

Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

Five-year survival and prognostic factors in a cohort of breast cancer patients treated in Juiz de Fora, Minas Gerais State, Brazil

Maximiliano Ribeiro Guerra ¹
 Gulnar Azevedo e Silva Mendonça ²
 Maria Teresa Bustamante-Teixeira ¹
 Jane Rocha Duarte Cintra ³
 Lilian Marzullo de Carvalho ¹
 Lydia Maria Pereira Vaz de Magalhães ¹

Abstract

The purpose of this study was to analyze five-year survival and the main prognostic factors among women with invasive breast cancer diagnosed from 1998 to 2000 that had undergone surgical treatment in the city of Juiz de Fora, Minas Gerais State, Brazil. Study variables were: age, skin color, place of residence, tumor-related variables, and treatment-related variables. Survival functions were calculated by the Kaplan-Meier method, and multivariate analysis was performed using the Cox proportional hazard model. Disease-specific survival was 81.8%. Tumor size and lymph node involvement were the main independent prognostic factors in the study population, with increased risk of death for women with tumor size greater than 2.0cm (HR = 1.97; 95%CI: 1.26-3.07) and positive axillary lymph nodes (HR = 4.04; 95%CI: 2.55-6.39). The results emphasize the need for earlier diagnosis and treatment. Access to screening at different levels of care, mainly for women at high risk, should be a key priority for the Unified National Health System in Brazil.

Breast Neoplasms; Survival Analysis; Prognosis

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brasil.

² Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Instituto Oncológico, Hospital 9 de Julho, Juiz de Fora, Brasil.

Correspondência

M. R. Guerra
 NATES — Núcleo de Assessoria, Treinamento e Estudos em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário UFJF, Juiz de Fora, MG 36036-900, Brasil.
 maximiliano.guerra@ufff.edu.br

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre mulheres em todo o mundo, apresentando variações consideráveis na sua ocorrência entre as diferentes regiões geográficas, com maior incidência observada nos países ocidentais e industrializados em comparação com países dos continentes africano e asiático ¹.

Nas últimas décadas, o câncer de mama vem se transformando em importante problema de Saúde Pública na América Latina, tendo sido observado um aumento consistente das taxas de mortalidade pela doença nos últimos quarenta anos ². No Brasil, trata-se da principal causa de morte por câncer na população feminina (Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde – mortalidade geral/população residente. <http://www.datasus.gov.br>, acessado em 23/Mar/2009), sendo que as taxas de mortalidade pela doença ainda continuam elevadas no país, muito provavelmente porque o diagnóstico tem sido feito em estádios avançados, apesar de ser considerado um câncer de prognóstico relativamente bom, se diagnosticado e tratado oportunamente ³.

Em vários países desenvolvidos, vem sendo verificada estabilidade ou mesmo queda da mortalidade ^{4,5}, independente da incidência, o que tem sido alvo de muitos estudos epidemiológicos. A introdução de programas de rastreamento pode explicar parte da redução da mortalidade

pela doença observada em vários países^{6,7,8}. No entanto, o aumento na sobrevida observado na maioria dos países ocidentais não é facilmente interpretado, podendo estar relacionado à melhoria no tratamento, à terapia mais efetiva em função de um diagnóstico mais precoce ou, ainda, ao chamado viés de tempo ganho (*lead-time bias*), que acontece quando o rastreamento detecta a doença precocemente, mas o tratamento precoce não altera a sobrevida⁵.

Vários fatores têm sido estudados com a finalidade de se estabelecer critérios para uma avaliação objetiva do prognóstico das pacientes com câncer de mama. Diferenças na sobrevida são observadas em relação à idade ao diagnóstico, sendo, em geral, o prognóstico mais favorável em mulheres mais idosas^{9,10,11}, embora, alguns estudos venham apontando controvérsias em relação ao efeito da idade no prognóstico da doença^{12,13}.

Fatores étnicos/raciais também interferem no prognóstico da doença. Nos Estados Unidos, tem sido evidenciada pior sobrevida nas mulheres negras e de outros grupos étnicos em comparação com as mulheres brancas caucasianas^{14,15,16}, o que pode resultar de desigualdades no acesso e na qualidade de cuidados à saúde e/ou de diferenças nas características tumorais dentro de cada estágio. Inegavelmente, estágios mais precoces se associam à sobrevida e ao tempo livre de doença mais elevados^{4,16,17,18}. O tamanho tumoral e a condição dos linfonodos axilares são considerados como os mais importantes indicadores prognósticos para o câncer de mama, sendo a sobrevida inversamente proporcional ao tamanho inicial do tumor e ao comprometimento ganglionar^{9,13,19}.

De uma forma geral, avanços e modificações na abordagem terapêutica do câncer de mama têm implicação na melhora na sobrevida, incluindo desde a introdução da técnica de ressecção dos linfonodos axilares e o aumento na utilização da mastectomia até o refinamento e ampliação do uso das opções terapêuticas adjuvantes, locais e sistêmicas^{20,21,22,23}. Diferenças na sobrevida para o câncer de mama têm sido observadas ao longo dos anos e entre vários países^{17,24}. No Brasil, estudos epidemiológicos têm demonstrado variações na sobrevida de cinco anos pela doença de 61% a 87,7%, que podem estar relacionadas ao ano-calendário, região do país, metodologia do estudo e população estudada^{10,12,25,26,27}.

Apesar de vários estudos enfatizarem a contribuição de diversos fatores na sobrevida do câncer de mama feminino, o efeito de alguns desses no prognóstico da patologia permanece, ainda, não completamente compreendido, tais como

fatores étnicos/raciais, idade ao diagnóstico, história familiar da doença, estilos de vida e *status* sócio-econômico, entre outros^{4,12,16,19,28,29,30}. Este estudo teve como objetivo avaliar a sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em mulheres diagnosticadas com câncer invasivo da mama entre 1998 e 2000 e assistidas no Município de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

Material e métodos

População de estudo

Foi constituída por coorte de base hospitalar de mulheres com câncer invasivo da mama diagnosticado entre janeiro de 1998 e dezembro de 2000 que foram submetidas a tratamento cirúrgico. Todas as participantes do estudo foram assistidas (cirurgia e/ou terapêutica complementar: quimioterapia ou radioterapia ou hormonioterapia) em Juiz de Fora, cidade de médio porte com população estimada para 2009 de 526.709 habitantes (52,6% do sexo feminino – <http://www.datasus.gov.br>). Tal município apresenta ampla infra-estrutura de assistência em oncologia, destacando-se como referência regional.

Coleta de dados e instrumentos

O recrutamento das pacientes incluídas neste estudo foi efetuado a partir de busca ativa nos arquivos médicos de todos os serviços de saúde que prestam atendimento em oncologia na cidade (clínicas e hospitais, públicos e privados). Tal busca foi realizada, principalmente, por meio de coleta manual efetuada em cerca de 7.200 registros referentes a todos os pacientes cadastrados nos serviços entre 1998 e 2000. Foram avaliados também os registros dos pacientes cadastrados nos serviços no final do ano de 1997 e no início do ano de 2001, em função da possibilidade de a paciente ter procurado o serviço imediatamente antes ou depois do estabelecimento do diagnóstico. Apenas dois hospitais puderam contribuir com dados do registro hospitalar de câncer na época de início da coleta, dados esses relativos somente aos anos de 2000 e 2001, o que possibilitou a identificação dos casos assistidos nesses serviços, nesses anos.

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

O seguimento dos casos teve como data limite 31 de dezembro de 2005, período que com-

preendeu cinco anos após a data de diagnóstico da última paciente incluída no estudo. Foi realizado mediante retorno aos registros médicos e complementado por busca no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). O programa RecLink II (Camargo Jr. & Coeli, <http://paginas.terra.com.br/educacao/kencamargo/RecLink.html>) foi utilizado para associar os registros do bancos de dados da pesquisa com os bancos do SIM, com base na técnica de relacionamento probabilístico de registros, sendo utilizados três campos homólogos presentes em ambas as bases de dados: nome, nome da mãe e data de nascimento.

Em seguida, para as pacientes para as quais não se obteve tal informação, foi tentado, primeiramente, contato telefônico, com vista apenas à obtenção de informação sobre o estado vital. Posteriormente, foi efetuada consulta de situação cadastral no Cadastro de Pessoas Físicas (CPF) da Receita Federal para se obter informação relativa apenas ao estado vital da paciente na condição de viva. A data da última situação cadastral regular identificada (CPF ativo) foi utilizada como referência para caracterizar a data de último contato da paciente com vida, tendo sido excluída a possibilidade de persistência de CPF ativo devido a espólio.

Inicialmente, foram identificados 868 casos de câncer de mama feminino assistidos no município e com diagnóstico efetuado no período estabelecido para o estudo. Foram excluídos os casos de carcinoma *in situ* (n = 13) e aqueles submetidos à intervenção cirúrgica apenas com finalidade diagnóstica (biópsias e nodulectomias sem esvaziamento axilar – n = 91), à mastectomia higiênica (n = 11), além dos casos em que não foi possível identificar o tipo de abordagem cirúrgica realizada (n = 8), totalizando 745 pacientes, que representaram a população de estudo.

Após toda a fase de coleta de dados nos registros médicos, tentativas de busca e exclusões realizadas, restaram apenas 45 casos com seguimento incompleto (6% da população de estudo), que contribuíram, em média, com 24,7 meses ($\pm 17,8$), ou 1.111,0 pessoa-mês.

Variáveis estudadas

Foram consideradas, para o estudo, as seguintes variáveis: local de residência (município de referência – Juiz de Fora e outras cidades); idade ao diagnóstico (em anos, categorizada em: 25-39, 40-49, 50-69 e ≥ 70 anos, e dicotomizada em: ≤ 50 e > 50 anos – ponto de corte validado como marcador para *status* menopausal)³¹; cor da pele (branca e não branca); tamanho do tumor (em centímetros), sendo considerado o maior

diâmetro do componente invasivo do tumor e, em casos de tumores multifocais ou multicêntricos, a medida considerada foi a do maior tumor³² (categorizado em: até 2,0cm e $> 2,0$ cm)²⁵; tipo histológico (ductal invasivo, lobular invasivo e outros); estadiamento (I, II, III e IV, de acordo com a TNM Classificação de Tumores Malignos proposta pela União Internacional Contra o Câncer)³², sendo considerado, preferencialmente, o estágio clínico-patológico e, na ausência desse, o estágio clínico³⁰; comprometimento de linfonodos; tipo de tratamento cirúrgico (mastectomia e cirurgia conservadora); utilização de radioterapia, de quimioterapia e de hormonioterapia.

Análise dos dados

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

Foram consideradas como censura as mulheres que permaneceram vivas até a data final de seguimento, sendo censuradas nesta data, considerando o tempo máximo de seguimento de 60 meses. As pacientes que foram a óbito por causas não relacionadas ao câncer de mama ou a seu tratamento foram censuradas na data do óbito. Os casos confirmados como perda de seguimento foram censurados na data referente ao último acompanhamento registrado no prontuário médico.

As diferenças observadas na distribuição das variáveis do estudo foram avaliadas pelo teste de χ^2 , considerando-se estatisticamente significativas aquelas com valor de $p \leq 0,05$. As probabilidades de sobrevida foram calculadas de acordo com o método proposto por Kaplan-Meier³³, com estimativas de curvas de sobrevida, agrupando-se as pacientes segundo as variáveis selecionadas para o estudo. O teste de *log-rank* foi empregado para a comparação das funções de sobrevida para cada variável.

Para a avaliação dos fatores prognósticos, foi empregado o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, computando-se *hazard ratios* (HR) e correspondentes intervalos de 95% de confiança (IC95%)³³. O critério de escolha das variáveis prognósticas para o modelo multivariado considerou aquelas que poderiam ser mensuradas no momento do diagnóstico como possíveis fatores prognósticos^{13,34}. Foram assim selecionadas todas as variáveis que apresentaram HR com nível de significância $\leq 0,2$ ($p \leq 0,2$)

e também aquelas que, mesmo que não tivessem atingido o critério anterior, são consideradas relevantes na literatura. A significância dos parâmetros dos modelos reduzidos foi verificada através do teste de razão de verossimilhança, e a proporcionalidade dos modelos de Cox foi verificada a partir do teste diagnóstico de resíduos de Schoenfeld³⁵.

O programa Epi Info 2002 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Estados Unidos) foi usado para entrada e análise descritiva dos dados, e o programa Stata versão 9.0 (Stata Corp., College Station, Estados Unidos) foi utilizado para a análise de sobrevida e dos fatores prognósticos.

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

Resultados

Das 745 pacientes estudadas, 357 (47,9%) eram residentes no município de referência (Juiz de Fora), sendo o restante proveniente de cidades vizinhas.

A média de idade ao diagnóstico foi de 56,4 anos, e a mediana foi de 56,0 anos, variando de 25,0 a 91,0 anos, sendo que 82 (11%) tinham menos de 40 anos. Apenas 180 (24,2%) mulheres eram não brancas (cor da pele parda ou negra).

No momento do diagnóstico, 458 (61,5%) tinham tumor maior que 2,0cm. Foram evidenciados estádios III ou IV em 258 casos (34,7%) e comprometimento de linfonodos em 385 casos (51,7%), sendo a mastectomia radical o principal tratamento cirúrgico realizado (502 casos – 67,4%).

O tipo histológico predominante foi o ductal invasivo (622 casos – 83,5%), sendo o restante representado por lobular invasivo e outras variantes histológicas, 6,3% e 10,2%, respectivamente. Com relação à terapia complementar, 503 (67,5%) realizaram quimioterapia, 590 (79,2%) foram submetidas a sessões de radioterapia, e 477 (64%) fizeram uso de tratamento hormonal.

Ao final do estudo, 191 (25,6%) pacientes morreram, sendo 142 (74,3%) por câncer de mama, e o restante por causa não relacionada à doença. Entre os óbitos decorrentes do câncer de mama em cinco anos ($n = 127$), foram observados percentuais significativamente maiores de tumor maior que 2,0cm (77,2%), linfonodos comprometidos (77,2%) e estádios mais avançados da doença (III e IV – 61,4%), em comparação com as pacientes vivas ou os óbitos por outra causa (58,3%, 46,4% e 29,2%, respectivamente).

A distribuição das variáveis do estudo para todos os casos e para os casos que foram a óbito por câncer de mama em cinco anos é apresentada na Tabela 1. Ressalte-se que as diferenças observadas na distribuição das variáveis em relação ao óbito pela doença em cinco anos foram estatisticamente significativas ($p \leq 0,05$) para local de residência, tamanho do tumor, comprometimento de linfonodos, estadiamento, tipo de cirurgia, uso de quimioterapia e uso de radioterapia.

A sobrevida obtida pela estimativa de Kaplan-Meier foi de 81,8% (IC95%: 78,8-84,5) em cinco anos. Em relação às funções de sobrevida não ajustadas, observou-se sobrevida inferior nas pacientes não brancas em relação às brancas ($p = 0,05$). Comparando-se com residentes de outros municípios, as pacientes residentes no local de referência apresentaram tendência a uma pior sobrevida, porém os resultados não tiveram significância estatística ($p = 0,1$). Observou-se diminuição estatisticamente significativa nas estimativas de sobrevida, de acordo com o aumento do tamanho tumoral (até 2,0cm: 89,5%; maior que 2,0cm: 76,8%) e do estágio da doença (I: 92,7%; II: 88,3%; III: 67%; IV: 54%).

Foi possível observar, ainda, que mulheres sem comprometimento de linfonodos e aquelas submetidas à cirurgia conservadora apresentaram uma melhor sobrevida ($p \leq 0,05$ para ambas as variáveis). Apresentaram sobrevida significativamente desfavorável as mulheres que fizeram uso de quimioterapia (79,2%) e de radioterapia (79,9%), em relação àquelas que não utilizaram tais terapias complementares (87,5% e 89%, respectivamente). Não foram constatadas diferenças significativas na sobrevida em relação à idade ao diagnóstico (para as duas categorizações consideradas), ao tipo histológico tumoral e à utilização de hormonioterapia. Na Tabela 2, são apresentadas as funções de sobrevida não ajustadas das pacientes segundo as variáveis do estudo.

As curvas de sobrevida das pacientes segundo as variáveis que foram selecionadas para o modelo de riscos proporcionais de Cox são apresentadas na Figura 1. A Tabela 3 mostra os HR brutos e ajustados das variáveis selecionadas para o modelo multivariado. O tamanho do tumor e a presença de linfonodos comprometidos se apresentaram como importantes fatores prognósticos independentes. O risco acumulado de óbito por câncer de mama foi de cerca de duas vezes para tamanho tumoral maior que 2,0cm ao diagnóstico (HR = 1,97; IC95%: 1,26-3,07) e de quatro vezes na presença de comprometimento ganglionar axilar (HR = 4,04; IC95%: 2,55-6,39), sendo observado risco de óbito reduzido nas pacientes que residiam em outras cidades, em

Tabela 1

Distribuição das pacientes e dos óbitos pela doença em cinco anos, segundo as variáveis do estudo.

Variáveis	Casos	Eventos *	Valor de p **
	n (%)	n (%)	n (%)
Local de residência			0,05
Município de referência	357 (47,9)	71 (19,9)	
Outras cidades	388 (52,1)	56 (14,4)	
Idade ao diagnóstico (anos)			0,9
25-39	82 (11,0)	16 (19,5)	
40-49	170 (22,8)	27 (15,9)	
50-69	350 (47,0)	61 (17,4)	
≥ 70	143 (19,2)	23 (16,1)	
Status menopausal			0,7
Até 50 anos	270 (36,2)	44 (16,3)	
> 50 anos	475 (63,8)	83 (17,5)	
Cor da pele ***			0,2
Branca	537 (72,1)	85 (15,8)	
Não branca	180 (24,2)	38 (21,1)	
Tamanho do tumor (cm) ***			< 0,001
≤ 2	247 (33,2)	25 (10,1)	
> 2	458 (61,5)	98 (21,4)	
Linfonodos comprometidos ***			< 0,001
Não	331 (44,4)	24 (7,3)	
Sim	385 (51,7)	98 (25,5)	
Estadiamento ***			< 0,001
I	125 (16,8)	9 (7,2)	
II	343 (46,0)	39 (11,4)	
III	227 (30,5)	66 (29,1)	
IV	31 (4,2)	12 (38,7)	
Tratamento cirúrgico			0,003
Conservador	243 (32,6)	27 (11,1)	
Radical	502 (67,4)	100 (19,9)	
Tipo histológico do tumor			0,3
Ductal invasivo	622 (83,5)	100 (16,1)	
Lobular invasivo	47 (6,3)	10 (21,3)	
Outras variantes histológicas	76 (10,2)	17 (22,4)	
Quimioterapia			0,006
Uso	503 (67,5)	99 (19,7)	
Não uso	242 (32,5)	28 (11,6)	

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Variáveis	Casos	Eventos *	Valor de p **
	n (%)	n (%)	n (%)
Radioterapia			0,01
Uso	590 (79,2)	111 (18,8)	
Não uso	155 (20,8)	16 (10,3)	
Hormonioterapia			0,5
Uso	477 (64,0)	78 (16,4)	
Não uso	268 (36,0)	49 (18,3)	

* Participantes da coorte que morreram por câncer de mama em cinco anos;

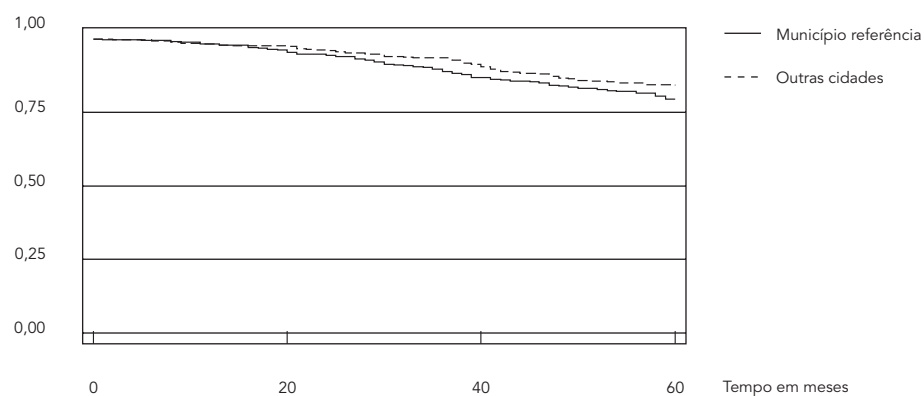
** Teste de χ^2 : utilizado para avaliar a distribuição das variáveis em relação ao evento;

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

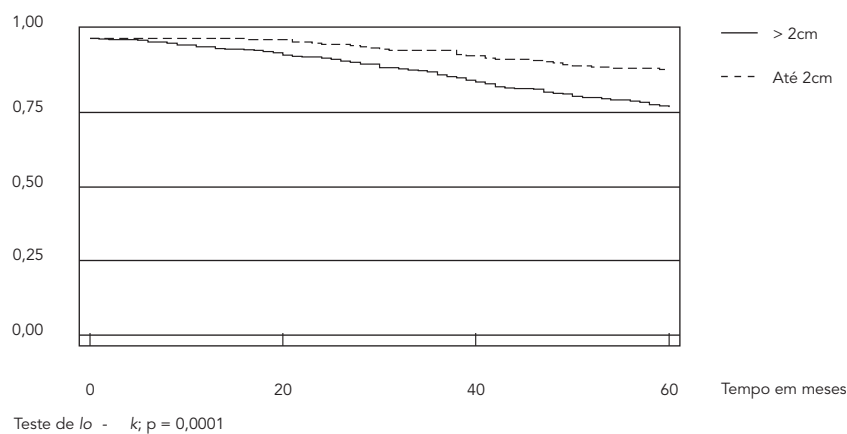
Figura 1

Curvas de sobrevida das pacientes segundo as variáveis selecionadas para o modelo multivariado.

1a) Sobrevida segundo o local de residência



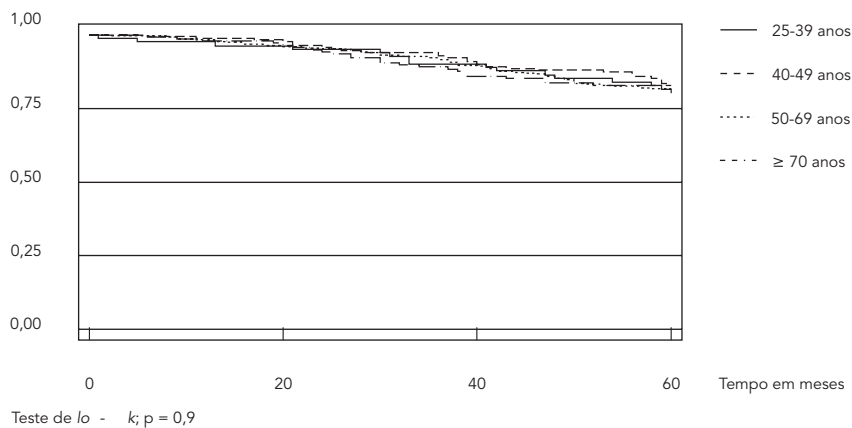
1b) Sobrevida segundo o tamanho do tumor



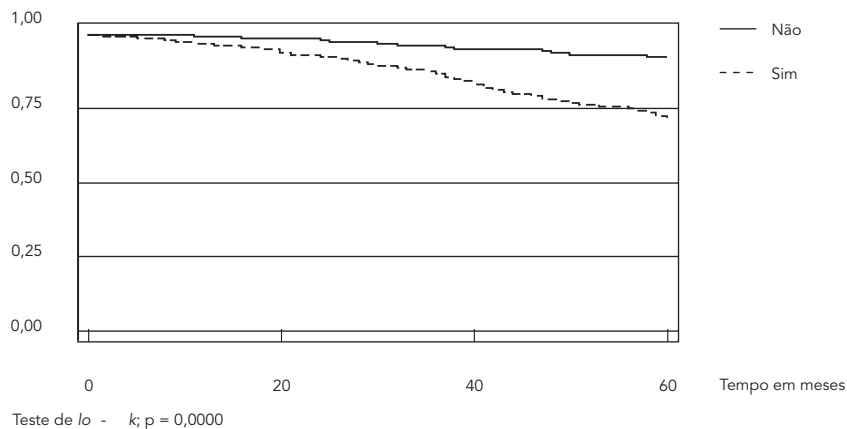
(continua)

Figura 1 (continuação)

1c) Sobrevida segundo a idade ao diagnóstico



1d) Sobrevida segundo o comprometimento de linfonodos



relação àquelas que residiam no município de referência (HR = 0,68; IC95%: 0,47-0,98).

As variáveis analisadas não violaram o princípio de proporcionalidade de riscos, com resultado global do valor de p do teste de resíduos de Schoenfeld igual a 0,95, não sendo estatisticamente significativo para nenhuma das variáveis inseridas no modelo.

Discussão

A sobrevida específica de cinco anos dessa coorte de mulheres foi de 81,8% (IC95%: 78,8-84,5). Esse resultado é próximo da sobrevida relativa

de cinco anos observada na Europa, que foi de 79%, sendo menor que a observada nos Estados Unidos (89%), ambas estimadas para casos incidentes recrutados entre 1990 e 1992²⁴.

No contexto do Brasil, a estimativa de sobrevida deste estudo é maior que a estimada em cinco anos para coorte hospitalar do Hospital do Câncer do Instituto Nacional de Câncer (INCA), composta por mulheres com carcinoma da mama invasivo submetidas à cirurgia curativa e diagnosticadas entre 1995 e 1996, que foi de 75%²⁵. Eisenberg²⁷ identificou sobrevida global de cinco anos semelhante à observada neste estudo (80%) em coorte hospitalar de pacientes do sexo feminino com a doença invasiva e sem com-

Tabela 2

Funções de sobrevivência não ajustada das pacientes segundo as variáveis do estudo.

Variáveis	Sobrevivência de cinco anos % (IC95%)	Valor de p *
Local de residência		0,1
Município de referência	79,4 (74,8-83,3)	
Outras cidades	84,1 (79,9-87,6)	
Idade ao diagnóstico (anos)		0,9
25-39	80,0 (69,4-87,2)	
40-49	83,3 (76,6-88,2)	
50-69	81,4 (76,7-85,2)	
≥ 70	82,6 (74,9-88,1)	
Status menopausal		0,5
Até 50 anos	83,0 (77,9-87,1)	
> 50 anos	81,2 (77,2-84,5)	
Cor da pele		0,05
Branca	83,4 (79,8-86,3)	
Não branca	76,5 (69,2-82,3)	
Tamanho do tumor (cm)		< 0,001
≤ 2	89,5 (84,9-92,8)	
> 2	76,8 (72,5-80,6)	
Linfonodos comprometidos		< 0,001
Não	92,5 (89,0-94,9)	
Sim	72,4 (67,4-76,7)	
Estadiamento		< 0,001
I	92,7 (86,4-96,1)	
II	88,3 (84,3-91,3)	
III	67,0 (59,9-73,1)	
IV	54,0 (33,1-70,9)	
Tratamento cirúrgico		< 0,001
Conservador	88,6 (83,8-92,0)	
Radical	78,4 (74,4 -81,9)	
Tipo histológico do tumor		0,2
Ductal invasivo	82,8 (79,5-85,7)	
Lobular invasivo	77,5 (62,1-87,2)	
Outras variantes histológicas	76,1 (64,4-84,4)	
Quimioterapia		0,009
Uso	79,2 (75,2-82,6)	
Não uso	87,5 (82,4-91,2)	
Radioterapia		0,02
Uso	79,9 (76,3-83,1)	
Não uso	89,0 (82,7-93,1)	
Hormonioterapia		0,3
Uso	82,8 (78,9-85,9)	
Não uso	80,1 (74,6-84,6)	

* Teste de *log-rank* para cada variável.

Tabela 3

Hazard ratios (HR) brutas e ajustadas das variáveis selecionadas para o modelo multivariado.

Variáveis	HR bruta	IC95%	HR ajustada *	IC95%
Tamanho do tumor (cm)				
Até 2	1		1	
> 2	2,41	1,55-3,73	1,97	1,26-3,07
Linfonodos comprometidos				
Não	1		1	
Sim	4,12	2,64-6,44	4,04	2,55-6,39
Local de residência				
Município de referência	1		1	
Outras cidades	0,75	0,53-1,07	0,68	0,47-0,98

* Ajustada por idade ao diagnóstico (25-39, 40-49, 50-69 e \geq 70 anos), tamanho do tumor, linfonodos comprometidos e local de residência.

prometimento ganglionar axilar, diagnosticadas, entre 1992 e 1996, no Rio de Janeiro. Sobrevida de cinco anos superior (87,7%) foi encontrada em estudo recente realizado com mulheres com câncer de mama de todos os tipos histológicos e de todos os estádios da doença, atendidas em hospital de referência do Rio Grande do Sul no período de 1980 a 2000²⁶. Outro estudo de base hospitalar conduzido em Belém (Pará) evidenciou sobrevida global de cinco anos bem inferior (61%), incluindo dados de todos os casos com diversas fases de estadiamento, e não apenas os casos cirúrgicos¹². Abreu¹⁰ observou sobrevida relativa de cinco anos em coorte de base populacional de Goiânia (Goiás), no período de 1988 a 1990, de 64%, tendo sido analisados todos os casos incidentes da doença no período. Em estudo conduzido com coorte hospitalar constituída por mulheres com diagnóstico de câncer de mama efetuado entre 2000 e 2002 em Florianópolis (Santa Catarina), foi verificada taxa de sobrevida geral após cinco anos de 76,2%¹⁸.

No entanto, as comparações entre a sobrevida de cinco anos para o câncer de mama obtida nesta pesquisa e as estimativas de sobrevida que foram fornecidas pelos estudos considerados devem levar em conta o tipo de população estudada, as diferenças metodológicas (critérios de elegibilidade e análise dos dados) e o período de recrutamento dos casos para explicar parte das diferenças observadas na sobrevida entre as regiões avaliadas.

A presença de linfonodos axilares comprometidos e o tamanho tumoral foram os principais fatores prognósticos que se associaram de forma independente à sobrevida por câncer de mama

na população de estudo, achados concordantes com estudos na literatura especializada^{9,13,19}.

Estudos têm demonstrado a existência de associação entre fatores étnicos/raciais e a sobrevida pela doença, sendo a raça negra, em geral, considerada como fator de pior prognóstico^{14,15,16}, o que pode, em parte, estar relacionado ao nível sócio-econômico. Nesta pesquisa, embora tenha sido observada sobrevida inferior nas pacientes não brancas na análise não ajustada, a cor da pele não se mostrou, no modelo multivariado, estatisticamente associada ao risco de óbito. A perda da significância estatística dessa variável se deu quando foram incluídas, na análise, as variáveis: tamanho do tumor e comprometimento de linfonodos. Deve-se, no entanto, destacar que é possível que a classificação quanto à cor da pele não tenha sido uniforme entre os serviços, uma vez que foi extraída da informação obtida nos prontuários médicos que têm esse dado registrado no momento da internação. A característica da miscigenação étnica no país dificulta a correta classificação referente à cor da pele, e os critérios acabam variando em função da percepção individual dos profissionais dos serviços de saúde. É importante ressaltar, contudo, que foi constatado um percentual maior de tumor acima de 2,0cm entre as mulheres não brancas (71,7%), em comparação com as brancas (58,3%) (teste de χ^2 ; $p < 0,001$), o que pode estar associado a desigualdades no acesso aos serviços de saúde.

É consenso que o estadiamento avançado da doença se encontra associado a uma pior sobrevida por câncer de mama^{4,16,17,18}, e, nesta pesquisa, foi evidenciada uma redução progressiva na sobrevida de acordo com o aumento do es-

tádio da doença (I: 92,7%; II: 88,3%; III: 67%; IV: 54%). No entanto, essa variável não foi considerada na análise multivariada, uma vez que não foi possível obter a informação sobre o estadiamento patológico completo para 126 casos (16,9%), o que impossibilitou a validação quanto ao estágio da doença relatado nos prontuários nessas circunstâncias. Todavia, o tamanho tumoral e o comprometimento linfonodal foram incluídos na análise multivariada, sendo tais variáveis, no contexto deste estudo, mais confiáveis do que o estadiamento e com poucas perdas de informação (5,4% e 3,9%, respectivamente).

O tipo histológico do tumor não se mostrou associado ao óbito. Nesse sentido, cabe destacar a pequena casuística apresentada pelo tipo histológico lobular invasivo (6,3%) e pelas outras variantes histológicas (10,2%), sendo que essa última categoria foi também prejudicada por incluir diversos tipos histológicos com prognósticos extremos, tais como carcinomas inflamatório, pouco diferenciado, tubular e medular. Deve-se ressaltar, ainda, que a pior sobrevida é freqüentemente observada nas pacientes com carcinoma ductal infiltrante, em relação àquelas com tipos menos freqüentes de carcinoma invasivo de mama¹³.

No tocante à idade ao diagnóstico, não se observou diferença significativa na sobrevida, sendo tal variável selecionada para o modelo em função de sua relevância, bem como das controvérsias apontadas na literatura a respeito do seu efeito no prognóstico da doença^{12,13}.

Ao se analisar a variável local de residência, verificou-se uma diminuição de risco de óbito para as pacientes residentes em outras cidades se comparadas às residentes no município de referência. Tal constatação pode ser explicada, em parte, pelo maior percentual de pacientes com seguimento incompleto nessas cidades (10,3%) em comparação com o município de referência (1,4%) (teste de χ^2 ; $p < 0,001$). Tal fato pode ter comprometido a determinação da real sobrevida para esses municípios. Deve-se levar em consideração, ainda, que os casos provenientes de outras cidades poderiam representar aquelas mulheres com melhor condição socioeconômica, em relação a sua população de origem, e, portanto, com maior possibilidade de acesso à terapêutica em centro de referência da região, o que não foi objeto de investigação deste estudo.

A perda da informação sobre seguimento foi de apenas 6%. Ressalte-se que o uso da situação cadastral no CPF para o seguimento dessas pacientes possibilitou apenas a confirmação do *status* de viva, o que poderia ter determinado superestimativa da sobrevida, uma vez que os óbitos não teriam sido confirmados nesta última etapa

do seguimento. A utilização dessa metodologia se mostrou apropriada para a população estudada, uma vez que foi realizada, anteriormente, busca no banco do SIM, sendo que o registro de óbitos apresentava cobertura considerada satisfatória no Estado de Minas Gerais no período avaliado neste estudo (oscilando entre 83,5% e 94,2%, entre os anos de 1998 e 2005)³⁶, e foi feita a verificação do estado vital por contato telefônico.

Conclusões

Os resultados encontrados enfatizam a importância do diagnóstico e do tratamento dos casos em estádios mais precoces, aumentando a chance de se encontrar tumores menores e se evitar que a doença atinja os linfonodos axilares. Nesse sentido, vale reforçar a recomendação do documento de consenso do controle do câncer de mama no país para se alcançar a detecção precoce da doença, a qual se baseia no rastreamento por meio do exame clínico da mama e da mamografia, com periodicidade estabelecida em função da faixa etária e do grau de risco de desenvolver a doença, assim como na garantia de acesso ao diagnóstico, tratamento e seguimento para todas as mulheres com alterações nos exames realizados³². Faz-se imprescindível, entretanto, o desenvolvimento de estudos que possam investigar o efeito de outros fatores prognósticos com a finalidade de nortear o estabelecimento de condutas terapêuticas mais eficazes e efetivas para o câncer de mama nessa região.

Esta pesquisa realça que é possível se trabalhar com as informações disponíveis nos serviços de saúde responsáveis pelo atendimento ao paciente com câncer no Brasil, o que pode ser útil para caracterizar o perfil de demanda e estimar a sobrevida. Ficou clara, ainda, a necessidade de adoção, por parte dos órgãos competentes do setor de saúde local, de medidas intensivas de orientação e educação voltadas para a prevenção e controle da doença, com a implementação de estratégias de rastreamento, especialmente para os grupos de maior risco.

Resumo

O objetivo deste estudo foi analisar a sobrevida de cinco anos e os fatores prognósticos em mulheres com câncer invasivo da mama, submetidas à cirurgia e assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, com diagnóstico da doença entre 1998 e 2000. As variáveis analisadas foram: idade, cor, local de residência, variáveis relacionadas ao tumor e ao tratamento. Foram estimadas as funções de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier, e o modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para avaliação prognóstica. A sobrevida estimada foi de 81,8%. Tamanho tumoral e comprometimento de linfonodos axilares foram os fatores prognósticos independentes mais importantes, com risco de óbito aumentado para mulheres com tamanho do tumor maior que 2,0cm (HR = 1,97; IC95%: 1,26-3,07) e com metástase para gânglios axilares (HR = 4,04; IC95%: 2,55-6,39). Tais achados enfatizam a importância do diagnóstico e tratamento precoces. O acesso às ações de rastreamento nos diversos níveis de assistência, especialmente para o grupo considerado como de maior risco, deve ser uma prioridade para os gestores de saúde no país.

Neoplasias da Mama; Análise de Sobrevida; Prognóstico

Colaboradores

M. R. Guerra planejou o estudo, realizou a coleta e análise dos dados e foi o redator principal do artigo. G. A. S. Mendonça e M. T. Bustamante-Teixeira colaboraram no planejamento do estudo, na análise dos dados e na redação do artigo. J. R. D. Cintra contribuiu na coleta e análise dos dados e na confecção do artigo. L. M. Carvalho e L. M. P. V. Magalhães participaram da coleta e processamento dos dados e da elaboração do artigo.

Agradecimentos

À Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora pelo apoio financeiro por meio do Programa Bolsa de Iniciação Científica (BIC/UFJF). Às instituições de saúde envolvidas por toda a contribuição dispensada para a realização desta pesquisa.

Referências

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
2. Robles SC, Galanis E. Breast cancer in Latin America and Caribbean. *Rev Panam Salud Pública* 2002; 11:178-85.
3. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer, Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2007.
4. Meng L, Maskarinec G, Wilkens L. Ethnic differences and factors related to breast cancer survival in Hawaii. *Int J Epidemiol* 1997; 26:1151-8.
5. Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer* 2006; 119:2417-22.
6. Stockton D, Davies T, Day N, McCann J. Retrospective study of reasons for improved survival in patients with breast cancer in East Anglia: earlier diagnosis or better treatment. *BMJ* 1997; 314:472-5.
7. Paajanen H. Increasing use of mammography improves the outcome of breast cancer in Finland. *Breast J* 2006; 12:88-90.
8. Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:168-83.
9. Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, Tretarre B, Arveux P, Lesec'h JM, et al. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 70:137-43.
10. Abreu E. Câncer de mama feminino em Goiânia: análise da sobrevida em 10 anos na coorte diagnosticada entre 1988-90 [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2002.

11. Pierga JY, Girre V, Laurence V, Asselain B, Dieras V, Jouve M, et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast* 2004; 13:369-75.
12. Pereira WMM. Mortalidade e sobrevida por câncer de mama, no Estado do Pará [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2001.
13. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48:113-31.
14. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D, et al. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:439-48.
15. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Raich P, Anderson SJ, Somkin C, et al. Effects of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97:245-54.
16. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
17. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003; 106:416-22.
18. Schneider IJC. Estudo de sobrevida em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina [Dissertação de Mestrado]. Florianópolis: Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina; 2008.
19. Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:126-33.
20. Olivotto IA, Bajdik CD, Plenderleith IH, Coppin CM, Gelmon KA, Jackson SM, et al. Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:805-10.
21. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – a bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:109-16.
22. Hooning MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:1081-91.
23. Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, Speers CH, Olivotto IA. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancerspecific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006; 191:749-55.
24. 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; 100:715-22.
25. 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; 20:1232-9.
26. 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; 22:2219-28.
27. Eisenberg ALA. Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares: coorte hospitalar, 1992-1996 [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
28. Russo A, Herd-Smith A, Gestri D, Bianchi S, Vezzosi V, Rosselli Del Turco M, et al. Does family history influence survival in breast cancer cases? *Int J Cancer* 2002; 99:427-30.
29. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Can lifestyle modification increase survival in women diagnosed with breast cancer? *J Nutr* 2002; 132(11 Suppl):3504S-7S.
30. Boucharly C, Verkooijen HM, Fioretta G. Social class is an important and independent prognostic factor of breast cancer mortality. *Int J Cancer* 2006; 119:1145-51.
31. Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:127-37.
32. Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer. Controle do câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2004.
33. Kleinbaum DG. *Survival analysis: a self-learning text*. New York: Springer; 1995.
34. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9:606-16.
35. Cleves MA, Gould WW, Gutierrez RG. *An introduction to survival analysis using Stata*. College Station: Stata Press Corporation; 2002.
36. Superintendência de Epidemiologia, Subsecretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. *Análise de situação de saúde de Minas Gerais*. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; 2007.

Recebido em 30/Out/2008

Versão final reapresentada em 14/Abr/2009

Aprovado em 10/Jul/2009