Saude Publica* 2009; 43(3):481-9.
113. Braud AC, Asselain B, Scholl A, De La Rochefordière A, Palangie T, Dieras V, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Young Breast Cancer Patients: Correlation between Response and Relapse? *Eur J Cancer* 1999; 35(3): 392-7.
114. Garicochea B, Morelle A, Andrighetti AE, Cancelli A, Bós A, Werustsky G. Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio inicial. *Rev Saude Publica* 2009; 43(2): 311-7.
115. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schäfer P, Sappino AP, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur J Cancer* 2005; 41(10): 1446-52.
116. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Rev Bras de Cancerol* 2002; 48(1): 113-31.
117. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran Jr.WJ, Deshler A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(13): 979-89.
118. Saad ED, Katz A, Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1958-62.
119. Lagerlund M, Bellocco R, Karlsson P, Tejler G, Lambe M. Socio-economic factors and breast cancer survival: a population-based cohort study (Sweden). *Cancer Causes Control* 2005;16(4): 419-30.
120. Newman LA, Mason J, Cote D, Vin Y, Carolin K, Bouwman D, et al. African-American Ethnicity, Socioeconomic Status, and Breast Cancer Survival. A Meta-

- Analysis of 14 Studies Involving Over 10,000 African-American and 40,000 White American Patients with Carcinoma of the Breast. *Cancer* 2002; 94(11): 2844–54.
121. Gorey KM, Fung KY, Luginaah IN, Holowaty EJ, Hamm C. Income and Long-Term Breast Cancer Survival: Comparisons of Vulnerable Urban Places in Ontario and California. *Breast J* 2010; 16(4): 416–9.
  122. Basset MT, Krieger N. Social class and blackwhite differences in breast cancer survival. *AM J Public Health* 1986; 76 (12): 1400-3.
  123. Farley TA, Flannery JT. Late-stage diagnosis of breast cancer in women of lower socioeconomic status: public health implications. *Am J Public Health* 1989; 79(11): 1508-12.
  124. Lannin RD, Mathews HF, Mitchell J, Swanson MS, Swanson FH, Edwards MS. Influence of Socioeconomic and Cultural Factors on Racial Differences in Late-Stage Presentation of Breast Cancer. *JAMA* 1998; 279 (22): 1801-7.
  125. McKenzie F, Jeffreys M. Do Lifestyle or Social Factors Explain Ethnic/Racial Inequalities in Breast Cancer Survival? *Epidemiol Rev* 2009; 31: 52–66.
  126. Field TS, Buist DS, Doubeni C, Enger S, Fouayzi H, Hart G, et al. Disparities and survival among breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; (35): 88-95.
  127. Warner ET, Gomez SL. Impact of neighborhood racial composition and metropolitan residential segregation on disparities in breast cancer stage at diagnosis and survival between black and white women in California. *J Community Health* 2010 ; 35(4): 398–408.
  128. Mendonça MAO, Tavares-Murta BM, Bachin ES, Davi LB, Murta EFC. Relationship between risk factors and tumor stage in breast cancer patients in a university hospital – Brazil. *Eur J Gynaec Oncol* 2008; 29 (1): 80-2.
  129. Molina L, Dalben I, De Luca LA. Análise das oportunidades de diagnóstico precoce para as neoplasias malignas de mama. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(2): 185-90.
  130. Ministério da Saúde. DATASUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. [Internet]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar>. (acessado em 29/05/2011).
  131. Anderson BO, Yip CH, Ramsey SD, Bengoa R, Braun S, Fitch M, et al. Breast cancer in limited-resource countries: health care systems and public policy. *Breast J* 2006; 12 Suppl 1: S54-69.

132. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Sener SF, Enju A, Carlson RW, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer* 2008; 113(8 suppl): 2221-43.
133. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Diretoria de Pesquisas Coordenação de Trabalho e Rendimento Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Um Panorama da Saúde no Brasil. Acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde, 2008. Rio de Janeiro, 2010.
134. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. DATASUS. Cadastro Nacional de Estabelecimentos em Saúde (CNES). [Internet]. Disponível em: [http://cnes.datasus.gov.br/Mod\\_Ind\\_Equipamento.asp](http://cnes.datasus.gov.br/Mod_Ind_Equipamento.asp). (acessado 19/05/2011).
135. Ministério da saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lucia Amaral Eisenberg. 6 ed. Rio de Janeiro; INCA, 2004.
136. Colosimo EA, Giolo SR. *Análise de Sobrevivência Aplicada*. São Paulo: ABE - Projeto Fisher, Edgar Blücher, 2006.
137. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de sobrevida: teoria e aplicações em saúde*: Editora Fiocruz. Rio de Janeiro, 2005.

## APÊNDICES

---

## APÊNDICE I

## FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

Nº \_\_\_\_\_

**1) Variáveis sócio-demográficas**

- Nome:
- Número prontuário:
- Data de nascimento:
- Idade ao diagnóstico:
- Estado civil:
  1.  solteira
  2.  casada / união estável
  3.  separada
  4.  viúva
- Raça/cor:
  1.  branca
  2.  negra
  3.  parda
  4.  amarela
- Naturalidade:
- Procedência:
- Zona de moradia:
  1.  rural
  2.  urbana
- Escolaridade:
  1.  não alfabetizada
  2.  alfabetizada
  3.  ensino fundamental completo
  4.  ensino fundamental incompleto
  5.  ensino médio completo

6.  ensino médio incompleto
7.  ensino superior completo
8.  ensino superior incompleto

## 2) Variáveis quanto ao diagnóstico

- Data início dos sintomas:
- Data diagnóstico por imagem:
- Data diagnóstico histológico:

## 3) Variáveis clínicas

- Idade de menarca:
- Paridade:
- Menopausa:
  1.  sim
  2.  não
- História familiar de câncer de mama:
  1.  sim. Grau de parentesco? \_\_\_\_\_
  2.  não sabe informar
  3.  não
- Índice de massa corporal (IMC):

Peso: \_\_\_\_\_

Altura: \_\_\_\_\_

## 4) Variáveis tumorais

- Tipo histológico:
  1.  carcinoma ductal
  2.  carcinoma lobular
  3.  Outros. Qual? \_\_\_\_\_

- Graduação histológica:
  1.  Grau I
  2.  Grau II
  3.  Grau III
- Invasões
  1.  vascular
  2.  linfática
  3.  perineural
  4.  nenhuma
  5.  vascular e linfática
  6.  vascular e perineural
  7.  linfática e perineural
  8.  vascular, linfática e perineural
- Dados imunoistoquímicos
  - Receptores de estrógeno
    - 1  positivo . Quanto? \_\_\_\_\_
    - 2  negativo
  - Receptores de progesterona
    1.  positivo . Quanto? \_\_\_\_\_
    2.  negativo
  - Ki 67
    1.  positivo . Quanto? \_\_\_\_\_
    2.  negativo
  - p53
    1.  positivo. Quanto? \_\_\_\_\_
    - 2  negativo
  - Cerb B2
    1.  positivo 1+
    2.  positivo 2+
    3.  positivo 3+
    4.  negativo

- Estadiamento TNM

I. Tamanho do tumor

1.  Tx
2.  Tis
3.  T1
4.  T2
5.  T3
6.  T4

**Se T1 ( CatT1):**

- 1  T1 mic
- 2  T1a
- 3  T1b

**Se T4 ( Cat T4)**

- 1  T4a
- 2  T4b
- 3  T4c

II. Linfonodos regionais

1.  Nx
2.  N0
3.  N1
4.  N2
5.  N3

**Se N2 (CatN2):**

- 1  N2a
- 2  N2b

**Se N3 ( CatN3)**

- 1  N3a
- 2  N3b

III. Presença de metástases

1.  Mx
2.  M0
3.  M1

IV. Estádio

1.  Estádio 0
2.  Estádio I
3.  Estadio IIa
4.  Estadio IIb
5.  Estádio IIIa
6.  Estádio IIIb
7.  Estádio IIIc
8.  Estádio IV
9.  Informação não disponível

## 5) Variáveis quanto ao tratamento

- Início do tratamento: \_\_\_\_\_
- Cirurgia
  1.  Mastectomia.
  2.  Conservadora
  3.  Não realizou
- Radioterapia
  1.  Sim
  2.  Não
- Quimioterapia
  1.  Não realizou
  2.  Neoadjuvante
  3.  Adjuvante
  4.  Paliativa
  5.  Adjuvante e Paliativa
  6.  Neoadjuvante e Paliativa
  7.  Neoadjuvante e adjuvante
  8.  Neoadjuvante, adjuvante e Paliativa

Se QT Neo Ad ( CatNAdj)

1.  CMF
2.  Antracíclicos
3.  Antracíclicos + taxanes
4.  QT +Transtuzumabe
5.  Outra. Qual? \_\_\_\_\_

Se QT Ad ( CatAdj)

1.  CMF
2.  Antracíclicos
3.  Antracíclicos + taxanes
4.  QT+ Transtuzumabe
5.  Outra. Qual? \_\_\_\_\_

Se paliativa ( CatPalit)

1.  1ª linha
2.  2ª linha
3.  3ª linha
4.  4ª linha
5.  Mais de 4 linhas

- Hormonioterapia
  1.  Não realizou
  2.  Adjuvante
  3.  Neoadjuvante
  4.  Paliativa
  5.  Adjuvante e Paliativa
  6.  Neoadjuvante e Paliativa

Se Hormio paliativa ( CatHPaliat)

1.  1ª linha
2.  2ª linha
3.  3ª linha

Se Não realizou (CatNreal)

1.  Sem indicação ( receptores negativos)

Se HAdjuvante (CatHAdj)

1.  Tamoxifeno
2.  Inibidor de aromatase

Se HNeoAdjuvante (CatHNAdj)

1.  Tamoxifeno
2.  Inibidor de aromatase

## 6) Dados de sobrevida

- 1) Status vital em 5 anos
  1.  Viva e sem evidência de neoplasia
  2.  Viva com neoplasia
  3.  Óbito.

Categoria da recidiva (CatVNeop)

- 1  Recidiva local
- 2  Metástases à distância.

2) Data da ultima consulta \_\_\_\_\_

3) Tratamento radioterapia exclusivo:

1.  Sim
2.  Não

4) Recidiva da neoplasia?

1.  Sim
2.  Não

5) Data da recidiva da neoplasia \_\_\_\_\_

Se óbito (CatOb)

- 1  Óbito por neoplasia
- 2  Óbito por outras causas

Se Óbito (CatDOb)

Data: \_\_\_\_\_

## **ANEXOS**

---

## ANEXO I

## PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA

Andamento do Projeto

[http://portal2.saude.gov.br/sisnep/cep/extrato\\_proje...](http://portal2.saude.gov.br/sisnep/cep/extrato_proje...)

Andamento do projeto - CAAE - 1304.0.000.133-10				
Título do Projeto de Pesquisa				
Sobrevida de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	13/04/2010 13:36:42	25/05/2010 10:06:17		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	13/04/2010 13:36:42	Folha de Rosto	1304.0.000.133-10	CEPV
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	08/04/2010 12:08:10	Folha de Rosto	FR330189	Pesquisador
3 - Protocolo Aprovado no CEP	25/05/2010 10:06:16	Folha de Rosto	1304.0.000.133-10	CEP

[Voltar](#)

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
 PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

  
 Profª Dra. Doralúcia Pedrosa de Araújo  
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

## ANEXO II

**TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO**

**Título do projeto: “Sobrevida de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados”** da UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

**Pesquisadores:**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Aparecida Alves Cardoso**

Coordenadora do Núcleo de estudos e pesquisas epidemiológicas- NEPE

Professora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

Universidade Estadual da Paraíba

**Renata Loureiro Santos**

Aluna do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

Universidade Estadual da Paraíba

As pesquisadoras do projeto acima identificado assumem o compromisso de:

- I. Preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados;
- II. Assegurar que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;
- III. Assegurar que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

Campina Grande, 8 de abril de 2010.

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Aparecida Alves Cardoso  
Pesquisador Responsável

---

Renata Loureiro Santos

## ANEXO III

**DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA COM O PROJETO DE PESQUISA**

Do Hospital da FAP – Fundação Assistencial da Paraíba.

Pesquisa: **“Sobrevida de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados”** da UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

**Eu, Dr. Manoel Florentino de Medeiros Neto, médico, Diretor Presidente do Hospital da FAP – Fundação Assistencial da Paraíba,** declaro que estou ciente do referido Projeto de Pesquisa e comprometo-me em verificar seu desenvolvimento para que se possa cumprir integralmente os itens da Resolução 196/96, que dispõe sobre Ética em Pesquisa que envolve Seres Humanos.

**Por ser verdade, assino abaixo;**

x *Manoel Florentino de Medeiros Neto*

**Campina Grande, 08 de abril de 2010**

## ANEXO IV

DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA COM O PROJETO DE PESQUISA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Campina Grande, 23 de março de 2010

Ilmo. Sr.

Dr. Manoel Florentino de Medeiros Neto

Diretor Presidente do Hospital da FAP – Fundação Assistencial da Paraíba

Solicitamos a V. S<sup>a</sup>. autorização para o acesso da médica Renata Loureiro Santos, aluna do Mestrado em Saúde Pública desta Universidade, ao arquivo de prontuários médicos, visando coleta de dados para a pesquisa intitulada “**Sobrevida de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados**”, que será desenvolvida sob a minha orientação. Informamos que o referido trabalho, seguindo os preceitos éticos vigentes, será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba. Esperamos contar com o apoio desta instituição que já serve de alicerce para várias pesquisas. Estamos a disposição, a qualquer tempo, para outros esclarecimentos que se fizerem necessários.

Certos de que teremos a vossa atenção, agradecemos antecipadamente.

Atenciosamente,

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Aparecida Alves Cardoso**  
Professora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública  
Universidade Estadual da Paraíba

Autorizo,



*Manoel F. de Medeiros Neto*  
PRESIDENTE

## ANEXO V

## CLASSIFICAÇÃO TNM

Esta classificação aplica-se apenas aos carcinomas, sendo indispensável a confirmação histológica. Recomenda-se que, quando houver múltiplos tumores, o maior deles será considerado para definição dos parâmetros e quando houver tumores sincrônicos bilaterais a classificação de cada um deles será isolada.

Os Quadros a seguir sintetizam as classificações conforme o tamanho do tumor (T), comprometimento nodal (N) e metástases (M), além de agrupar, por estádios, as diversas combinações possíveis.

## TAMANHO DO TUMOR (T)

Tx - tumor não pode ser avaliado

Tis - carcinoma in situ

T1 - tumor com até 2 cm. em sua maior dimensão

- T1 mic - carcinoma microinvasor (até 1 mm)
- T1a - tumor com até 0,5 cm em sua maior dimensão
- T1b - tumor com mais de 0,5 e até 1 cm em sua maior dimensão
- T1c - tumor com mais de 1 cm. e até 2 cm em sua maior dimensão

T2 - tumor com mais de 2 e até 5 cm em sua maior dimensão

T3 - tumor com mais de 5 cm. em sua maior dimensão

T4 - qualquer T com extensão para pele ou parede torácica

- T4a extensão para a parede torácica
- T4b edema (incluindo peau d'orange), ulceração da pele da mama nódulos cutâneos satélites na mesma mama
- T4c associação do T4a e T4b
- T4d carcinoma inflamatório

Observações:

- a. O comprometimento do músculo grande peitoral não caracteriza T4.
- b. Presença de retração da pele ou papila não interfere no estadiamento.

## LINFONODOS REGIONAIS (N)

Nx - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 - Ausência de metástase

N1 - Linfonodo(s) homolateral(is) móvel(is) comprometido(s)

N2 - Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), fixos uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas ou metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral

- N2a - Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) uns aos outros ou fixos à estruturas vizinhas

- N2b - Metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária

interna homolateral, s em evidência clínica de metástase axilar

N3 - Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es), ou para linfonodo(s) da mamária interna homolateral clinicamente aparente na presença de evidência clínica de metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es) ou da mamária interna

- N3a - Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is)

- N3b - Metástase para linfonodo(s) da mamária interna homolateral e para linfonodo(s) axilar(es)

- N3c - Metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is)

Observação: Clinicamente aparente é definido como detectado por estudos de imagem (exceto linfocintigrafia), pelo exame clínico ou pelo diagnóstico patológico macroscópico.

## METÁSTASES (M)

Mx metástase à distância não pode ser avaliada
M0 ausência de metástase à distância
M1 presença de metástase à distância (incluindo LFN supraclaviculares)

**Estadiamento TNM do câncer de mama por agrupamentos**

Estádio 0	Tis N0 M0
Estádio I	T1 N0 M0
Estádio II A	T0 N1 M0
	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Estádio II B	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Estádio III A	T0 N2 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
Estádio III B	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
Estádio III C	Tqq N3 M0*
Estádio IV	Tqq Nqq M1*

Fonte: UICC, 2002; \* qq = qualquer