

**SOBREVIDA DE CINCO ANOS PARA PACIENTES COM
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA SEM
COMPROMETIMENTO DE LINFONODOS AXILARES.**

Coorte hospitalar, 1992-1996, Rio de Janeiro, Brasil.

**Tese apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública,
Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do Título de Doutor
em Saúde Pública**

Aluna: Ana Lucia Amaral Eisenberg

Orientador: Sérgio Koifman

Data da Defesa: 31 de maio de 2004

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Therezinha e José Francisco (*in memoriam*), minha gratidão pelo amor, carinho e dedicação à minha formação pessoal e profissional.

Ao Henrique, amigo e companheiro, que sempre me incentivou a buscar “algo mais” e que me ajudou bastante em várias etapas destes longos quatro anos de doutorado. À sua força positiva devo grande parte do meu sucesso.

Aos meus filhos, Laila e Alan, que sempre me contagiam com sua alegria e que desde pequenos aprenderam a aceitar que eu abrisse mão de parte do meu tempo como mãe em prol de minha formação profissional.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível pela participação e contribuição de inúmeras pessoas. Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para sua elaboração.

Agradecimentos especiais:

Ao Professor Sérgio Koifman, meu orientador, pela atenção, pelas valiosas sugestões e pelos ensinamentos recebidos durante todo o Curso de Doutorado.

A todos aqueles que tive o prazer de conhecer na Escola Nacional de Saúde Pública, professores, colegas do Doutorado e funcionários da Secretaria Acadêmica, pelo apoio e solidariedade demonstrados ao longo deste período e pela agradável convivência.

A todos os colegas do INCA, em especial aos da Divisão de Patologia (DIPAT), aos da Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev), aos da Área de Registro e Documentação Científica do HC I e HC III, aos do Núcleo de Registro Hospitalar de Câncer do HC I e HC III, aos da Biblioteca e aos do Serviço de Mastologia do HC I, que tanto me apoiaram e acreditaram no meu trabalho.

A todos os médicos e funcionários da DIPAT por todas as facilidades a mim oferecidas, pela ajuda na decisão por um diagnóstico e na resolução de problemas aparentemente insolúveis. Pela amizade e convívio de tantos anos.

A Suely Castelo Branco, Maria Cecília Marques e Glória Ferreira, pela amizade, apoio, cumplicidade e disponibilidade sem limites.

À Dra Lídia Magalhães pelas revisões histológica e de imuno-histoquímica de grande parte dos casos incluídos neste trabalho. Minha admiração pela competência profissional.

Ao setor de imuno-histoquímica, especialmente ao Dr. Sérgio Romano e aos técnicos, Adriana Muniz, Margareth Baltazar, Maria Emília Hausmann, Maria de Fátima Barros e Pedro Paulo Manso, que, com muito carinho e dedicação, foram responsáveis pelo preparo das lâminas dos marcadores tumorais.

Ao corpo técnico que deu o suporte necessário à realização deste trabalho, principalmente aos técnicos de histologia e em especial à Rosa Novelli que, com muita competência, recortaram grande parte dos blocos de parafina e prepararam as lâminas adequadamente.

Ao Luis Carlos dos Santos, funcionário do arquivo da Patologia no início deste trabalho, pelo dedicado empenho na incansável busca pelas lâminas, blocos de parafina, laudos histológicos e fichas das pacientes deste estudo.

Aos funcionários administrativos, especialmente à Cristina Carneiro, pela inestimável ajuda em várias etapas desta caminhada.

A todos os meus colegas da Conprev, em especial aqueles que fazem parte do projeto maior de “Fatores prognósticos do câncer de mama”.

À Dra. Marise Rebelo, companheira constante nesta trajetória, pelo apoio e solidariedade demonstrados ao longo deste período e pelos momentos de “intensa” produção intelectual.

À Evaneide de Moraes, responsável pela excelente coleta de dados nos prontuários médicos e pelo seguimento de muitas das pacientes.

Aos colegas da Área de Registro e Documentação Científica do HC I e HC III, pela presteza na procura e resgate dos prontuários médicos necessários à coleta dos dados utilizados nesta pesquisa. Ao Sr. Ildálio Espinheira pela atenção especial diante de algumas dificuldades.

Ao Dr. Paulo Rebelo, responsável pelo Núcleo de Registro Hospitalar de Câncer do HC I, pela amizade, pelas “dicas” iniciais na elaboração das fichas de coleta de dados no *Epi-Info*, pela ajuda na construção do banco de dados final, pela grande contribuição no seguimento de muitas das pacientes e pelo fornecimento de alguns dados do registro.

Ao Alexandre Ferreira do Núcleo de Registro Hospitalar de Câncer do HC III pela atenção a mim dispensada e pelo fornecimento de alguns dados do registro.

Aos colegas da Biblioteca em especial Edvald Franco, Kátia Maria Vieira, Sérgio Ricardo Síndico, Carlos Roberto Lima e Rouse Valéria dos Santos, pela ajuda na revisão bibliográfica e na aquisição das referências necessárias.

A todos os colegas do (ex) Serviço de Mastologia do HC I que, mesmo sem saber, contribuíram muito para a realização deste trabalho, atendendo com carinho e grande profissionalismo as pacientes, preenchendo bem todos os campos dos prontuários e, conseqüentemente, diminuindo os *missings*.

Ao meu antigo chefe e amigo, Dr. Wilhermo Torres, que sempre me apoiou, me incentivou e acreditou em mim.

À minha querida tia Eunice Janot pela dedicação e carinho em rever todo o texto e por suas valiosas contribuições.

À Andréia Freitas Santos e à Marlene José de Oliveira por todo o apoio logístico.

Aos amigos que tiveram a paciência de me ouvir atentamente (e tantas vezes) falar sobre o assunto desta tese e que, de diferentes maneiras, foram solidários ao longo deste processo.

Aos integrantes da Banca Examinadora, Dr. Roberto Alfonso Arcuri, Dr. Marcelo Land, Prof^a. Maria do Carmo Leal, Prof^a. Ines Echenique Mattos, Prof. Francisco Paumgartten e Dra. Regina Moreira Ferreira, pelas sugestões que muito enriqueceram esta exposição.

Às pacientes anônimas que contribuíram com suas doenças e seus dados. Sem elas este trabalho não se concretizaria.

Ao Laboratório Novocastra pelo fornecimento de parte de um dos anticorpos utilizado no estudo.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	6
ÍNDICE DE TABELAS	8
ÍNDICE DE QUADROS	10
ÍNDICE DE FIGURAS	10
ÍNDICE DE ANEXOS	11
RESUMO	13
ABSTRACT	14
I. INTRODUÇÃO	15
1. O câncer de mama como problema de Saúde Pública.....	15
2. Principais fatores prognósticos para o câncer de mama	17
2.1. Fatores anátomo-patológicos	17
2.1.1. Condição dos linfonodos axilares.....	17
2.1.2. Tamanho do tumor.....	18
2.1.3. Tipo histológico	18
2.1.4. Grau histológico.....	19
2.1.5. Invasão vascular / linfática	21
2.2. Biomarcadores	22
2.2.1. Receptores hormonais.....	22
2.2.2 – <i>c-erbB-2</i>	23
2.2.3. Marcadores de proliferação celular (MIB-1/Ki67).....	24
2.2.4. p53	25
2.3. Fatores prognósticos: resumo das evidências.....	25
3. Sobrevida de pacientes com câncer de mama.....	26
II. JUSTIFICATIVA	34
III – OBJETIVOS.....	35
1. Objetivo geral	35
2. Objetivos específicos	35
IV - METODOLOGIA E FONTES DE DADOS	36
1. Obtenção dos Dados	36
1.1. Construção do banco de dados a partir dos dados do Registro Hospitalar de Câncer	36

1.2. Variáveis obtidas das fichas de coleta de dados do Registro Hospitalar de Câncer	38
1.3. Variáveis obtidas dos prontuários médicos	39
1.4. Variáveis anátomo-patológicas e de imuno-histoquímica	41
1.5. Formação do banco de dados.....	44
1.6. Resumo dos critérios de inclusão no estudo:.....	44
2. Análise dos Dados	45
2.1. Análise univariada	45
2.2. Análise da sobrevida.....	45
2.3. Determinação de fatores prognósticos.....	45
2.4. Determinação do coeficiente kappa na concordância do grau histológico	46
V – RESULTADOS	50
1. Análise descritiva.....	50
1.1. Características das pacientes.....	50
1.2. Características macroscópicas dos tumores e tipos de peças cirúrgicas	51
1.3. Características microscópicas e de imuno-histoquímica dos tumores.....	52
2. Análise de sobrevida (Kaplan Meier)	53
3. Análise multivariada (Cox).....	56
VI. DISCUSSÃO.....	80
1. Construção do banco de dados	80
2. Sobrevida geral	82
3. Fatores prognósticos	83
3.1. Variáveis relacionadas às pacientes.....	83
3.2. Variáveis relacionadas aos tumores e aos linfonodos.....	89
3.2.1. Características macroscópicas	89
3.2.2. Características microscópicas	92
3.2.3. Biomarcadores	98
4. Detecção precoce do câncer de mama	105
VII. CONCLUSÕES	107
BIBLIOGRAFIA	109
ANEXOS.....	131

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Fatores prognósticos ou preditivos para o câncer de mama, segundo recomendações da conferência de 1999 do Colégio Americano de Patologistas.....	26
Tabela 2 – Dados de sobrevida retirados da literatura Sul-americana	30
Tabela 3 – Variáveis obtidas do banco de dados do Registro Hospitalar de Câncer e estratificações utilizadas, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	47
Tabela 4 – Variáveis obtidas dos prontuários médicos e estratificações utilizadas, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	48
Tabela 5 - Variáveis histopatológicas e de imuno-histoquímica e estratificações utilizadas, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	49
Tabela 6 – Parâmetros de distribuição de variáveis contínuas selecionadas (idade das pacientes, antecedentes reprodutivos, tamanho do tumor e número de linfonodos examinados), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	60
Tabela 7.1 – Distribuição de freqüências de variáveis categóricas selecionadas e relacionadas às pacientes (idade, cor da pele, estado civil, grau de instrução e local de residência), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	61
Tabela 7.2 – Distribuição de freqüências de variáveis categóricas selecionadas e relacionadas às pacientes (antecedentes reprodutivos), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	62
Tabela 8 – Distribuição de freqüência das modalidades de tratamento recebido pelas 348 pacientes, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	63
Tabela 9 – Distribuição de freqüência de variáveis relacionadas ao tratamento recebido, utilizadas no estudo, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	64
Tabela 10 – Distribuição de freqüência de variáveis categóricas selecionadas, relacionadas ao tumor (características macro e microscópicas), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ.....	65

Tabela 11 – Distribuição de freqüência de variáveis categóricas selecionadas, relacionadas ao tumor (características microscópicas), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	66
Tabela 12 – Distribuição de freqüências de variáveis categóricas selecionadas e relacionadas ao tumor (características de imuno-histoquímica), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	67
Tabela 13.1 – Análise de sobrevida, Kaplan Meier, variáveis significativas, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	68
Tabela 13.2 – Análise de sobrevida (Kaplan Meier), variáveis significativas, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	69
Tabela 13.3 – Variáveis significativas na análise de sobrevida (Kaplan Meier), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	70
Tabela 14 – Variáveis significativas nos modelos univariados de Cox e os valores de: verosimilhança (<i>likelihood</i>), qui-quadrado, graus de liberdade e p-valores, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	71
Tabela 15.1 – Variáveis significativas nos modelos univariados de Cox, valores de beta, estatística Wald, graus de liberdade, p-valores e <i>harzard ratio</i> , coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	72
Tabela 15.2 – Variáveis significativas nos modelos univariados de Cox, valores de beta, estatística Wald, graus de liberdade, p-valor e <i>harzard ratio</i> , coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	73
Tabela 16.1 – Modelo multivariado de Cox número 1, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	74
Tabela 16.2 – Modelo multivariado de Cox número 2, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	75
Tabela 16.3 – Modelo multivariado de Cox número 3, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	76

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1: Construção do banco de dados para este estudo.....	37
Quadro 2 – Graduação histológica – totais de concordância / não concordância obtidas por dois observadores (pesquisadora vs. patologistas da rotina diagnóstica).....	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Curva de sobrevida geral de 5 anos, Kaplan Meier, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ.....	77
Figura 2 – Curvas de sobrevida de 5 anos, Kaplan Meier, segundo a variável idade da paciente, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	77
Figura 3 – Curvas de sobrevida de 5 anos, Kaplan Meier, segundo a variável comprometimento de pele, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ.....	78
Figura 4 – Curvas de sobrevida de 5 anos, Kaplan Meier, segundo a variável grau histológico, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	78
Figura 5 – Curvas de sobrevida de 5 anos, Kaplan Meier, segundo a a variável invasão vascular, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	79
Figura 6 – Curvas de sobrevida de 5 anos, Kaplan Meier, segundo a variável MIB-1, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	79

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação da pesquisa pela Comissão Científica de Estudos Clínicos do Instituto Nacional de Câncer	131
Anexo 2 – Aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer.....	132
Anexo 3 – Ficha de coleta de dados do Registro Hospitalar de Câncer.....	133
Anexo 4 – Ficha de coleta de dados dos prontuários	134
Anexo 5 – Instruções para o preenchimento do questionário.....	136
Anexo 6 – Roteiro de ligações telefônicas	139
Anexo 7 – Carta enviada aos pacientes para o seguimento.....	140
Anexo 8 – Ficha de coleta de dados de anatomia patológica	141
Anexo 9 – Modelo multivariado de Cox nº 4, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	143
Anexo 10 – Modelo multivariado de Cox nº 5, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	144
Anexo 11 – Modelo multivariado de Cox nº 6, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	145
Anexo 12 – Modelo multivariado de Cox nº 7, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	146
Anexo 13 – Modelo multivariado de Cox nº 8, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	147
Anexo 14 – Valores das <i>harzard ratio</i> das variáveis estudadas obtidas nos modelos de Cox (univariado e oito multivariados), coorte hospitalar de câncer de mama, HCI/INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	148
Anexo 14 – Valores das <i>harzard ratio</i> das variáveis estudadas obtidas nos modelos de Cox (univariado e oito multivariados), coorte hospitalar de câncer de mama, HCI/INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	148
Anexo 15 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável idade da paciente, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ.....	149

Anexo 16 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável comprometimento de pele, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	149
Anexo 17 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável tamanho do tumor (corte em 5,0 cm), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	150
Anexo 18 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável grau histológico, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	150
Anexo 19 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável invasão vascular, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	151
Anexo 20 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável MIB-1, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	151
Anexo 21 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox multivariado (número 1)*, segundo a variável idade da paciente, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	152
Anexo 22 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox multivariado (número 2)*, segundo a variável grau histológico, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	152
Anexo 23 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox multivariado (número 3)*, segundo a variável tamanho do tumor (ponto de corte em 5,0 cm), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ	153
Anexo 24 – Gráfico <i>log minus log function</i> (modelo número 1)*, segundo a variável invasão vascular: as variáveis se mantiveram inalteradas ao longo do tempo	153
Anexo 25 – Gráfico <i>log minus log function</i> (modelo número 2)*, segundo a variável tratamento recebido (4): as variáveis se mantiveram inalteradas ao longo do tempo ..	154
Anexo 26 – Gráfico <i>log minus log function</i> (modelo número 3)*, segundo a variável grau histológico: as variáveis se mantiveram inalteradas ao longo do tempo	154

RESUMO

Introdução: No Brasil, o câncer de mama é um importante problema de saúde, pois é o câncer mais incidente em mulheres (cerca de 41.600 casos novos em 2003) e o que apresenta a maior taxa de mortalidade no sexo feminino (cerca de 9.300 óbitos em 2003). A detecção precoce desta neoplasia é importante para o tratamento e um dos fatores fundamentais para seu prognóstico é a presença de metástases para os linfonodos axilares. Porém, cerca de 20 a 30% das pacientes com câncer de mama, mesmo que inicialmente apresentem linfonodos axilares negativos, vão recidivar e têm maior probabilidade de morrer da doença e por isso são consideradas pacientes de alto risco. As investigações atuais são dirigidas para identificar estas pacientes de alto risco.

Objetivos: Determinar a sobrevida geral de 5 anos e segundo variáveis selecionadas e construir modelo(s) multivariado(s) preditor(es) da sobrevida de mulheres com câncer de mama e linfonodos axilares negativos.

Metodologia: Foram selecionadas pacientes com câncer de mama e linfonodos axilares negativos, matriculadas no Hospital do Câncer I / Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, diagnosticadas entre 1/1/1992 e 31/12/1996.

Resultados: A sobrevida geral de 5 anos foi de 80% e a sobrevida média de 54 meses (IC95%=53-55). Na análise univariada (Kaplan-Meier) as seguintes variáveis foram estatisticamente significativas: idade da paciente, tratamento, tipo de peça cirúrgica, comprometimento de pele, tamanho do tumor, formação tubular, pleomorfismo nuclear, número de mitoses, grau histológico, invasão vascular, receptor de estrogênio, MIB-1 e p53. Na análise multivariada, foram confeccionados três diferentes modelos de riscos proporcionais de Cox e permaneceram significativas as seguintes variáveis: idade (*hazard ratio*, HR=1,7; 2,1; 2,3) e invasão vascular (HR=2,5; 1,8; 1,8) (nos 3 modelos), grau histológico (HR=1,0-2,7-4,8; 1,0-2,6-4,3) (em 2 dos modelos) e tratamento (HR=1,0-0,4-0,2-2,3), tamanho do tumor (HR=1,0-1,8-3,5), comprometimento de pele (HR=3,8) e MIB-1 (HR=2,2) (em apenas um dos modelos).

Conclusões: Idade, tratamento, tamanho do tumor, comprometimento de pele, grau histológico, invasão vascular e MIB-1 foram as variáveis prognósticas independentes na sobrevida desta coorte de pacientes.

Palavras-chave: câncer de mama; linfonodos negativos; sobrevida; fatores prognósticos; marcadores tumorais.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most important tumor site in Brazil with expected 41.600 new cases and 9.300 deaths in 2003. Early detection is very important to treatment and survival because node metastasis represents one of the most important prognostic factors. Nevertheless, 20 to 30% of breast cancer patients with negative nodes at diagnosis will develop the disease, showing higher death risks and thus being considered as high risk patients. Attention has been driven in current research to identify those high risk women. **Objectives:** To ascertain overall five years survival and the respective prognostic factors, and to build a multivariate model aiming to predict survival among breast cancer women showing negative nodes at diagnosis. **Methods:** Five years survival curves were obtained in a hospital cohort (Hospital do Câncer I / Instituto Nacional de Câncer) of breast cancer patients diagnosed between 01/01/1992 and 31/12/1996 in Rio de Janeiro, RJ, Brazil, using Kaplan-Meyer and Cox models. **Results:** Five years overall survival was 80% and mean survival 54 months (95% C.I. 53-55 yr.). Age at diagnosis, kind of treatment, surgical specimen type, skin involvement, tumor size, tubular arrangement, nuclear pleomorphism, mitosis frequency, histological grade, vascular invasion, estrogen receptors, MIB-1 and p53 were statistically significant variables in univariate models. Three different multivariate hazard models were obtained in which the following variables remained statistically significant: age (HR 1.7, 2.1, 2.3) and vascular invasion (HR: 2.5, 1.8; 1.8) in the three models; histological grade (HR 1.0-2.7-4.8; 1.0-2.6-4.3) in two models; and kind of treatment (HR 1.0-0.4-0.2-2.3), tumor size (HR 1.0-1.8-3.5), skin involvement (HR 3.8), and MIB-1 (HR 2.2) in just one model. **Conclusions:** Age at diagnosis, kind of treatment, tumor size, skin involvement, histological grade, vascular invasion and MIB-1 were independent prognostic variables in the studied cohort.

Key words: breast cancer; negative lymph-nodes; survival; prognostic factors; tumor markers.

I. INTRODUÇÃO

1. O câncer de mama como problema de Saúde Pública

No Brasil, o câncer de mama representa um sério problema de saúde, pois é a neoplasia mais comum da mulher brasileira (MS, 1995; MS, 2002; MS, 2003b). Os coeficientes de incidência do câncer de mama encontram-se numa faixa de magnitude intermediária aos verificados no plano internacional (Koifman, 1995).

Para os dez Registros de Câncer de Base Populacional em funcionamento no país, os maiores valores das taxas médias de incidência anuais ajustadas por idade por 100 mil mulheres foram encontrados em São Paulo (1997-1998: 94,0); Distrito Federal (1996-1998: 86,1) e Porto Alegre (1993-1997: 66,5). A menor taxa foi observada na cidade de Belém (1996-1998: 22,2) (MS, 2003a).

Em 2003, eram esperados no país cerca de 41.610 casos novos de câncer de mama o que corresponde a 19% do total de câncer no sexo feminino e a 10% do total de câncer em ambos os sexos; isto representa um recorde na incidência tanto entre as mulheres quanto na população geral (excluindo-se os cânceres de pele). Estes números indicam uma taxa bruta de incidência de 46,35 para cada 100.000 mulheres (MS, 2003b).

O câncer de mama, neste país, apresenta, ainda, a maior taxa de mortalidade no sexo feminino. Segundo o Ministério da Saúde, em 2003, esperava-se a ocorrência de cerca de 9.335 óbitos por câncer de mama, correspondendo a 16% dos óbitos por câncer no sexo feminino e a 7% dos óbitos por câncer na população geral (1ª causa de morte por câncer em mulheres e 2ª causa na população brasileira). Este elevado número de óbitos corresponde a uma taxa de mortalidade de 10,40 para cada 100.000 mulheres (MS, 2003b).

A mortalidade por esta neoplasia vem aumentando significativamente nos últimos 20 anos, acentuando-se a partir de 1990, quando se verificou um aumento de 69% nas taxas brutas de mortalidade; dos 5,77 em 1979 houve um pulo para 9,75 em 1999 por 100.000 mulheres (MS, 2002).

No contexto mundial, o câncer de mama é o segundo câncer mais comum e é o primeiro entre as mulheres (cerca de um milhão de casos novos). Mais da metade desses casos novos ocorrem em países desenvolvidos. A Holanda é o país com a maior incidência, com uma taxa ajustada por idade de 90,2/100.000. Nos Estados Unidos, a

taxa é de 86,9/100.000. Taxas elevadas também são encontradas em outros países da Europa, Austrália, Nova Zelândia e no sul da América do Sul, especialmente no Uruguai e na Argentina. As populações da África e da Ásia possuem, em sua maioria, baixos valores de incidência (MS, 2003a).

Segundo estimativas americanas, esta neoplasia, isoladamente, será responsável por cerca de 32% de todos os casos novos de câncer entre as mulheres em 2004, quando são esperados cerca de 215.990 casos novos, configurando-se, então, como o câncer feminino mais incidente naquele país (Jemal *et al.*, 2004). Uma em cada oito mulheres americanas tem a probabilidade de desenvolver câncer de mama durante sua vida (do nascimento até 80 anos) (Jemal *et al.*, 2002). Ainda para o ano de 2004, são esperadas cerca de 40.110 mortes (15% dos óbitos; segunda causa de morte, só perdendo para câncer de pulmão) (Jemal *et al.*, 2004).

Ainda não existem métodos ou técnicas de prevenção primária para o câncer de mama, porém o diagnóstico precoce e o conseqüente tratamento menos agressivo e menos mutilante são as únicas armas disponíveis até o momento para aumentar a sobrevida, melhorar a qualidade de vida e até obter a cura das pacientes (De Luca *et al.*, 1998).

Os últimos 25 anos testemunharam algumas alterações significativas na detecção e manejo do câncer de mama operável. Isso ocorreu como conseqüência dos vários programas de triagem pela mamografia, que permitem detectar tumores cada vez menores (muitas vezes impalpáveis) e com linfonodos axilares negativos para metástases. Como conseqüência houve significativa diminuição da taxa de mortalidade por esta neoplasia, nos países onde existem estes programas de rastreamento (Tabár *et al.*, 2000).

Nos EUA, por exemplo, a incidência do câncer de mama feminino, para todos os grupos étnicos ficou estável entre 1973 e 1980, aumentando cerca de 3,8% por ano entre 1980 e 1987, praticamente se estabilizando até 1998. Este crescimento observado entre 1980 e 1987 se deveu ao aumento do uso da mamografia. A taxa de mortalidade no país, declinou anualmente 1,6% de 1989 a 1995 e 3,4% desde então. A análise específica por idade e grupos étnicos revela que a mortalidade por câncer de mama declinou em todos os grupos étnicos e etários, exceto nas mulheres afro-americanas com 75 anos ou mais. Este declínio foi mais acentuado em mulheres com menos de 50 anos, tanto nas brancas quanto nas afro-americanas (Jemal *et al.*, 2002).

Baseados em dados de 1992 a 1999, Jemal e cols. (2004) concluíram que 63% das pacientes com câncer de mama, nos EUA (todos os grupos etários e étnicos), são diagnosticadas quando seus tumores estão localizados e a sobrevida relativa de 5 anos para essas pacientes é de 97%.

Diferentemente do que ocorre nos EUA, no Brasil o diagnóstico do câncer de mama é feito, na maioria das vezes, numa fase tardia da doença. Nas instituições de câncer os estadiamentos III e IV chegam a corresponder a cerca de 60% dos diagnósticos iniciais da doença e isto se deve, em parte, à inexistência de uma política pública voltada para o diagnóstico precoce desta neoplasia (Abreu & Koifman, 2002).

2. Principais fatores prognósticos para o câncer de mama

Vários pesquisadores têm estudado inúmeras variáveis relacionadas ao câncer de mama na tentativa de encontrar quais são as que melhor predizem o prognóstico desta neoplasia (Elston & Ellis, 1991; Pertschuk *et al.*, 1993; Silvestrini *et al.*, 1993; Mansour *et al.*, 1994; Lauria *et al.*, 1995; Pinder *et al.*, 1995a; Rosen *et al.*, 1995a,b; Valencia *et al.*, 1995; Barbareschi, 1996; Chung *et al.*, 1996; Elston & Ellis, 1996; Göhring *et al.*, 1996a,b; Haerslev *et al.*, 1996; Rosai, 1996; Soler *et al.*, 1997; Eisenberg & Koifman, 2000b; Smith, 2000; Kuru *et al.*, 2003).

2.1. Fatores anátomo-patológicos

2.1.1. Condição dos linfonodos axilares

Embora seja um importante fator prognóstico, a condição dos linfonodos axilares no momento do diagnóstico apresenta como característica ser tempo-dependente (Elston, 1999), sendo, portanto, limitado e não suficiente para prognosticar a evolução do câncer de mama (Smith, 2000).

Segundo alguns autores, 20 a 30% das pacientes com carcinoma de mama vão recidivar, mesmo que inicialmente apresentem linfonodos axilares livres de metástases. Estas pacientes têm maior risco de morte da doença, devendo receber terapia agressiva sistêmica como tratamento inicial (pacientes de alto risco). Os outros 70-80% das pacientes parecem ter tido cura cirúrgica e não necessitam de terapia agressiva. As pesquisas atuais estão dirigidas para identificar as pacientes de alto risco (Weidner, 1994; Valencia *et al.*, 1995; Fitzgibbons *et al.*, 2000; Smith, 2000).

O prognóstico no câncer de mama, portanto, depende não somente da presença de metástases axilares, mas também da agressividade ou virulência do tumor (Carvalho,

1999; Elston, 1999), e esta, por sua vez, depende do número de características biológicas intrínsecas, tais como o aspecto morfológico, a taxa de crescimento, a condição dos receptores hormonais, a invasividade tumoral ou o poder de destruição tecidual (Elston, 1999).

2.1.2. Tamanho do tumor

Apesar do tamanho do tumor ser um fator dependente do tempo, tem sido evidenciado em muitos estudos que ele influencia no prognóstico do câncer de mama e, quanto maior for a duração da doença antes do primeiro tratamento, maior será o tamanho do tumor quando ele for pela primeira vez diagnosticado (Mansour *et al.*, 1994; Weidner, 1994; Elston & Ellis, 1996).

Mansour e cols. (1994) concluíram que nos tumores de até 0,5 cm as taxas de recidiva foram menores que 2%, contrapondo-se às taxas de recidiva de 20 a 25% nos tumores maiores ou iguais a 5 cm. Para pacientes com axila negativa, a taxa de recidiva em 5 anos foi de 11% para os tumores menores de 2 cm, de 22% para aqueles entre 2 e 3 cm e de 24% para os que mediam mais de 5 cm.

Rosen e cols. (1989) e Fisher e cols. (2001), registraram sobrevidas de 10 anos maiores que 90% para pacientes com tumores T1a e T1b. Já Leitner e cols. (1995) encontraram uma taxa de sobrevida livre de doença de 7 anos de 93%, para tumores menores que 1 cm e sem metástases para linfonodos axilares.

Segundo Tabár e cols. (1999), a sobrevida geral de 16 anos foi maior para pacientes que tiveram os tumores detectados por mamografia e menor para aquelas cujos tumores foram detectados clinicamente. No primeiro grupo a sobrevida variou de 95,5% para pacientes com tumores de 1 a 5 mm a 80,7% para pacientes com tumores de 11 a 20 mm. No segundo grupo, esta variação foi de 88% a 69,2%, respectivamente.

2.1.3. Tipo histológico

Existe uma ampla variedade de padrões morfológicos de câncer de mama e estes diferentes tipos histológicos, por si só, fornecem importantes informações prognósticas (Elston & Ellis, 1996; Rosai, 1996). Pode-se estratificar os diferentes tumores em grupos prognósticos distintos (Elston & Ellis, 1996; Pereira *et al.*, 1995; Pinder *et al.*, 1995a; Eisenberg & Koifman, 2000a):

- prognóstico excelente (sobrevida de 10 anos: > 80%): tipos especiais de carcinomas como carcinoma tubular puro, carcinoma cribriforme invasivo e carcinoma mucinoso; carcinoma túbulo-lobular;

- prognóstico bom (sobrevida de 10 anos: 60-80%): carcinoma lobular alveolar, carcinoma tubular misto e carcinoma ductal misto com tipo especial;

- prognóstico moderado (sobrevida de 10 anos: 50-60%): carcinoma papilífero invasivo, carcinoma lobular clássico, carcinoma medular e carcinoma medular atípico;

- prognóstico ruim (sobrevida de 10 anos: < 50%): carcinomas lobulares misto e sólido, carcinoma ductal-lobular misto e o carcinoma ductal infiltrante.

O carcinoma ductal infiltrante (CDI) é o tipo mais freqüente de adenocarcinoma de mama em todas as séries da literatura, variando de 47 a 90% (Horst *et al.*, 1994; Elston & Ellis, 1996; Eisenberg, 1998; Eisenberg & Koifman, 2000 a, b), sendo, também, o de pior prognóstico (Pereira *et al.*, 1995; Pinder *et al.*, 1995a; Elston & Ellis, 1996; Eisenberg, 1998; Eisenberg & Koifman, 2000 a, b).

No Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer (HC I / INCA), Rio de Janeiro, no período de 1990 a 1994, a freqüência relativa dos carcinomas ductais infiltrantes em relação a todas as neoplasias malignas de mama variou de 83 a 91% (Eisenberg, 1998).

2.1.4. Grau histológico

Um dos aspectos mais fundamentais da patologia oncológica foi o reconhecimento por Greenhough (1925) de que a estrutura morfológica dos tumores poderia estar associada ao seu grau de malignidade, o que vem sendo considerado desde a década de 1920 e permanece vigente até os dias de hoje (Elston & Ellis, 1996). Em 1928, Patey e Scarf, reexaminando o método de Greenhough, decidiram que apenas 3 fatores teriam importância na graduação histológica do câncer de mama invasor: (a) formação tubular, (b) pleomorfismo nuclear e (c) número de mitoses. Em 1957, Bloom e Richardson adicionaram um escore numérico ao método descrito em 1928, mas os pontos de demarcação só foram definidos de forma clara por Elston e Ellis em 1991, aumentando a reprodutibilidade do sistema. Os adenocarcinomas invasivos de mama passaram, então, a ser graduados em grau 1, ou bem diferenciados; grau 2, ou moderadamente diferenciados e grau 3 ou pouco diferenciados (Elston & Ellis, 1991). Esta classificação é também conhecida por grau histológico de Nottingham, cidade onde foi descrita por Elston e Ellis em 1991.

Em 1973, na Inglaterra, foi iniciado o *The Nottingham/ Tenovus Primary Breast Cancer Study* (NTPBCS), especialmente para pesquisar uma ampla variedade de fatores prognósticos. Todos os pacientes com câncer de mama primário operável (tamanho clínico < 5cm) entraram no estudo. O tratamento cirúrgico inicial incluía mastectomia subcutânea ou excisão local ampla com esvaziamento de linfonodos axilares e radioterapia pós-operatória. Até a presente data existem mais de 4.000 pacientes no estudo, os quais têm sido utilizados para testar um índice prognóstico baseado em múltiplos fatores, conhecido como Índice Prognóstico de Nottingham (IPN) (Blamey *et al.*, 1979; Elston & Ellis, 1991; Elston & Ellis, 1996; Elston, 1999).

Para a construção do Índice Prognóstico de Nottingham, diversas variáveis consideradas importantes como fatores prognósticos foram testadas na análise univariada: idade da paciente, condição pré ou pós menopausa, tamanho do tumor, grau histológico (introduzido por Patey and Scarff em 1928, revisado por Bloom & Richardson em 1957 e modificado por Elston & Ellis em 1991; ou grau histológico de Nottingham), condição dos receptores hormonais e condição dos linfonodos axilares [estágio A: nenhum linfonodo envolvido; estágio B: até 3 linfonodos axilares baixos envolvidos (nível 1) ou linfonodo da cadeia mamária interna; estágio C: 4 ou mais linfonodos axilares baixos envolvidos e/ou nódulo apical ou axilar baixo e da cadeia mamária interna simultaneamente]. Porém, somente três fatores prognósticos permaneceram significativos na análise multivariada: tamanho do tumor, grau histológico e condição dos linfonodos axilares (estágios A, B, C). Quanto maior o Índice Prognóstico de Nottingham, maiores probabilidades de um pior prognóstico: $IPN = \text{tamanho do tumor (cm)} \times 0,2 + \text{condição dos linfonodos axilares (estágios: A, B, C - 1, 2, 3 - respectivamente)} + \text{grau histológico (1, 2, 3)}$ (Blamey *et al.*, 1979; Elston & Ellis, 1991; Elston & Ellis, 1996; Elston, 1999).

O Índice Prognóstico de Nottingham divide as pacientes em 3 grupos prognósticos, de acordo com a sobrevida. O ponto de corte utilizado é 3,4. Grupo de bom prognóstico (< 3,4); grupo de prognóstico intermediário (3,41 a 5,4) e grupo de prognóstico ruim (> 5,41). Com o uso desse índice obtêm-se informações prognósticas extremamente valiosas e os resultados têm sido reproduzidos por outros centros (Weidmer, 1994; Pereira *et al.*, 1995; Pinder *et al.*, 1995a; Elston & Ellis, 1996; Kollias *et al.*, 1997; Elston, 1999).

O grupo de trabalho constituído por peritos em câncer de mama, instituído pelo *American Joint Committee on Cancer*, realizou, em 1998, uma conferência de consenso sobre os fatores prognósticos desta neoplasia e recomendou, entre outras coisas, a inclusão do grau histológico de Nottingham no sistema TNM (T- tamanho do tumor; N- estado dos linfonodos axilares; M-presença ou ausência de metástases à distância), com o grau alterando o atual esquema de estadiamento, como se segue: T1cN0M0, atualmente estágio I, permanece como estágio I se o grau for 1 ou 2, mas tornar-se-á estágio IIA se o grau for 3; T2N0M0, agora estágio IIA, permanece como estágio IIA se o grau for 1 ou 2 e tornar-se-á estágio IIB se o grau for 3 (Yarbro *et al.*, 1999).

2.1.5. Invasão vascular / linfática

Dentre as características morfológicas do tumor primário que podem ser avaliadas durante o exame microscópico de rotina em espécimes provenientes de cirurgias por câncer de mama, estão as invasões de vasos sangüíneos e de vasos linfáticos por êmbolos tumorais. Apesar da riqueza de evidências que sustentam o potencial prognóstico das invasões vasculares e/ou linfáticas, seu valor prognóstico permanece controverso (Weigand *et al.*, 1982; Berger *et al.*, 1988; Clayton, 1991; Clemente *et al.*, 1992; Fisher *et al.*, 1993a;b; Kuru *et al.*, 2003). Os dados disponíveis são difíceis de serem interpretados devido a vários fatores: (a) diversas prevalências de invasão vascular e/ou linfática nas distintas séries de pacientes, refletindo diferentes métodos de avaliação e o baixo grau de reprodutibilidade; (b) amostras de pequeno tamanho; (c) ausência da análise multivariada para a confirmação do papel prognóstico isolado da variável em questão; (d) ausência da análise de sobrevivência; (e) estudos onde são usadas apenas duas variáveis, invasão vascular e/ou linfática e qualquer outra variável, confundindo, assim, o papel das variáveis isoladamente (Lauria *et al.*, 1995).

Segundo Elston e Ellis (1996), embora os vasos sangüíneos (com paredes musculares) estejam ocasionalmente envolvidos, os êmbolos tumorais são geralmente identificados dentro de capilares, vênulas ou linfáticos. É impossível determinar que tipo de espaços são esses (capilares, vênulas ou linfáticos) e, por isso, os autores acreditam que a permeação por êmbolos tumorais não deve ser especificada, devendo ser usado um termo mais amplo de “invasão vascular e/ou linfática”. Clemente e cols. (1992) também acreditam que seja pouco relevante fazer a diferenciação entre invasão vascular ou invasão linfática.

2.2. Biomarcadores

A busca de marcadores biológicos na avaliação do prognóstico de pacientes com câncer tem sido uma prática intensa na atividade oncológica.

Os marcadores biológicos ou marcadores tumorais são substâncias presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, primariamente produzidos pelo tumor ou secundariamente pelo paciente em resposta à presença deste. É importante que esta substância possa ser utilizada para diferenciar tecidos normais de tecidos neoplásicos e que possa ser caracterizada ou quantificada por procedimentos relativamente práticos (Andriolo, 1996; Eisenberg & Koifman, 2001).

A utilização dos marcadores biológicos na avaliação do prognóstico do câncer de mama tem crescido bastante nos últimos anos. Muitos desses marcadores, que foram inicialmente identificados através de estudos moleculares ou bioquímicos, podem agora ser localizados em cortes de tecido pelo uso da imuno-histoquímica ou da hibridização *in situ*. Inclui-se nesta ampla categoria uma variedade de proteínas, algumas das quais estão associadas aos oncogenes e medidores da atividade proliferativa do tumor (Rosen, 1997; Eisenberg & Koifman, 2001; Pascalicchio *et al.*, 2001).

Um marcador prognóstico pode ser definido como qualquer variável capaz de, no momento do diagnóstico da neoplasia, dar informações sobre o padrão de sua evolução clínica. Para tal, este marcador deve estar relacionado com características biológicas envolvidas no crescimento tumoral ou no processo da cascata metastática (formação de metástases). Este mesmo marcador também poderá ser considerado preditivo ao dar informações úteis na seleção de pacientes susceptíveis de responder a determinada terapêutica (Schmitt, 1999; Schmitt & Ponsa, 2000; Pascalicchio *et al.*, 2001).

Os avanços no conhecimento da biologia molecular têm proporcionado melhor entendimento dos mecanismos fundamentais que regulam a proliferação e diferenciação celulares, bem como o desenvolvimento de metástases tumorais (Andriolo, 1996; Eisenberg & Koifman, 2001).

2.2.1. Receptores hormonais

Os fatores preditivos permitem estratificar para o tratamento os pacientes com câncer em grupos homogêneos. Os protótipos dos marcadores preditivos são os receptores hormonais que permitem orientar a adoção de distintas opções de tratamento,

como, por exemplo, a terapêutica hormonal adjuvante (Schmitt, 1999; Schmitt & Ponsa, 2000; Eisenberg & Koifman, 2001; Eisenberg *et al.*, 2001a; Bardou *et al.*, 2003).

Segundo Rosen (1997), os receptores hormonais são proteínas presentes na estrutura da célula tumoral que permitem a ligação de hormônios circulantes, mediando seus efeitos celulares. Os receptores mais estudados em carcinomas de mama são os de estrogênio e os de progesterona. Como com outros hormônios esteróides, o estrogênio e a progesterona penetram na célula onde se combinam com seus ligantes e induzem a transcrição do DNA no núcleo (Anderson & Page, 1992; Eisenberg *et al.*, 2001a).

O valor do estudo dos receptores de estrogênio e progesterona na previsão da resposta ao tratamento hormonal do câncer de mama avançado tem forte embasamento: a taxa de resposta positiva é de 70 a 80% para os tumores positivos para ambos os receptores (Schmitt, 1999; Schmitt & Ponsa, 2000); 46% para os tumores negativos para receptor de estrogênio e positivos para receptor de progesterona; 27% para os tumores positivos para receptor de estrogênio e negativos para receptor de progesterona e, apenas 11% para os tumores negativos para ambos os receptores (Osborne *et al.*, 1980; Eisenberg *et al.*, 2001a; Eisenberg & Koifman, 2001).

Os valores prognósticos dos receptores de estrogênio e progesterona são limitados. Os receptores hormonais não estão incluídos no sistema de estadiamento. Existe uma tendência de melhor prognóstico para aquelas mulheres que apresentam tumores receptores hormonais positivos (Yarbro *et al.*, 1999; Bardou *et al.*, 2003).

2.2.2 – c-erbB-2

O c-erbB-2, Her2/neu ou oncogene *neu* é um proto-oncogene que está localizado no cromossoma 17 e codifica uma proteína transmembrana, a proteína *neu* (De Potter & Schelfhout, 1995; Bacchi, 2001). Este oncogene tem sido extensamente estudado como um importante fator prognóstico em carcinomas de mama desde que Slamon e cols. (1987) demonstraram uma associação entre a amplificação c-erbB-2 e a evolução com um mau prognóstico (Slamon *et al.*, 1987; Barnes, 1993; Bacchi, 2001).

A expressão aumentada do c-erbB-2 é encontrada em cerca de um terço dos casos de câncer de mama e as pacientes, geralmente, têm uma sobrevida reduzida (Fitzgibbons *et al.*, 2000). Este marcador pode ser útil, também, como fator preditivo da resposta à hormonioterapia e à quimioterapia, já que as pacientes, cujos tumores exibem uma expressão aumentada deste marcador, tendem a apresentar baixa resposta ao

tamoxifeno e ao metotrexate, e uma alta resposta à doxorubicina (Fitzgibbons *et al.*, 2000; Hammond *et al.*, 2000; Bacchi, 2001).

2.2.3. Marcadores de proliferação celular (MIB-1/Ki67)

A atividade mitótica vista em histopatologia é um indicador do ciclo celular, mas a contagem de mitoses requer padronização e envolve certo grau de subjetividade (Ladearl & Jensen, 1995; Leong & Lee, 1995). Atualmente existem técnicas que permitem a avaliação da proliferação celular por imuno-histoquímica, através da detecção e quantificação de proteínas celulares que só existem durante a proliferação celular; desse modo foram identificados vários marcadores entre eles o MIB-1 ou Ki67 (Leong & Lee, 1995; Jeziorski *et al.*, 2000).

O anticorpo monoclonal MIB-1/Ki67 identifica um antígeno codificado por um gene localizado no cromossoma 10 que é expresso em todas as fases do ciclo celular, estando ausente nas células em repouso (G₀) (Leong & Lee, 1995; Schmitt, 1999; Jeziorski *et al.*, 2000). Uma alta proporção de células tumorais que coram para MIB-1/Ki67 associa-se positivamente a um tumor de pouca diferenciação (alto grau histológico) e inversamente ao número de receptores estrogênicos, indicando um mau prognóstico (Leong & Lee, 1995; Jeziorski *et al.*, 2000).

Os tumores que apresentam altas taxas de proliferação celular, na maioria das vezes, são tumores de alto grau de malignidade e também são mais sensíveis ao tratamento, pois, em geral, as drogas anti-neoplásicas são mais eficazes contra células que proliferam mais rapidamente (Leong & Lee, 1995). Pacientes com tumores receptor de estrogênio positivo e com baixas taxas de proliferação celular tendem a apresentar melhor resposta à terapia hormonal, enquanto que tumores com alto índice proliferativo mostram, geralmente, melhor resposta à quimioterapia (Schmitt, 1999; Schmitt & Ponsa, 2000). As pacientes com câncer de mama e axila negativa cujos tumores mostram baixa taxa de proliferação celular tendem a ter excelente prognóstico, mesmo quando os tumores são de grande tamanho (Jones *et al.*, 2001)

O grupo de trabalho constituído por peritos em câncer de mama, instituído pelo *American Joint Committee on Cancer* acredita que os marcadores tumorais de proliferação celular (entre eles o MIB-1/Ki67) são um componente valioso para predizer a sobrevida em curto tempo, de 2 a 6 anos. Embora o índice mitótico seja uma parte integrante do sistema de graduação dos carcinomas de mama, este grupo sugere que tais marcadores sejam relatados separadamente (Yarbro *et al.*, 1999).

2.2.4. p53

O gene supressor de tumor TP53 (ou p53), localizado no cromossomo 17p13.1, codifica uma fosfoproteína que desempenha um importante papel no controle do ciclo celular e previne o aparecimento do câncer. A proteína p53 tem o papel de bloquear a divisão celular nas células que sofreram danos no seu DNA, dando tempo para a sua reparação; se esta falha, a expressão mantida do p53 dispara uma série de eventos conduzindo à morte celular (apoptose). A perda da função deste gene pode estar relacionada tanto à iniciação quanto à progressão tumoral (Nagai, 1995; Barbareschi, 1996).

As mutações do gene p53 constituem a anormalidade molecular mais comumente encontrada nos tumores sólidos em humanos e são observadas numa alta proporção dos tumores de mama, onde estão associadas a tumores mais agressivos (tumores de grande tamanho, tipo histológico ductal, alto grau nuclear e alto grau histológico, receptor de estrogênio negativo e alta atividade proliferativa) e piores prognósticos (Elledge & Allred, 1994; Ozbun & Butel, 1995; Simao *et al.*, 2002; Bull *et al.*, 2004).

Vários pesquisadores têm sugerido um possível valor prognóstico para a expressão imuno-histoquímica do p53 em carcinomas de mama, principalmente naqueles com linfonodos axilares negativos. Entretanto os resultados desses estudos são, pelo menos em parte, conflitantes e é difícil comparar os resultados obtidos devido às diversas metodologias e técnicas utilizadas (Nagai, 1995; Barbareschi, 1996; Naidu *et al.*, 1998; el-A Helal *et al.*, 2000; Fitzgibbons *et al.*, 2000).

2.3. Fatores prognósticos: resumo das evidências

Na Tabela 1 podem ser observadas as recomendações sobre os fatores prognósticos ou preditivos para o câncer de mama elaboradas durante a conferência patrocinada pelo Colégio Americano de Patologistas, realizada em junho de 1999 (Fitzgibbons *et al.*, 2000; Hammond *et al.*, 2000).

Na categoria 1 são colocados os fatores prognósticos ou preditivos já comprovados como importantes e úteis no manejo clínico da paciente: estágio TNM, tipo histológico, grau histológico, contagem de mitoses e condição dos receptores hormonais. Na categoria 2, estão os fatores promissores como prognósticos ou preditivos, mas sua importância ainda precisa ser validada em estudos estatisticamente

mais robustos: marcadores de proliferação celular (entre eles o MIB-1/KI67), *c-erbB-2* (HER2-neu), p53 e invasão vascular ou linfática. Na categoria 3, são colocados todos os outros fatores que ainda não foram suficientemente estudados para demonstrar valor prognóstico: ploidia do DNA, angiogênese tumoral, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), transformador do fator alfa de crescimento, bcl2, PS2 e catepsina-D (Fitzgibbons *et al.*, 2000; Hammond *et al.*, 2000).

O grupo de trabalho sobre fatores prognósticos do câncer de mama, instituído pelo *American Joint Committee on Cancer*, não permitiu a incorporação dos marcadores tumorais no sistema TNM, pois os dados existentes ainda são insuficientes e muitas vezes contraditórios. Este grupo recomendou que as pesquisas relacionadas a estes marcadores tumorais devam prosseguir até a obtenção de um consenso nos resultados (Yarbro *et al.*, 1999).

Tabela 1 – Fatores prognósticos ou preditivos para o câncer de mama, segundo recomendações da conferência de 1999 do Colégio Americano de Patologistas

Categoria 1 fatores prognósticos ou preditivos já comprovados (múltiplas evidências na literatura)	Categoria 2 fatores promissores como prognósticos ou preditivos (algumas evidências na literatura)	Categoria 3 fatores que ainda não foram suficientemente estudados para demonstrar valor prognóstico ou preditivo
Estágio TNM	Marcad. prolif. celular (MIB-1)*	ploidia do DNA
Tipo histológico	<i>c-erbB-2</i> (HER2/neu)	angiogênese tumoral
Grau histológico	p53	EGFR
Contagem de mitoses	Invasão vascular ou linfática	Transf. fator alfa de cresci/o**
Receptores hormonais	—	bcl2, PS2 e catepsina-D

* marcadores de proliferação celular; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; ** transformador do fator alfa de crescimento

3. Sobrevida de pacientes com câncer de mama

Johnstone e cols. (2000) analisaram dados históricos de sobrevida de pacientes com câncer de mama não tratadas em dois grupos: no primeiro foram estudadas 250

pacientes acompanhadas por 12 anos ou até o óbito; no outro, foram estudados os dados de 1.022 pacientes obtidos de vários trabalhos da literatura médica. O tempo médio de sobrevida das 250 pacientes seguidas por 12 anos ou até o óbito foi de 2,7 anos e o do segundo grupo foi de 2,3 anos. As taxas de sobrevida atuariais de 5 e 10 anos para as pacientes do primeiro grupo foram de 18,4 e 3,6%, respectivamente. Para as pacientes do segundo grupo, as taxas foram de 19,8 e 3,7%, respectivamente. Com estes dados, os autores concluíram que o câncer de mama, mesmo sem ser tratado, em alguns casos, pode apresentar uma longa sobrevida.

A literatura médica é rica em trabalhos norte-americanos e europeus que estudam a sobrevida de pacientes com câncer de mama e os fatores prognósticos relacionados a esta neoplasia. Nos países desenvolvidos as pacientes apresentam, em geral, tumores em estágios clínicos iniciais, quase sempre detectados em programas de rastreamento através de mamografias e, como consequência, têm uma sobrevida longa (Jemal *et al.*, 2004).

Apesar da sobrevida de pacientes com câncer de mama e linfonodos axilares negativos variar amplamente nas séries reportadas, possivelmente influenciada pela terapia sistêmica adjuvante (Abner *et al.*, 1998), os trabalhos relatam sobrevidas em 5 anos bastante elevadas, variando de 85 a 99% (Carter *et al.*, 1989; Camp *et al.*, 2000; Moorman *et al.*, 2001; Weir *et al.*, 2002; Jemal *et al.*, 2004).

Haffty e cols. (1998), estudando 953 pacientes (estágios clínicos I e II) divididas em dois grupos (205 pacientes com tumores detectados por mamografia *versus* 748 pacientes com tumores descobertos clinicamente, como massa palpável), registraram uma sobrevida de 10 anos de 82% para o primeiro grupo e de 68% para o segundo. Segundo Abner e cols. (1998), a sobrevida livre de doença em 10 anos varia de 91% para tumores entre 0,1 e 1cm a 77% para tumores $\geq 1,1$ cm. De acordo com os estudos de Fitzgibbons e cols. (2000) e de Hammond e cols. (2000), a sobrevida livre de doença em 10 anos é de cerca de 90% para pacientes com linfonodos axilares negativos e tumores menores de 1,0 cm. Mirza e cols (2002) descreveram uma taxa de sobrevida livre de doença em 10 anos de 88% para pacientes com linfonodos axilares negativos e tumores muito pequenos (<1 cm); 75% destas pacientes não mostraram evidências de doença por 30 anos; para pacientes com linfonodos axilares negativos e tumores maiores, a taxa de sobrevida relativa de 5 anos foi de cerca de 85% (variando de 82,2% a 92,3%).

No estudo de Tabár e cols. (1999), a sobrevida de 16 anos para pacientes com tumores T1 foi menor para o grupo diagnosticado clinicamente do que para o grupo diagnosticado através da mamografia (T1a – 88% vs. 95,5%; T1b – 84,9% vs. 89,2%; T1c – 69,2% vs. 80,7%, respectivamente). A taxa de sobrevida geral de 15 anos foi igual ou maior que 87%, independentemente do grau de malignidade.

A realidade brasileira e da maioria dos países latino-americanos, porém, é bem diferente da norte-americana ou europeia. No momento do diagnóstico, as pacientes, geralmente, apresentam, tumores de maior diâmetro e em estágios clínicos mais avançados, tornando difícil a comparação entre os dados disponíveis na literatura americana e europeia com os da América Latina, que é ainda relativamente escassa neste aspecto.

No Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer, no período de 1992 a 1998, em média, 31% das pacientes com câncer de mama foram diagnosticadas em estágio clínico III e 14%, em estágio IV (30% não tinham esta informação) (Pereira, 2001; Registro Hospitalar de Câncer, Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer, dados não publicados). No Hospital do Câncer III, Instituto Nacional de Câncer, no período de 1995 a 2002, em média, 31% das pacientes com câncer de mama foram diagnosticadas em estágio clínico III e 12%, em estágios IV (11% não tinham esta informação) (Registro Hospitalar de Câncer, Hospital do Câncer III, Instituto Nacional de Câncer, dados não publicados).

Em Belém, no Hospital Offir Loyola, no período de 1991 a 1998, os estadiamentos III e IV representaram, em média, 18 e 20%, respectivamente, sendo que em 21% não existia esta informação (Pereira, 2001).

Pereira (2001), estudando 350 pacientes de uma coorte hospitalar (Belém) com câncer de mama, diagnosticadas no período de 1993 a 1995, encontrou sobrevida geral em 5 anos de 80% para pacientes sem comprometimento de linfonodos axilares e de 61% para todo o grupo.

No Instituto Oncológico Luis Razetti, Venezuela, no período de 1988 a 1992, Godoy e cols. (2000), constataram que 35% das pacientes com câncer de mama foram diagnosticadas em estágio clínico III. Registraram ainda sobrevidas geral e livre de doença em 5 anos de 67% e 51%, respectivamente..

Estudando 145 pacientes com câncer de mama em estágios clínicos I e II, no período de 1985 a 1989, Miguel e cols. (Cuba, 1998), encontraram uma sobrevida geral

de 5 anos de 95,4% e de 12 anos de 76%. Para as pacientes com linfonodos axilares negativo a sobrevida geral de 5 anos foi de 96% e a de 12 anos de 76%.

Na tabela 2 são apresentados alguns dados de sobrevida de pacientes com câncer de mama, de alguns trabalhos da literatura brasileira e latino-americana, considerados relevantes.

Nessa tabela pode-se observar que a sobrevida geral de 5 anos variou de 36% para pacientes em estágio clínico III, no estudo de Armengol e cols. (1981) a 98% para pacientes em estágios clínicos I e II, no estudo de Bruno e cols. (1987). A sobrevida geral de 10 anos variou de 20% no estudo de Biasutti e cols. (1986) a 82% no estudo de Bruno e cols. (1987). Nos trabalhos apresentados na tabela 2, a maior sobrevida geral estudada foi de 12 anos, em apenas um dos artigos, e esta foi de 90% para T1 e de 78% para T2 (Arraztoa e col., 1990). A sobrevida livre de doença de 5 anos variou de 55% (Faria *et al.*, 1986) a 91% (Pasztermak *et al.*, 1994). Um dos estudos trabalhou com sobrevida livre de doença de 10 anos e esta foi de 59%. A sobrevida livre de metástases em 5 anos variou de 26% (Freitas *et al.*, 1997) a 89% (Pasztermak *et al.*, 1994).

Tabela 2 – Dados de sobrevida retirados da literatura Sul-americana

Autor, ano da publicação; País; Período; N° de pacientes	Tratamento	Seguimento: sobrevida média e/ou mediana e/ou tempo total	Sobrevida geral (SG)	Sobrevida livre de doença (SLD) e/ou % de recidiva local	Sobrevida livre de metastases (SLM) e/ou % de metastases
Alonso e cols., 1997; Argentina; 94 pac; EC I-II	Cir. conservadora	5 anos (total)	94% SG em 5 anos p/ EC I e 76% p/ EC II	8,5% recidiva em 5 anos	
Armengol e cols., 1981; Argentina; 1967 a 1977; 113 pacientes	Cir. radical	5 anos (total)	SG em 5 anos: 92% p/ ECI; 70% p/ ECII; 36% p/ ECIII		
Arraztoa e cols., 1990; Chile; 127 pacientes N0 M0 (59 T1; 68 T2)	Cir. conservadora s/ esvaziamento axilar + Rxt	54 meses T1; 61 meses T2 (med.); 144 meses (total)	90% SG em 12 anos p/ T1; 78% SG em 12 anos p/ T2	5% recidiva p/ T1; 6% recidiva p/T2 em 12 anos	6,6% metastases p/ T1; 24% metastases p/ T2 em 12 anos
Biasutti e cols., 1986; Argentina; 100 pacientes			43% SG em 5 anos; 20% mais de 10 anos de SG	30% recidiva em 5 anos	
Bruno e cols., 1987; Argentina; 194 pac; EC I-II	Cir. conservadora parcial + Rxt	10 anos (total)	98% SG em 5 anos e 82% em 10 anos	2,6% recidiva em 5 anos	7,7% metastases em 5 anos
Cassanello e cols., 1988; Argentina; 138 pac; T1-T3	Cir. conservadora parcial + Rxt	2 a 66 meses	78% de SG em 6 anos	2,8% recidiva em 6 anos	13,8% metastases em 6 anos
Celis e Pagés, 1999; Venezuela; 1981 a 1987; 102 pac. EC I e II	Cir conservadora	51 meses (média); 15 anos (total)	83% SG em 5 anos e 70% em 10 anos	10% recidiva em 5 anos	18% metastases em 5 anos

Eljaiek e cols., 1990; 7Cuba; 79 pacientes			42% SG < 5 anos; 56% > 5 anos		
Faria e cols., 1986; Brasil; 148 pacientes	Cir. conservadora + Rxt	3 a 87 meses 28 meses (mediana)	77% SG em 5 anos	55% SLD em 5 anos; 8% recidiva	9% metástases em 5 anos
Faria e cols., 1987; Brasil; 99 pacientes EC II	Cir. conservadora		71% SG em 5 anos	6% recidiva	
Faria e Amalfi, 1993; Brasil; 1977 a 1984; 148 pacientes (20% EC I; 60% EC II; 13% EC III)	Cir. conservadora + Rxt c/ ou s/ Qt adjuvante	88 meses (mediana)	66% SG em 8 anos (87% p/EC I; 68% p/ EC II e 23% p/EC III)	13,5% recidiva	
Freitas e cols., 1997; Brasil; 71 pacientes estágio III	Qt pré-cirúrgica + cir. radical + Qt	24 meses (mediana); 1 a 93 meses	52% SG em 5 anos	60% SLD em 5 anos	26% SLM em 5 anos
Guerrera e cols., 1994; Cuba; 1973 a 1979; 97 pacientes T1 e T2	Cir. conservadora radical + Rxt	5 anos	78% a 83% SG em 5 anos	73 a 74% SLD em 5 anos	
Mayoria e Pala, 1991; Perú; 46 pacientes EC II			76% SG em 5 anos; 73% SG em 9 anos	10,8% recidiva em 5 anos	32,6% metástases em 5 anos
Munõz e cols., 1994; Venezuela; 1980 a 1991; 135 pacientes c/ tumores < 4cm (T1 e T2)			71,5% SG em 10 anos: 72,2% T1 e 64,7% T2; 79,5% SG em 10 anos p/ axila negativa		24,2% metástases em 10 anos

Noblia e cols., 1994; Argentina; 81 pacientes c/ LFN negativos	Cir. conservadora + Rxt	5 anos	90% SG em 5 anos	14% recidiva em 5 anos	8,6% metástases em 5 anos
Pacheco e cols., 1994; Chile; 1980 a 1990; 411 pacientes; EC I e II	Cirurgia	62,4 meses (média)	80% de SG em 6 anos: 94% para EC I e 76% para EC II	79,9% de SLD em 6 anos: 90% para EC I e 76% para EC II	
Pasztermak e cols., 1994; Brasil; 1983 a 1991; 140 pacientes	Cir. conservadora	5 anos (total)	93% SG em 5 anos	91% SLD em 5 anos	89% SLM em 5 anos
Rebón, 1994; Argentina; 1975 a 1993; 236 pacientes c/ 70 anos ou +	Cir e/ou Rxt e/ou Qt e/ou Hormonioterapia	5 anos (total)	57% SG em 5 anos; 81% SG em 5 anos, específica p/ o câncer		
Sánchez e Larraondo, 1996; Perú; 40 pacientes T1 e T2	Cir. conservadora + Rxt	5 anos (total)	97,5% SG em 5 anos		
Silva e cols., 2002; Brasil; 61 pacientes, LFN negativos	Cir + Rxt	36 meses (total)	73 a 94% SG em 36 meses		
Soler e cols., 1997; Venezuela; 138 pacientes	Cir. conservadora + Rxt		85% SG em 5 anos e 74% em 10 anos	SLD: 66% em 5 anos; 59% em 10 anos; 16,7% recidiva	22,5% metástases em 5 anos

Souhami e cols., 1985; Brasil; 1973 a 1983; 59 pacientes (13 T1, 34 T2, 3 T3, 9 desc.)	Cir. conservadora + Rxt		78% SG em 5 anos	64% SLD em 5 anos; 7% recidiva	20% metástases em 5 anos
Teixeira e cols., 1997; Venezuela; 62 pacientes c/ LFN negativos	Cir. Rtx hormonioterapia	8 anos		55% SLD em 8 anos	
Trujillo e cols., 1993; México; 1982 a 1990; 48 pacientes T1-T2 N0 M0	Cir. conservadora + Rxt (c/ ou s/ Qt)	42,6 meses (média); 1 a 98 meses	95,8% SG total; 93 SG em 8 anos	84% SLD em 8 anos	
Trujillo, 1997; México; 63 pacientes EC I e II	Cir. conservadora + Rxt + Qt	10 anos (total)	87,5% SG em 5 anos e 81,3% em 10 anos	4,7% recidiva em 5 anos	
Valle e cols., 1986; Brasil; 89 pacientes	Cir. c/ ou s/ Qt	30 meses (total)	100% SG em 30 meses p/ axila negativa; 82% em 30 meses p/ axila positiva		
Vita e cols., 1987; Argentina; 81 pacientes EC I e II	Cir. conservadora + Rxt	12 anos (total)	76% SG em 6 anos	62% SLD em 6 anos; 3,6 recidiva	4,8 metástases em 6 anos

SG – sobrevida geral; SLD – sobrevida livre de doença; SLM – sobrevida livre de metástases; EC – estágio clínico; cir. – cirurgia; Rxt – radioterapia; Qt – quimioterapia; pac. – pacientes; c/ – com; s/ – sem; p/ – para; med. – mediana; desc. – desconhecidos; LFN – linfonodo(s) axilar(es)

II. JUSTIFICATIVA

Partindo da constatação de que o câncer de mama é um grande problema de saúde pública no Brasil e de que a literatura médica brasileira e sul-americana é carente em trabalhos que tratem da sobrevida de pacientes com esta doença, a proposta deste estudo é acrescentar à literatura médica nacional novos dados relacionados à sobrevida de cinco anos e a alguns fatores prognósticos desta neoplasia. Esses dados foram adquiridos em uma amostra hospitalar de pacientes do sexo feminino com carcinoma ductal infiltrante de mama, sem metástases para linfonodos axilares, matriculadas e tratadas no Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer no período de 1992 a 1996.

A análise da situação de saúde é fundamental para as diversas esferas dos órgãos governamentais ligados à saúde na medida em que fornece evidências relevantes para a elucidação de pontos essenciais sobre o assunto. Os dados fornecidos por este trabalho poderão dar subsídios para a definição de políticas de saúde mais completas, tanto hospitalares como nacionais, prioritariamente voltadas para o diagnóstico e tratamento precoces, e, também, abordagens terapêuticas mais adequadas em pacientes com câncer de mama sem metástases para linfonodos axilares.

III – OBJETIVOS

1. Objetivo geral

Determinar as características de sobrevida de cinco anos em uma amostra hospitalar de mulheres com carcinoma ductal infiltrante de mama sem metástases para linfonodos axilares

2. Objetivos específicos

Determinar a curva de sobrevida geral de cinco anos de uma amostra hospitalar de mulheres com carcinoma ductal infiltrante de mama sem metástases para linfonodos axilares

Determinar as curvas de sobrevida de cinco anos das pacientes, segundo variáveis selecionadas, relacionadas às características das pacientes e às características dos tumores, pelo método de Kaplan Méier e teste *log-rank*.

Identificar através do modelo de riscos proporcionais de Cox, os preditores da sobrevida das pacientes.

IV - METODOLOGIA E FONTES DE DADOS

1. Obtenção dos Dados

1.1. Construção do banco de dados a partir dos dados do Registro Hospitalar de Câncer

A partir do banco de dados do Registro Hospitalar de Câncer, constituído por todos os pacientes matriculados no Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer, no município do Rio de Janeiro, foram selecionados todos aqueles que apresentaram câncer de mama diagnosticados no período entre 1º de janeiro de 1992 e 31 de dezembro de 1996 (casos incidentes). O banco original do Registro continha 3.424 pacientes com câncer de mama. Foram excluídos os pacientes do sexo masculino e os que não receberam tratamento e/ou não foram submetidos a nenhum procedimento no hospital, restando, então, 1.752 pacientes.

O Serviço de Arquivo Médico forneceu os prontuários das pacientes para revisão, mas 69 não foram localizados (4%). Na revisão dos prontuários, 57 casos foram eliminados, pois não se tratavam de tumores incidentes e sim de segundo tumor primário, recidiva tumoral e/ou metástase.

Das 1.626 pacientes restantes, 590 apresentavam metástases para linfonodos axilares e em 471 os linfonodos axilares eram negativos. Em 565 pacientes esta informação não pôde ser avaliada, pois as pacientes não foram submetidas à intervenção cirúrgica na axila.

Para fins deste estudo foram selecionadas, inicialmente, as 471 pacientes sem metástases para linfonodos axilares. Nos anexos 1 e 2 constam as aprovações do projeto de pesquisa pela Comissão Científica de Estudos Clínicos e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer, respectivamente.

Todas as lâminas contendo os cortes histológicos dos tumores e dos linfonodos dessas 471 pacientes (biópsias e/ou peças cirúrgicas) foram revisadas pela pesquisadora com o objetivo de reclassificar os tumores e reexaminar os linfonodos axilares em busca de metástases. Cinco casos foram eliminados: 2 por apresentarem metástases para os linfonodos axilares, que não foram vistas no momento do diagnóstico e 3 por se tratarem de lesões benignas, restando, portanto, 466 pacientes da coorte de câncer de mama sem comprometimento de linfonodos axilares no momento do diagnóstico.

Somente os tumores reclassificados como carcinoma ductal infiltrante (376 tumores, isto é, 81%) foram selecionados para este estudo, pois além de ser o tipo histológico mais freqüente de adenocarcinoma de mama (Horst *et al.*, 1994; Elston & Ellis, 1996) é também o de pior prognóstico (Pereira *et al.*, 1995; Pinder *et al.*, 1995a; Elston & Ellis, 1996). As demais neoplasias malignas encontradas não foram incluídas no estudo.

Foram selecionadas as lâminas que melhor representavam os tumores e os respectivos blocos de parafina foram retirados dos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer para a confecção das lâminas de imuno-histoquímica. Vinte e oito casos (7,4%) não puderam ser aproveitados, pois os blocos de parafina não foram encontrados, não apresentavam boas condições técnicas ou não continham tumor (biopsia pré-cirúrgica realizada em outro hospital). Por isso, este trabalho incluiu o estudo de sobrevivência de 348 pacientes (Quadro 1).

Quadro 1: Construção do banco de dados para este estudo

Janeiro de 1992 a dezembro de 1996	→	3.424 casos
Casos excluídos:		
Sexo masculino e sem tratamento*		1672
Prontuários não localizados#		69
Tumores não incidentes*		57
Sem exame de conteúdo axilar*		565
Axila positiva*		590
Após revisão histopatológica*		95
Blocos não encontrados ou sem condições técnicas #		28
Permaneceram no estudo	→	348 casos
* critérios de exclusão; # perdas		

1.2. Variáveis obtidas das fichas de coleta de dados do Registro Hospitalar de Câncer

No anexo 3 pode-se observar a ficha de coleta de dados, utilizada rotineiramente pelo Registro Hospitalar de Câncer no período de 1992 a 1996. Na tabela 3 estão colocadas as variáveis (e estratificações) retiradas dessas fichas de coleta do Registro utilizadas neste estudo.

As informações sobre a idade foram coletadas de forma contínua e agrupadas em intervalos de classe a partir dos 40 anos, resultando assim em estratos para análise, com pontos de corte em 40, 50 e 60 anos (Tabela 3).

A cor da pele foi coletada em 4 categorias: branca, preta, parda ou morena e outras. Para esta análise as pacientes foram agrupadas em brancas e não brancas (preta, parda ou morena e outras) (Tabela 3).

As informações sobre o estado civil foram coletadas em três grupos: casada ou união livre, solteira e viúva. Porém, para a análise dos dados, as pacientes foram agrupadas em apenas dois estratos: casadas ou união livre em um dos estratos e, solteiras e viúvas, no outro (Tabela 3).

O grau de instrução obedeceu à classificação de cinco categorias: analfabeto, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau completo e nível superior. Para a análise, as pacientes analfabetas ou com 1º grau completo ou incompleto, foram agrupadas em um único estrato. No outro estrato foram incluídas as pacientes com 2º grau completo e nível superior. Para esta estratificação, estabeleceu-se que os níveis de esclarecimento pessoal de cada um dos componentes dos estratos resultantes, fossem semelhantes (Tabela 3).

Quanto ao local de residência das pacientes, foram considerados dois grupos: pacientes residentes no estado do Rio de Janeiro e em outros estados (Tabela 3).

A data do primeiro diagnóstico histopatológico de câncer foi considerada como o início do seguimento ou tempo zero (Tabela 3).

Várias modalidades de tratamento recebido pelas pacientes puderam ser obtidas na ficha de coleta do Registro Hospitalar de Câncer. Para as análises, foram utilizadas quatro diferentes estratificações desta variável:

- tratamento recebido (1): (a) cirurgia com ou sem hormonioterapia; (b) cirurgia + radioterapia com ou sem hormonioterapia; (c) cirurgia + quimioterapia com ou sem hormonioterapia; (d) cirurgia + radioterapia + quimioterapia com ou sem hormonioterapia; (e) quimioterapia pré-cirúrgica com ou sem hormonioterapia.

- tratamento recebido (2): (a) cirurgia com ou sem hormonioterapia; (b + c + d) cirurgia com tratamento suplementar (radioterapia e/ou quimioterapia) com ou sem hormonioterapia; (e) quimioterapia pré-cirúrgica com ou sem hormonioterapia;

- tratamento recebido (3): (a + b + c + d) cirurgia com ou sem tratamento suplementar (radioterapia e/ou quimioterapia) com ou sem hormonioterapia; (e) quimioterapia pré-cirúrgica com ou sem hormonioterapia;

- tratamento recebido (4): (a + c) cirurgia com ou sem quimioterapia e com ou sem - hormonioterapia; (b) cirurgia + radioterapia com ou sem hormonioterapia; (d) cirurgia + radioterapia + quimioterapia com ou sem hormonioterapia; (e) quimioterapia pré-cirúrgica com ou sem hormonioterapia (Tabela 3).

Uma vez que existiam informações não existentes para diversas variáveis, estas foram consideradas como valores desconhecidos durante toda a análise.

1.3. Variáveis obtidas dos prontuários médicos

No anexo 4 apresenta-se a ficha de coleta dos dados dos prontuários médicos. Nos anexos 5, 6 e 7 podem ser observadas todas as etapas dessa coleta de dados, que foi realizada por uma pessoa especialmente treinada pela pesquisadora.

Na tabela 4 podem ser observadas as variáveis coletadas dos prontuários médicos e as estratificações utilizadas no estudo.

As informações sobre a idade da menarca foram coletadas de forma contínua e, para a análise, foram aglutinadas em dois grupos. No grupo considerado o grupo de pacientes com menarca precoce, foram incluídas as pacientes com idade da menarca igual ou inferior a 10 anos. No outro grupo foram agrupadas as demais pacientes, isto é, aquelas com idade da menarca superior a 10 anos (Tabela 4).

As informações sobre a idade da menopausa também foram coletadas de forma contínua para as pacientes na pós-menopausa (grupo de pacientes na pós-menopausa). O outro grupo foi constituído de pacientes na pré-menopausa (Tabela 4).

As informações sobre os números de gestações, partos e abortos também foram coletadas de forma contínua. Para as análises foram utilizadas duas diferentes categorizações, cada uma delas constituída por dois grupos. Numa categoria, o primeiro grupo para cada uma das variáveis foi constituído por pacientes nuligestas, nulíparas e sem história de abortamentos; do segundo grupo constavam as outras pacientes com história de um(a) ou mais gestações, partos ou abortos. Baseados no valor da mediana do número de gestações (3), na média do número de partos (2,9) e nas taxas de

fecundidade total no Brasil (2,33 filhos) e no Sudeste (2,10 filhos) (IBGE, 1998), foi utilizado o ponto de corte de 3 (≤ 3 *versus* > 3) para a outra categoria de número de gestações, partos ou abortos (Tabela 4).

Também, de forma contínua, foram coletadas as informações sobre a idade do primeiro parto, porém, para a análise dos dados, as pacientes foram agrupadas em dois estratos. Em um deles, foram aglutinadas as pacientes que tiveram o primeiro parto com 30 anos ou mais. No outro grupo, apenas as pacientes com idade do parto antes dos 30 anos. (Tabela 4).

A história de amamentação foi utilizada da mesma forma que foi coletada (sim *versus* não) (Tabela 4).

As informações sobre o tamanho do tumor (medida em centímetros do maior diâmetro do tumor, fornecida pelo patologista durante o exame macroscópico da peça cirúrgica – Osborne, 1990; Elston & Ellis, 1996; Rodrigues *et al.*, 2001) também foram coletadas de forma contínua e, posteriormente, agrupadas em estratos com intervalos de um centímetro, até cinco centímetros. As pacientes submetidas à quimioterapia pré-cirúrgica constituíram um grupo à parte, pois tinham em sua maioria, antes da cirurgia, tumores clinicamente de grande dimensões e inoperáveis (a quimioterapia pré-cirúrgica provoca diminuição dos tumores, tornando-os operáveis e, como consequência, suas medidas não correspondem à realidade).

Para as análises foram utilizados vários pontos de corte no tamanho do tumor: $\leq 1\text{cm}$ *versus* $> 1\text{cm}$ *versus* quimioterapia pré-cirúrgica; $\leq 2\text{cm}$ *versus* $> 2\text{cm}$ *versus* quimioterapia pré-cirúrgica; $\leq 3\text{cm}$ *versus* $> 3\text{cm}$ *versus* quimioterapia pré-cirúrgica; $\leq 4\text{cm}$ *versus* $> 4\text{cm}$ *versus* quimioterapia pré-cirúrgica; $\leq 5\text{cm}$ *versus* $> 5\text{cm}$ *versus* quimioterapia pré-cirúrgica. Utilizou-se, ainda, outros pontos de corte, com as categorias do TNM: $\leq 2\text{cm}$ (T1) *versus* 2,1 a 5cm (T2) *versus* $> 5\text{cm}$ (T3) *versus* quimioterapia pré-cirúrgica (Tabela 4).

O estado da paciente ao final do seguimento de cinco anos ou 60 meses foi categorizado em dois estratos: em um deles se agrupou as pacientes que foram ao óbito (foram consideradas como EVENTO ou FALHA na análise de sobrevida); no outro grupo foram incluídas as pacientes vivas aos 60 meses ou com perda de seguimento (consideradas como CENSURAS) (Tabela 4).

O tempo de seguimento em meses (variável contínua) foi definido, no máximo, em 60 meses, e calculado a partir do tempo zero, isto é, da data do diagnóstico

histopatológico (início do seguimento) até a data da última informação sobre a paciente (óbito ou censura) (Tabela 4).

As informações sobre o seguimento das pacientes foram obtidas através dos prontuários médicos, do cruzamento com o banco de dados de mortalidade (Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM – da Secretaria de Estado de Saúde do Estado do Rio de Janeiro) e da busca ativa, através de telefonemas, cartas e telegramas (Anexos 6 e 7).

Neste grupo de variáveis também houve informações ignoradas e foram consideradas como valores desconhecidos durante toda a análise.

1.4. Variáveis anátomo-patológicas e de imuno-histoquímica

Na tabela 5 podem ser observadas todas as variáveis anátomo-patológicas e de imuno-histoquímica (e as estratificações utilizadas) provenientes dos laudos anátomo-patológicos e dos estudos histopatológico e de imuno-histoquímica realizados pela pesquisadora. No anexo 8 é mostrada a ficha de coleta desses dados.

Os tipos de peças cirúrgicas recebidas pelo Serviço de Anatomia Patológica eram provenientes de quadrantectomias, segmentectomias, centralectomias, mastectomias simples, mastectomias à Patey, mastectomias à Madden ou mastectomias radicais. Para a análise, esta variável foi estratificada em dois grupos: peças cirúrgicas provenientes de cirurgias parciais (quadrantectomias, segmentectomias e centralectomias) e peças cirúrgicas provenientes de cirurgias radicais (mastectomias simples, à Patey, à Madden ou radicais) (Tabela 5).

A mama comprometida pelo tumor, direita ou esquerda, foi incluída na análise, não sendo considerados os tumores bilaterais. (Tabela 5).

A presença de multicentricidade e/ou multifocalidade foi definida como mama contendo dois ou mais focos tumorais independentes e separados por pelo menos 1cm de mama normal (Alvarenga, 1999). Na ausência de multicentricidade e/ou multifocalidade o tumor foi considerado único (Tabela 5).

O comprometimento microscópico ou não da pele da mama doente também foi considerado para a análise (Tabela 5).

A ocorrência de limites cirúrgicos livres foi definida como a ausência de comprometimento tumoral das margens das peças cirúrgicas ao exame microscópico, independente da distância entre o limite e o tumor. As pacientes cujas peças cirúrgicas

mostravam limites cirúrgicos comprometidos pela neoplasia, formavam o outro estrato (Tabela 5).

Todos os carcinomas ductais infiltrantes deste estudo foram (re)graduados pela pesquisadora, utilizando a classificação histopatológica proposta por Bloom e Richardson em 1957 e posteriormente modificada por Elston e Ellis em 1991 (Bloom & Richardson, 1957, Elston & Ellis, 1991, Eisenberg, 1998).

Para a análise, foi utilizado tanto o grau histológico quanto os seus componentes separadamente: formação tubular, pleomorfismo nuclear e número de mitoses.

Os três componentes morfológicos do grau histológico foram divididos em três categorias, cada uma com um escore numérico de 1 a 3. Formação tubular presente em mais de 75% do tumor (1 ponto), presente em 10 a 74% do tumor (2 pontos) e, presente em menos de 10% do tumor (3 pontos). Pleomorfismo nuclear leve (1 ponto), moderado (2 pontos) e intenso (3 pontos). Número de mitoses (avaliado na periferia do tumor) de zero a 9 mitoses por 10 campos de grande aumento (1 ponto), de 10 a 19 mitoses por 10 campos de grande aumento (2 pontos) e, 20 ou mais mitoses por 10 campos de grande aumento (3 pontos). O grau histológico foi o resultado do somatório dos pontos acima mencionados: grau 1 ou bem diferenciado quando o somatório foi de 3, 4 ou 5 pontos; grau 2 ou moderadamente diferenciado, somatório de 6 ou 7 pontos e, grau 3 ou pouco diferenciado, somatório de 8 ou 9 pontos (Elston & Ellis, 1991) (Tabela 5).

A presença de células tumorais no interior de vasos sangüíneos e/ou linfáticos foi definida como invasão vascular e/ou linfática. A sua ausência constituiu outro grupo (Tabela 5).

O número total de linfonodos axilares removidos / examinados foi coletado de forma contínua, mas, para a análise, esta variável foi estratificada em dois grupos, utilizando-se o valor da mediana (18 linfonodos) como ponto de corte: ≤ 18 linfonodos *versus* > 18 linfonodos (Mersin *et al.*, 2003): (Tabela 5).

Para a confecção das lâminas de imuno-histoquímica, dos blocos de parafina foram obtidos cortes de 3 a 4 μm e colocados em lâminas (7 lâminas por bloco) com adesivo (poly-d-lysine, Sigma). Após a desparafinização (em xilol) e reidratação (em etanóis com concentrações decrescentes até água corrente e água destilada), procedeu-se a recuperação antigênica, que foi obtida através de calor úmido (para os receptores hormonais utilizou-se panela de pressão em tampão citrato 10mM, pH 6 e, para os demais marcadores, *steamer* – panela de cozimento a vapor). O bloqueio da peroxidase endógena foi alcançado lavando-se as lâminas com solução de peróxido de hidrogênio

(H₂O₂) a 3%. O método de detecção utilizado foi a reação do complexo peroxidase-anti-peroxidase (PAP), (*kit* LSAB+, Dako), de acordo com o princípio proposto por Sternberger e cols. (1970) e adaptado por Santos e cols. (1999), que é altamente sensível e específico. As lâminas foram imunocoradas com anticorpos específicos (conforme especificações a seguir) e anticorpos secundários e, posteriormente, lavadas em tampão TBS (*tris buffer solution*). Para a revelação utilizou-se DAB (diaminobenzidina 60 mg%). Controles positivos e negativos de todos os marcadores foram incluídos em todas as reações. As lâminas foram contracoradas com hematoxilina de Harris e, finalmente, montadas em lâmina.

Os anticorpos específicos utilizados, clones, diluição e respectivos fabricantes, foram colocados ao lado de cada um dos marcadores:

- Receptor de estrogênio: anticorpo monoclonal anti-estrogênio; clone 1D5; 1/400; Dako;
- Receptor de progesterona: anticorpo monoclonal anti-progesterona; clone PGR2; 1/300; Novocastra;
- *c-erbB-2*: anticorpo policlonal - oncoproteína anti-*cerbB-2*; 1/1.600; Dako;
- MIB-1/Ki-67: anticorpo monoclonal anti-Ki-67; clone MIB-1; 1/200; Dako;
- p53: anticorpo monoclonal anti-p53; clone DO-7; 1/200; Dako.

As variáveis de imuno-histoquímica foram analisadas, sempre, em duas categorias: reações positivas *versus* reações negativas (Tabela 5). A avaliação dos resultados foi realizada conforme as especificações abaixo:

- para os receptores de estrogênio e progesterona aceitou-se como positivas as reações nos tecidos em que havia pelo menos 10% de núcleos corados; as reações negativas apresentavam menos de 10% de células com núcleos corados ou ausência de coloração (Rodrigues *et al.*, 2001);

- para o oncogene *cerbB-2* foi utilizado o sistema de escores aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) americano para o HercepTest® com três valores de escores: 0 ou 1+ = negativo; 2+ e 3+ positivo (Jacobs *et al.*, 1999; Sapino *et al.*, 2003). Foi considerada apenas coloração de membrana. A imunorreatividade foi definida como positiva (2+ ou 3+) quando mais de 10% das células tumorais mostravam coloração fraca, moderada ou intensa e completa da membrana. Na ausência de coloração da membrana ou quando era incompleta ou, ainda, quando estava presente em menos de 10% das células tumorais, a reação foi considerada negativa (0/1+);

- a avaliação da positividade do MIB-1 foi feita por estimativa (avaliação visual) e o ponto de corte de 25% foi utilizado para classificar os tumores em dois estratos: baixo índice de proliferação quando 25% ou menos dos núcleos coraram (reação considerada negativa) e alto índice proliferativo quando mais de 25% dos núcleos coraram (reação positiva) (Mello & Alves, 1999; Spyrtos *et al.*, 2002);

- para o p53 utilizou-se o ponto de corte de 10%: a reação foi considerada positiva quando 10% ou mais das células apresentaram núcleos corados; a reação foi considerada negativa quando menos de 10% das células apresentaram núcleos corados ou quando a coloração estava ausente (Barbareschi em 1996; Shimizu *et al.*, 2000).

Os valores eram conhecidos em todas as variáveis anátomo-patológicas e de imuno-histoquímica.

1.5. Formação do banco de dados

Todas as informações obtidas a partir dos prontuários médicos, dos laudos anátomo-patológicos e dos estudos histopatológico e de imuno-histoquímica foram anexados aos dados já existentes no banco do Registro Hospitalar de Câncer. Estes dados foram conferidos e digitados em computador, através do aplicativo EPI-INFO, versão 6.04.

1.6. Resumo dos critérios de inclusão no estudo:

1) Pacientes do sexo feminino matriculadas no Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer;

2) Pacientes constantes do Registro Hospitalar de Câncer com câncer de mama;

3) Prontuários localizados pelo Serviço de Arquivo Médico (69 prontuários não foram localizados, totalizando 7,2% de perdas);

4) Primeiro diagnóstico histológico de câncer de mama realizado entre 1º de janeiro de 1992 e 31 de dezembro de 1996 (casos incidentes). A data do primeiro diagnóstico histopatológico foi considerada como o tempo zero (T_0), isto é, o início do seguimento das pacientes;

5) Pacientes submetidas à cirurgia com esvaziamento axilar (com ou sem tratamento complementar);

6) Tumores reclassificados como carcinoma ductal infiltrante sem metástases para linfonodos axilares, após revisão histopatológica;

7) Blocos de parafina disponíveis e em boas condições técnicas para o processamento de imuno-histoquímica (28 blocos não puderam ser utilizados; o que representou 7,4% de perdas);

8) Seguimento das pacientes até no máximo 60 meses, sendo definido como censura as pacientes vivas ao final do seguimento de 60 meses ou com perda de seguimento e, como falha, a ocorrência do óbito.

2. Análise dos Dados

O poder estatístico do estudo foi de 80% e o nível de significância estatística dos testes, de 95%.

2.1. Análise univariada

Através do aplicativo EPI-INFO, versão 6.04 (*U.S. Department of Health and Human Services and Public Health Service and Centers of Disease Control - USA*), foi realizada uma análise descritiva e univariada visando determinar o padrão de distribuição das variáveis analisadas na coorte de pacientes matriculadas no Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer, com diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama sem metástases para linfonodos axilares, no período compreendido entre 1º de janeiro de 1992 e 31 de dezembro de 1996.

2.2. Análise da sobrevida

Através do aplicativo SPSS para *Windows*, versão 10.0, utilizando o método de Kaplan Meier e o teste *log-rank* (para a avaliação da significância estatística das diferenças entre as curvas de sobrevida obtidas), foram confeccionadas curvas de sobrevida geral de cinco anos e para cada uma das variáveis estudadas.

O tempo de sobrevida considerado compreendeu o intervalo entre a entrada do indivíduo no estudo (T_0 = data do diagnóstico histológico = início do seguimento) e a ocorrência do óbito (evento = falha) ou de censura (paciente vivo aos 60 meses, isto é, no término do seguimento ou paciente perdido de seguimento e, portanto, sem informação sobre a ocorrência do óbito).

2.3. Determinação de fatores prognósticos

Os fatores prognósticos foram determinados usando-se a técnica multivariada de regressão de Cox (modelo de riscos proporcionais de Cox), utilizando apenas as

variáveis que se mostraram estatisticamente significativas na análise de sobrevivência de Kaplan Meier (através do teste *log-rank*) (aplicativo SPSS para *Windows*, versão 10.0).

As estatísticas $-2 \log \text{likelihood}$ ou verossimilhança e o qui-quadrado com os respectivos p-valores são apresentadas para os modelos selecionados. Para as variáveis são apresentadas as seguintes estatísticas: B (beta), desvio padrão, estatística Wald, p-valores e exponencial de B (beta) ou razão de função de riscos ou *hazard ratio* (HR).

2.4. Determinação do coeficiente kappa na concordância do grau histológico

Através do aplicativo EPI-INFO, versão 6.04, foram calculados os coeficientes kappa na concordância da graduação histológica, que foi realizada em duas etapas: (a) 140 casos foram vistos por dois patologistas, sendo um deles a pesquisadora (casos referentes aos anos de 1995 e 1996, do estudo de Eisenberg, 1998); (b) em 186 casos a graduação histológica feita pela pesquisadora foi comparada com aquela fornecida pelos diferentes patologistas da rotina diagnóstica do Serviço de Patologia do Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer. Em 22 casos o grau histológico foi fornecido apenas pela pesquisadora.

Tabela 3 – Variáveis obtidas do banco de dados do Registro Hospitalar de Câncer e estratificações utilizadas, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis originais	Categorias	Categorias	Categorias
idade da paciente em anos completos (variável contínua)	idade agrupada 40: < 40 anos vs. ≥ 40 anos	idade agrupada 50: < 50 anos vs. ≥ 50 anos	idade agrupada 60: < 60 anos vs. ≥ 60 anos
cor da pele: branca; preta; parda ou morena; outras	branca vs. não branca		
estado civil: casada ou união livre; solteira; viúva	casada ou união livre vs. solteira + viúva		
grau de instrução: analfabeto; 1º grau incompleto; 1º grau completo; 2º grau completo; superior	até 1º grau completo vs. 2º grau completo + superior		
local da residência (estado)	Rio de Janeiro vs. outros		
data do primeiro diagnóstico histológico = início do seguimento = T₀			
tratamento recebido (1): cir* vs. cir + Rxt* vs. cir + Qt* vs. cir + Rxt + Qt* vs. Qt pré-cirúrgica*	tratamento recebido (2): cir* vs. cir + Rxt e/ou Qt* vs. Qt pré- cirúrgica*	tratamento recebido (3): cir c/ ou s/ Rxt e/ou Qt* vs. Qt pré- cirúrgica*	tratamento recebido (4): cir c/ ou s/ Qt* vs. cir + Rxt* vs. cir + Rxt + Qt* vs. Qt pré- cirúrgica*

cir: cirurgia; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; c/ ou s/: com ou sem; *com ou hormonioterapia

Tabela 4 – Variáveis obtidas dos prontuários médicos e estratificações utilizadas, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis originais	Categorias	Categorias
Idade da menarca em anos completos (variável contínua)	≤ 10 anos vs. > 10 anos	
Idade da menopausa em anos completos (variável contínua) e pré-menopausa	pré-menopausa vs. pós-menopausa	
Número de gestações (variável contínua)	nuligesta vs. ≥ 1 gestação	≤ 3 gestações vs. > 3 gestações
Número de partos (variável contínua)	nulípara vs. ≥ 1 parto	≤ 3 partos vs. > 3 partos
Número de abortos (variável contínua)	nenhum aborto vs. ≥ 1 aborto	≤ 3 abortos vs. > 3 abortos
Idade do primeiro parto (variável contínua)	< 30 anos vs. ≥ 30 anos	
Amamentação	sim vs. Não	
Tamanho do tumor: maior diâmetro em centímetros (variável contínua)	Tamanho do tumor (1) ≤ 1cm vs. > 1cm vs. Qt pré-cir#; (2) ≤ 2 cm vs. > 2 cm vs. Qt pré-cir#; (3) ≤ 3 cm vs. > 3 cm vs. Qt pré-cir#; (4) ≤ 4 cm vs. > 4 cm vs. Qt pré-cir#; (5) ≤ 5 cm vs. > 5 cm vs. Qt pré-cir#	Tamanho do tumor (TNM): ≤ 2cm vs. 2,1 a 5 cm vs. > 5 cm vs. Qt pré-cirúrgica#
Estado da paciente ao final do seguimento	evento = falha = óbito OU censura = viva aos 60 meses ou perda de seguimento	
Tempo de seguimento (variável contínua)	em meses (máximo de 60 meses)	

Qt pré-cir: quimioterapia pré-cirúrgica; # tamanho do tumor não avaliado devido à quimioterapia pré-cirúrgica

Tabela 5 - Variáveis histopatológicas e de imuno-histoquímica e estratificações utilizadas, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis originais	Categorias	Categorias
Tipos de peça cirúrgica: quadrantectomia; segmentectomia; centralectomia; mastectomia simples, mastectomia à Patey; mastectomia à Madden, mastectomia radical	cirurgia parcial (quadrantectomia + segmentectomia + centralectomia) vs. cirurgia radical (mastectomias: simples + à Patey + à Madden + radical)	
Lado: direito; esquerdo; bilateral	direito vs. esquerdo	
Multicentricidade e/ou multifocalidade	sim vs. não	
Comprometimento de pele	sim vs. não	
Limites cirúrgicos	livres vs. comprometidos	
Formação tubular: ≥ 75%; 10-74%; <10%	≥ 75% vs. 10-74% vs. <10%	
Pleomorfismo nuclear: leve; moderado; intenso	leve vs. moderado vs. intenso	
Número de mitoses: ≤ 9/hpf; 10-19/hpf; ≥ 20/hpf	≤ 9/hpf vs. de 10-19/hpf vs. ≥ 20/hpf	
Grau histológico: grau 1 (bem); grau 2 (moderado); grau 3 (pouco diferenciado)	grau 1 vs. grau 2 vs. grau 3	grau 1 + grau 2 vs. grau 3
Invasão vascular	sim vs. Não	
Nº linfonodos examinados (variável contínua)	≤ 18 vs. > 18 linfonodos	
Receptor de estrogênio	positivo vs. negativo	
Receptor de progesterona	positivo vs. negativo	
c-erbB-2	positivo vs. negativo	
MIB-1	positivo vs. negativo	
p53	positivo vs. negativo	

V – RESULTADOS

1. Análise descritiva

1.1. Características das pacientes

As características das pacientes que se apresentam como variáveis contínuas estão descritas na tabela 6, onde são apresentados os parâmetros de distribuição (média, desvio padrão, mediana, 1º e 3º quartis e amplitude) das seguintes variáveis: *idade da paciente, idade da menarca, idade da menopausa, número de gestações, número de partos, número de abortos e idade do primeiro parto*. As variáveis categóricas são mostradas nas tabelas 7.1 e 7.2.

Observa-se que entre as pacientes que compõem esta coorte predominou a faixa etária de 60 anos e mais (45%) (Tabela 7.1). A média de idade dessas pacientes foi de 57,2 anos ($\pm 13,3$) e a mediana de 58 anos (Tabelas 6).

A maioria das pacientes era de cor branca (65%) e a análise do estado civil mostrou uma distribuição equânime entre as pacientes que viviam maritalmente (49%) e aquelas que viviam sozinhas (51%). Quanto ao grau de instrução, observa-se que 76% das pacientes apresentaram escolaridade baixa (até o primeiro grau completo), enquanto apenas 24% apresentaram escolaridade equivalente ao segundo grau completo ou nível superior. Sessenta e um por cento das pacientes residiam no estado do Rio de Janeiro, enquanto 39%, em outros estados (Tabela 7.1).

Como pode ser observado na tabela 6, a idade da menarca variou de 9 a 18 anos, a média foi de 13,1 anos ($\pm 1,8$), a mediana, de 13 anos e o primeiro e terceiro quartis, de 12 e 14 anos, respectivamente. Tomando cada valor individualmente, a idade da menarca aos 9 anos foi relatada por apenas 10 pacientes (3%) e, aos 10 anos, por 14 pacientes (4%). Estas 24 pacientes (7%) tiveram menarca precoce. No outro grupo, restaram 307 pacientes (93%) (Tabela 7.2).

Das 230 pacientes (68%) na pós-menopausa, dezoito (8%) sofreram menopausa cirúrgica antes dos 40 anos. Nesse grupo, a idade da menopausa variou de 22 a 55 anos, a média foi de 47,6 anos ($\pm 6,1$) e a mediana, de 49 anos. Cento e sete pacientes (32%) formavam o grupo de pacientes na pré-menopausa (Tabelas 6 e 7.2).

Para as variáveis *número de gestações, número de partos e número de abortos*, foram utilizadas, também, outras estratificações, além das apresentadas na tabela 7.2. Trinta e oito pacientes (11%) não tiveram gestação alguma, em contraste com 304

(89%) que tiveram uma ou mais gestações. Cinquenta e três pacientes (15%) eram nulíparas contrapondo-se com 290 (85%) que tiveram um ou mais partos. Cento e oitenta e oito pacientes (55%) não tinham história de aborto, enquanto 154 (45%) tiveram um ou mais abortos.

A maioria das pacientes relatou o primeiro parto antes dos 30 anos (80%). Somente 39 pacientes (20%) tiveram o primeiro parto com 30 anos ou mais (Tabela 7.2).

Setenta e quatro por cento das pacientes tinham história de amamentação e apenas 26% não amamentaram seus bebês (Tabela 7.2)

Todas as 348 pacientes foram submetidas a tratamento cirúrgico, sendo que 78 pacientes (22%) não receberam outros tratamentos além do cirúrgico e em 59 pacientes (17%) foi associada hormonioterapia. A radioterapia pós-operatória foi realizada em 85 pacientes (24%) e, em 60 destas, foi acompanhada de hormonioterapia. A quimioterapia pós-operatória foi realizada em 47 pacientes (14%) (com ou sem hormonioterapia). A radioterapia e quimioterapia pós-operatórias combinadas, com ou sem hormonioterapia, foram realizadas em 44 pacientes (13%). Em 35 outras (10%) foi realizada quimioterapia pré-operatória (com ou sem radioterapia e/ou hormonioterapia suplementares) (Tabela 8). Na tabela 9 podem ser observadas as distribuições de frequência das quatro estratificações da variável *tratamento recebido*, utilizadas para as análises, neste estudo. Infelizmente não foi possível a estratificação das diversas modalidades de tratamento em mais dois estratos para cada modalidade, com hormonioterapia e sem hormonioterapia, pois os diferentes estratos conteriam um número muito pequeno de pacientes para a análise e, além disso, para algumas modalidades de tratamento foi impossível se obter a informação separadamente.

1.2. Características macroscópicas dos tumores e tipos de peças cirúrgicas

As características macroscópicas dos tumores são mostradas nas tabelas 6 e 10 (variáveis contínuas e categóricas, respectivamente).

O tamanho do tumor foi conhecido em 290 casos (83%). Em 35 pacientes (10%), o tamanho do tumor não pôde ser avaliado devido ao uso de quimioterapia pré-cirúrgica (nestes casos, geralmente, o tumor é muito grande e clinicamente inoperável; por isso o recurso à quimioterapia pré-cirúrgica, para provocar diminuição do tamanho do tumor e, desse modo, torná-lo operável). O tamanho do tumor variou de 1,0 a 13,0 cm, sendo a média 4,0 cm ($\pm 1,9$) e a mediana 3,5 cm (Tabela 6). Sete tumores (2%)

eram menores ou iguais a 1,0 cm, 50 (15%), menores ou iguais a 2,0 cm, 123 (37%), menores ou iguais a 3,0 cm, 184 (56%), menores ou iguais a 4,0 cm, 228 (70%), menores ou iguais a 5,0 cm. Cento e trinta e quatro tumores (41%) mediam entre 2,1 e 4,0 cm, 178 (55%), entre 2,1 e 5,0 cm e 62 (19%) mediam mais de 5,0 cm (Tabela 10).

A maioria das peças cirúrgicas recebida para exame anatomopatológico (Tabela 10) era proveniente de cirurgias radicais, isto é, mastectomias (269 peças – 77%). Destas, 78 peças (22%) eram provenientes de mastectomias simples, 189 (54%), de mastectomias à Patey e duas (1%), de mastectomias radicais. A segmentectomia e a quadrantectomia (peças provenientes de cirurgias parciais) representavam 39 e 40 peças cirúrgicas, respectivamente (23%).

A mama direita foi acometida em 47% e a esquerda, em 51%. Somente 2% (7 casos) eram bilaterais (Tabela 10).

1.3. Características microscópicas e de imuno-histoquímica dos tumores

As características microscópicas e de imuno-histoquímica dos tumores puderam ser obtidas nos 348 casos estudados e são mostradas nas tabelas 10, 11 e 12.

A multicentricidade e/ou multifocalidade estava presente em 14% dos tumores, o comprometimento de pele em 17% e o comprometimento dos limites cirúrgicos em apenas 8% (Tabela 11).

Na graduação histológica, 66 dos carcinomas ductais infiltrantes (19%) foram graduados como grau 1, 169 (49%), como grau 2 e 113 (32%), como grau 3. Quanto à formação tubular, somente 5% dos tumores apresentavam 75% ou mais de túbulos em seu arranjo arquitetural, 29% apresentavam de 10 a 74% de túbulos e 66%, menos de 10% de túbulos. Apenas 5% do total de tumores mostravam pleomorfismo nuclear leve; 63% exibiam pleomorfismo nuclear moderado e 32%, intenso. Atividade mitótica baixa (≤ 9 mitoses por 10 campos de grande aumento) foi observada em 36% dos carcinomas, enquanto que atividade mitótica moderada (de 10 a 19 mitoses por 10 campos de grande aumento) foi vista em 41% e intensa (≥ 20 mitoses por 10 campos de grande aumento), em 23% (Tabela 11).

Foram calculados os coeficientes kappa para concordância da graduação histológica em duas etapas. Em uma delas, as lâminas de 140 casos foram analisadas por dois patologistas (sendo um deles a pesquisadora) e o coeficiente kappa foi igual a 0,83, o erro padrão de kappa foi igual a 0,04 e o p-valor (unicaudal) foi $< 0,0001$ (Eisenberg, 1998).

Na outra etapa, em 186 casos, a graduação histológica feita pela pesquisadora foi comparada com a graduação histológica fornecida pelos diferentes patologistas na rotina diagnóstica do Serviço. No quadro 2, a seguir, podem ser observados os totais referentes às observações da graduação histológica em cada categoria. Os valores dispostos na diagonal equivalem àqueles onde houve concordância na graduação histológica entre os “dois” observadores. O coeficiente kappa encontrado foi de 0,73, o erro padrão de kappa de 0,06 e o p-valor (unicaudal) de < 0,0001.

Em 22 casos o grau histológico foi fornecido apenas pela pesquisadora.

Quadro 2 – Graduação histológica – totais de concordância / não concordância obtidas por dois observadores (pesquisadora vs. patologistas da rotina diagnóstica)

		Pesquisadora			
		GRAU I	GRAU II	GRAU III	TOTAL
Patologistas na rotina diagnóstica do serviço	GRAU I	22	7	0	29
	GRAU II	5	72	11	88
	GRAU III	1	7	61	69
	TOTAL	28	86	72	186

Em 37% dos tumores foi observada invasão vascular e/ou linfática (Tabela 11).

Todas as pacientes desta coorte foram submetidas à cirurgia com esvaziamento axilar e todos os linfonodos examinados eram negativos para metástases. O número de linfonodos examinados variou de 5 a 65, a média foi de 19,6 linfonodos ($\pm 8,4$) e a mediana, de 18 linfonodos (Tabela 6). Cinquenta e dois por cento das pacientes tiveram 18 ou menos linfonodos extraídos da axila e 48% mais de 18 (Tabela 10).

Em relação aos marcadores tumorais, 58% dos carcinomas ductais infiltrantes apresentaram imunorreatividade para o receptor de estrogênio; 40%, para o receptor de progesterona; 26%, para o *cerbB-2*; 55%, para o MIB-1 (alta atividade proliferativa) e 23%, para o p53 (Tabela 12).

2. Análise de sobrevida (Kaplan Meier)

Duzentas e trinta e cinco pacientes permaneceram vivas durante todo o estudo, isto é, tiveram seus seguimentos completos (60 meses). No decorrer do mesmo, 70 pacientes foram ao óbito. Quarenta e três pacientes (12,4%) tiveram seguimentos incompletos, isto é, foram perdidas ao longo dos 60 meses. Duas destas perdas (0,6%)

ocorreram com 3 e 9 meses, antes de acontecer o primeiro óbito no 11º mês; oito perdas (2,3%) ocorreram entre 11 e 39 meses, oito (2,3%), entre 40 e 49 meses e as 25 restantes (7,2%) ocorreram entre 50 e 59 meses.

A sobrevida geral foi de 80% e o tempo médio de sobrevida, de 54 meses (IC95%=53-55). Na figura 1 pode ser observada a curva de sobrevida geral das pacientes.

Nas tabelas 13.1, 13.2 e 13.3 são apresentadas as variáveis estatisticamente significativas na análise da sobrevida de Kaplan Meier. Nessas tabelas, para cada categoria de variáveis estudadas, podem ser observadas as sobrevidas aos 60 meses e as sobrevidas médias com seus intervalos de confiança de 95%, além do valor do *log rank*, o número de graus de liberdade e o p-valor.

Na análise da sobrevida de Kaplan Meier, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os estratos das seguintes variáveis: *idade das pacientes, tratamento recebido, tamanho do tumor, tipo de peça cirúrgica, comprometimento de pele, formação tubular, pleomorfismo nuclear, nº de mitoses, grau histológico, invasão vascular, receptor de estrogênio, MIB-1 e p53*.

A maior sobrevida acumulada aos 60 meses segundo a idade (82%) ocorreu para as pacientes com menos de 60 anos. Para as pacientes com 60 anos ou mais, a sobrevida foi de 75%. A diferença entre as curvas apresentou significância estatística limítrofe ($p=0,08$) (Tabela 13.1; Figura 2). Nesta análise de sobrevida, foram utilizados outros dois pontos de corte para a idade, em 40 e 50 anos; porém, as diferenças entre as curvas não apresentaram significância estatística.

As diferenças entre as curvas de sobrevida nas quatro diferentes estratificações, utilizadas para a variável *tratamento recebido*, apresentaram alta significância estatística ($p\leq 0,0002$). O estrato “cirurgia + radioterapia + quimioterapia com ou sem hormonioterapia” apresentou a maior sobrevida, 96% (este estrato é o mesmo nas estratificações 1 e 4 desta variável). Na estratificação 2 da variável *tratamento recebido*, a maior sobrevida, 87%, foi observada no estrato “cirurgia + radioterapia e/ou quimioterapia com ou sem hormonioterapia”. Na estratificação 3 desta mesma variável, a maior sobrevida, 82%, foi observada no estrato “cirurgia com ou sem radioterapia e/ou quimioterapia com ou sem hormonioterapia”. Em todas as estratificações, o estrato “quimioterapia pré-cirúrgica” apresentou a menor sobrevida, 55% (Tabela 13.1).

A sobrevida esteve associada com o tamanho do tumor ($p\leq 0,01$). As sobrevidas mais reduzidas, 58%, foram observadas nas pacientes submetidas à quimioterapia pré-

cirúrgica (tumores não dimensionados devido ao uso da quimioterapia pré-cirúrgica). Na estratificação onde foi utilizado o ponto de corte de 1,0 cm para o tamanho do tumor, no estrato “ $\leq 1,0$ cm”, a sobrevida não pôde ser avaliada porque todas as observações foram censuradas, não havendo ocorrência alguma de óbito. Nas estratificações onde foram utilizados o ponto de corte de “2,0 cm” e os do TNM ($\leq 2,0$ cm; 2,1 a 5,0 cm; $>5,0$ cm), a sobrevida foi maior para os tumores maiores que 2,0 cm (81%) e para os tumores entre 2,1 e 5,0 cm (86%), respectivamente, e menor para os tumores $\leq 2,0$ cm (78%). As sobrevidas encontradas nos estratos das estratificações com pontos de corte de 3,0 e 4,0 cm são semelhantes ($\leq 3,0$ cm e $\leq 4,0$ cm, 83% de sobrevida; $> 3,0$ cm e $> 4,0$ cm, 79% e 77% de sobrevida, respectivamente; quimioterapia pré-cirúrgica, 58% de sobrevida) (Tabelas 13.1 e 13.2).

Para a variável *tipo de peça cirúrgica*, pode-se observar uma sobrevida de 91% para as pacientes cujas peças cirúrgicas foram provenientes de cirurgias parciais e de 76%, para as cirurgias radicais; esta diferença foi significativa ($p=0,006$) (Tabela 13.2).

A diferença entre as curvas de sobrevida da variável *comprometimento de pele*, também, foi altamente significativa ($p=0,0000$), sendo que a maior sobrevida, 84%, ocorreu para as pacientes que não apresentavam comprometimento da pele da mama doente (Tabela 13.2; Figura 3).

Para as três variáveis que compõem o grau histológico, formação tubular, pleomorfismo nuclear e número de mitoses, houve associações significativas com a sobrevida, sendo que, para a formação tubular, esta associação foi limítrofe ($p=0,06$). Nos estratos “ $\geq 75\%$ ” de formação tubular e “leve” de pleomorfismo nuclear, as sobrevidas não puderam ser avaliadas pois todas as observações foram censuradas, não havendo ocorrência alguma de óbito (Tabela 13.2).

A associação entre o grau histológico e a sobrevida foi estatisticamente significativa ($p=0,0000$), sendo que a maior sobrevida, 94%, foi observada para as pacientes cujos tumores foram graduados como grau 1, seguida pelos casos de grau 2, cuja sobrevida foi de 82% e pelos de grau 3, com sobrevida de 65% (Figura 4). Em uma outra estratificação da variável *grau histológico*, onde os graus 1 e 2 foram agrupados em um mesmo estrato, a sobrevida para essas pacientes foi de 86%; para o estrato grau 3 a sobrevida foi de 65%. (Tabela 13.3).

Quanto à presença de invasão vascular, a sobrevida também apresentou associação com alta significância estatística ($p=0,0000$). Para as pacientes cujos tumores

apresentaram invasão vascular, a sobrevida foi menor (67%) do que para aquelas que não apresentaram tal invasão (86%) (Tabela 13.3; Figura 5).

Em relação aos marcadores tumorais, somente o receptor de estrogênio, o MIB-1 (Figura 6) e o p53, estiveram associados com a sobrevida ($p \leq 0,02$), que foi maior para aquelas pacientes cujos tumores foram receptor de estrogênio positivo (84%), MIB-1 negativo (86%) e p53 negativo (82%) (Tabela 13.3).

As demais variáveis não apresentaram associação com a sobrevida. As diferenças entre as curvas de sobrevida não foram estatisticamente significativas para as seguintes variáveis: *cor da pele; estado civil; grau de instrução; local de residência; idade da menarca; menopausa; número de gestações; número de partos; número de abortos; idade do primeiro parto; amamentação; número de linfonodos examinados; lado da mama; limites cirúrgicos; multicentricidade e/ou multifocalidade; limites cirúrgicos; receptores de progesterona e *cerbB-2*.*

3. Análise multivariada (Cox)

Para cada variável cujas curvas nos respectivos estratos mostraram diferenças estatisticamente significativas no teste *log rank*, na análise de sobrevida de Kaplan Meier, foi testado um modelo univariado de Cox. A estatística verossimilhança ($-2 \log likelihood$) do modelo vazio foi igual a 799,802.

Na tabela 14 são observados os parâmetros obtidos através do teste de significância estatística verossimilhança ($\log likelihood$), na confecção dos modelos univariados.

Foram estatisticamente significativos os modelos univariados com as seguintes variáveis: *idade da paciente, tratamento recebido* (estratificações 2, 3 e 4), *tamanho do tumor* (estratificação com o ponto de corte em 5,0 cm), *tipo de peça cirúrgica, comprometimento de pele, número de mitoses, grau histológico, invasão vascular, receptor de estrogênio, MIB-1 e p53.*

Nas tabelas 15.1 e 15.2 são vistos os parâmetros de distribuição univariada (beta, desvio padrão, estatística Wald, graus de liberdade, p-valor e *harzard ratio* com seu intervalo de confiança de 95%) das variáveis acima descritas e incluídas nos modelos.

Utilizando as variáveis estatisticamente significativas ou aquelas com significância limítrofe no teste *log rank* na análise de sobrevida de Kaplan Meier e nos modelos univariados de Cox, foram confeccionados modelos multivariados para estimar o efeito conjunto de várias variáveis independentes na sobrevida das pacientes.

Inicialmente testou-se o modelo vazio e depois o modelo cheio, isto é, contendo todas as variáveis acima mencionadas. Partindo do modelo vazio, pelo método “enter”, vários outros modelos intermediários foram testados, com retirada e inclusão de variáveis, de acordo com sua significância estatística e a dos modelos obtidos, permanecendo nos modelos finais as variáveis estatisticamente significativas. Foram obtidos, então, oito modelos multivariados de Cox: três destes são apresentados neste capítulo (modelos principais) e cinco, nos anexos, já que são variações dos modelos principais.

Nas tabelas 16.1, 16.2, 16.3 e nos anexos 9, 10, 11, 12, 13, podem ser observados os modelos multivariados de Cox testados, estatisticamente significativos e cujas variáveis também se mostraram significativas ou com significância limítrofe. Nestas tabelas podem ser vistos os valores de beta, seu desvio padrão, a estatística Wald, o número de graus de liberdade, o p-valor e o exponencial de beta ou *harzard ratio* com seu intervalo de confiança de 95%. No rodapé de cada tabela são apresentados a estatística da razão de verossimilhanças ($-2 \log likelihood$), o valor do teste qui-quadrado, o número de graus de liberdade e o p-valor de cada modelo.

A variável *idade da paciente*, apesar de ter mostrado significância estatística limítrofe ($p=0,08$) na análise de Kaplan Meier e na análise univariada de Cox, foi testada nos diferentes modelos multivariados, pois, é uma variável considerada relevante do ponto de vista clínico. Esta variável se tornou estatisticamente significativa em todos os modelos multivariados testados ($p<0,02$) (Tabelas 16.1, 16.2, 16.3 e Anexos 9, 10, 11, 12 e 13).

Os modelos apresentados na tabela 16.1 e nos anexos 9, 10, 11 e 12 são muito semelhantes, diferindo apenas pela presença, nos últimos, de uma ou duas variáveis a mais. O modelo da tabela 16.1 é o mais parcimonioso, contendo menos variáveis. Neste modelo, o valor do teste $-2 \log likelihood$ foi de 750,208. Quando se subtrai do $-2 \log likelihood$ dos modelos univariados (de cada variável que compõe o modelo multivariado) o valor acima, obtém-se uma $-2 \log likelihood$ de no mínimo 28,788, portanto, valor significativo para o modelo com $p<0,01$.

De acordo com o modelo da tabela 16.1, o risco de morte (HR) é maior para pacientes ≥ 60 anos (HR=1,74) do que para as < 60 anos. Pacientes com tumores mostrando comprometimento de pele (HR=3,78), apresentando invasão vascular (HR=2,45) e exibindo imuno-positividade para o MIB-1 (HR=2,15), apresentaram menor sobrevida ($p\leq 0,004$).

No modelo da tabela 16.2, observa-se que dois estratos de duas variáveis mostraram significância estatística limítrofe: estrato “cirurgia + radioterapia + quimioterapia com ou sem hormonioterapia” da variável *tratamento recebido* (4) e estrato “grau 2” da variável *grau histológico*; as demais variáveis apresentaram significância estatística ($p \leq 0,02$). Estas variáveis foram mantidas no modelo devido à sua importância clínica. O valor do teste $-2 \log \textit{likelihood}$ deste modelo foi de 743,594 e a diferença para os modelos univariados foi de, no mínimo, 32,658, portanto, um modelo significativo com $p < 0,01$.

Segundo o modelo da tabela 16.2, o risco de morte é 2,08 vezes maior para as pacientes ≥ 60 anos e 2,33 vezes maior para aquelas que foram submetidas à quimioterapia pré-cirúrgica, quando comparadas às pacientes com menos de 60 anos e às submetidas a cirurgia com ou sem quimioterapia e com ou sem hormonioterapia, respectivamente. O pior prognóstico ocorreu para as pacientes cujos tumores eram grau 3 (HR=4,79) e grau 2 (HR=2,73), comparativamente ao grau 1, e que mostravam invasão vascular (HR=1,83).

O modelo apresentado no anexo 13 difere do modelo anterior pela presença da variável *comprometimento de pele*. Neste modelo o estrato “grau 2” da variável *grau histológico* não obteve significância estatística.

No modelo da tabela 16.3, observa-se que o estrato “grau 2” da variável *grau histológico* obteve significância estatística limítrofe ($p = 0,07$), porém, as demais variáveis obtiveram significância estatística ($p \leq 0,05$). O valor do teste $-2 \log \textit{likelihood}$ deste modelo é de 712,144 e a diferença para os modelos univariados é de no mínimo 31,016, portanto, um modelo significativo com $p < 0,01$.

No modelo apresentado na tabela 16.3, o risco de morte (HR) foi maior para as pacientes com idade ≥ 60 anos (HR=2,27). Quanto ao grau histológico, o risco de morte foi 2,64 vezes maior para as pacientes cujos tumores eram grau 2 comparativamente aos de grau 1 e 4,25 vezes maior para os de grau 3 em relação aos de grau 1. A presença da invasão vascular nos tumores significou um risco de morte 1,81 vezes maior que sua ausência. Em relação ao tamanho do tumor, as pacientes que foram submetidas à quimioterapia pré-cirúrgica (e não tiveram seus tumores dimensionados, pois a quimioterapia pré-cirúrgica altera seu valor, geralmente diminuindo-o) tiveram um risco de morte 3,47 vezes maior que as pacientes com tumores $\leq 5,0$ cm, enquanto as

pacientes com tumores $> 5,0$ cm tiveram um risco de morte 1,84 vezes maior que aquelas com tumores $\leq 5,0$ cm.

No anexo 14 podem ser observados todos os valores das *harzard ratio* obtidas nos diferentes modelos uni e multivariados de Cox. Em algumas variáveis, se observam oscilações dos valores das *harzard ratio* dos modelos univariados para os modelos multivariados. Por exemplo, para a variável *idade da paciente*, a *harzard ratio* era de 1,51 no modelo univariado e atingiu um valor máximo de 2,27 no modelo da tabela 16.3.

Nos anexos de 15, 16, 17, 18, 19 e 20 podem ser observadas algumas curvas de sobrevida, obtidas através dos modelos de Cox univariados. Nos anexos 21, 22 e 23 são observadas as curvas de sobrevida dos três modelos multivariados de Cox apresentados nas tabelas 16.1, 16.2 e 16.3, respectivamente.

Nos anexos 24, 25 e 26 podem ser observadas as curvas *log minus log* (LML) *function* dos três modelos de Cox principais aqui apresentados. Pelo paralelismo observado entre as curvas, pode-se afirmar que o pressuposto de Cox foi mantido, isto é, os valores das variáveis não se alteraram com o tempo.

Tabela 6 – Parâmetros de distribuição de variáveis contínuas selecionadas (idade das pacientes, antecedentes reprodutivos, tamanho do tumor e número de linfonodos examinados), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis	Média ± desvio padrão	1° quartil	2° quartil (mediana)	3° quartil	Amplitude
Idade da paciente (anos)	57,2 ± 13,3	47	58	67	25 a 87
Idade da menarca (anos)	13,1 ± 1,8	12	13	14	9 a 18
Idade da menopausa (anos)	47,2 ± 5,8	45	48	51	22 a 55
Número de gestações	3,8 ± 3,2	2	3	5	0 a 21
Número de partos	2,9 ± 2,7	1	2	4	0 a 17
Número de abortos	1,0 ± 1,5	0	0	1	0 a 8
Idade 1° parto a termo (anos)	24,2 ± 6,0	20	23	28	13 a 42
Tamanho do tumor (cm)	4,0 ± 1,9	2,5	3,5	5	1,0 a 13,0
N° linfonodos examinados	19,6 ± 8,4	14	18	24	5 a 65

Tabela 7.1 – Distribuição de freqüências de variáveis categóricas selecionadas e relacionadas às pacientes (idade, cor da pele, estado civil, grau de instrução e local de residência), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis Estratos	Nº de casos	%
Idade da paciente		
< 40 anos	34	10%
40 – 49 anos	77	22%
50 – 59 anos	81	23%
≥ 60 anos	156	45%
Total	348	100%
Cor da pele		
branca	215	65%
não branca	115	35%
Total	330	100%
Estado civil		
casada ou união livre	162	49%
solteira + viúva	168	51%
Total	330	100%
Grau de instrução		
até 1º grau completo	158	76%
2º grau completo + superior	50	24%
Total	208	100%
Local de residência		
Rio de Janeiro	203	61%
Outros	128	39%
Total	331	100

Tabela 7.2 – Distribuição de freqüências de variáveis categóricas selecionadas e relacionadas às pacientes (antecedentes reprodutivos), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis Estratos	Nº de casos	%
Idade da menarca		
≤10 anos	24	7%
>10 anos	307	93%
Total	331	100%
Menopausa		
pré	107	32%
pós	230	68%
Total	337	100%
Nº de gestações		
≤ 3	200	58%
> 3	142	42%
Total	342	100%
Nº de partos		
≤ 3	248	72%
> 3	95	28%
Total	343	100%
Nº de abortos		
≤ 3	317	93%
> 3	25	7%
Total	342	100%
Idade 1º parto a termo		
< 30 anos	157	80%
≥ 30 anos	39	20%
Total	196	100%
Amamentação		
Sim	198	74%
Não	71	26%
Total	269	100%

Tabela 8 – Distribuição de frequência das modalidades de tratamento recebido pelas 348 pacientes, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Modalidades de tratamento recebido pelas pacientes	número	percentagem (%)
Cirurgia	78	22%
Cirurgia + hormonioterapia	59	17%
Cirurgia + radioterapia	25	7%
Cirurgia + radioterapia + hormonioterapia	60	17%
Cirurgia + quimioterapia *	47	14%
Cirurgia + radioterapia + quimioterapia *	44	13%
Quimioterapia pré-cirúrgica *	35	10%

*com ou sem hormonioterapia

Tabela 9 – Distribuição de freqüência de variáveis relacionadas ao tratamento recebido, utilizadas no estudo, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis relacionadas ao tratamento recebido, utilizadas no estudo	Nº de casos	%
Tratamento recebido (1)		
cirurgia *	137	39%
cirurgia + radioterapia *	85	24%
cirurgia + quimioterapia *	47	14%
cirurgia + Rxt + Qt *	44	13%
quimioterapia pré-cirúrgica *	35	10%
Tratamento recebido (2)		
cirurgia *	137	39%
cirurgia + Rxt e/ou Qt *	176	51%
quimioterapia pré-cirúrgica *	35	10%
Tratamento recebido (3)		
cirurgia com ou sem Rxt e/ou Qt *	313	90%
quimioterapia pré-cirúrgica *	35	10%
Tratamento recebido (4)		
Cirurgia com ou sem Qt *	184	53%
cirurgia + radioterapia *	85	24%
cirurgia + Rxt + Qt*	44	13%
quimioterapia pré-cirúrgica *	35	10%

*com ou sem hormonioterapia; Rxt – radioterapia; Qt – quimioterapia

Tabela 10 – Distribuição de freqüência de variáveis categóricas selecionadas, relacionadas ao tumor (características macro e microscópicas), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I/ INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis Estratos	Nº de casos	%
Tamanho do tumor		
≤ 1 cm	7	2%
1,1 – 2 cm	43	13%
2,1 – 3 cm	73	22%
3,1 – 4 cm	61	19%
4,1 – 5 cm	44	14%
> 5 cm	62	19%
quimioterapia pré-cirúrgica#	35	10%
Total	325	100%
Tipo de peça cirúrgica		
Cirurgia parcial	79	23%
Cirurgia radical	269	77%
Total	348	100%
Lado		
Direito	162	47%
Esquerdo	179	51%
Bilateral	7	2%
Total	348	100%
Multicentricidade e/ou multifocalidade		
Sim	48	14%
Não	292	86%
Total	340	100%
Comprometimento pele		
Sim	60	17%
Não	287	83%
Total	347	100%
Limites cirúrgicos		
Livres	316	92%
Comprometidos	28	8%
Total	344	100%

Qt: quimioterapia; #tamanho do tumor não avaliado devido à quimioterapia pré-cirúrgica

Tabela 11 – Distribuição de frequência de variáveis categóricas selecionadas, relacionadas ao tumor (características microscópicas), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis Estratos	Nº de casos	%
Formação tubular		
≥ 75%	18	5%
10-74%	102	29%
<10%	228	66%
Total	348	100%
Pleomorfismo nuclear		
Leve	17	5%
Moderado	218	63%
Intenso	113	32%
Total	348	100%
Nº de mitoses		
≤ 9/hpf	126	36%
de 10 a 19/hpf	143	41%
≥ 20/hpf	79	23%
Total	348	100%
Grau histológico		
Grau 1 (bem diferenciado)	66	19%
Grau 2 (moderada/ diferenciado)	169	49%
Grau 3 (pouco diferenciado)	113	32%
Total	348	100%
Invasão vascular		
Sim	128	37%
Não	220	63%
Total	348	100%
Nº linfonodos examinados		
≤ 18	180	52%
> 18	168	48%
Total	348	100%

nº: número; moderada/: moderadamente

Tabela 12 – Distribuição de freqüências de variáveis categóricas selecionadas e relacionadas ao tumor (características de imuno-histoquímica), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis Estratos	Nº de casos	%
Receptor de Estrogênio		
Positivo	201	58%
Negativo	147	42%
Total	348	100%
Receptor de Progesterona		
Positivo	139	40%
Negativo	209	60%
Total	348	100%
c-erbB-2		
Negativo	258	74%
Positivo	90	26%
Total	348	100%
MIB-1		
Negativo	155	45%
Positivo	193	55%
Total	348	100%
P53		
Negativo	268	77%
Positivo	80	23%
Total	348	100%

Tabela 13.1 – Análise de sobrevida, Kaplan Meier, variáveis significativas, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis estratos	Sobrevida aos 60 meses (%)	Sobrevida média em meses (IC-95%)	log rank	graus liberdade	p-valor
Idade da paciente			2,98	1	0,08**
< 60 anos	82%	55 m (54-57)			
≥ 60 anos	75%	52 m (50-55)			
Tratamento recebido (1)					
cirurgia *	75%	53 m (51-56)	23,59	4	0,0001
cirurgia + Rxt *	88%	56 m (53-58)			
cirurgia + Qt *	77%	53 m (48-57)			
cirurgia + Rxt + Qt *	96%	59 m (57-60)			
Qt pré-cirúrgica *	55%	48 m (42-53)			
Tratamento recebido (2)			19,02	2	0,0001
cirurgia *	75%	53 m (51-56)			
cirurgia + Rxt e/ou Qt *	87%	56 m (54-58)			
Qt pré-cirúrgica *	55%	48 m (42-53)			
Tratamento recebido (3)			13,78	1	0,0002
cirurgia c/ ou s/ Rxt e/ou Qt *	82%	55 m (53-56)			
Qt pré-cirúrgica *	55%	48 m (42-53)			
Tratamento recebido (4)			23,58	3	0,0000
cirurgia c/ ou s/ Qt *	76%	53 m (51-55)			
cirurgia + Rxt *	88%	56 m (53-58)			
cirurgia + Rxt + Qt *	96%	59 m (57-60)			
Qt pré-cirúrgica *	55%	48 m (42-53)			
Tamanho do tumor (pc1 cm)			9,89	2	0,007
≤ 1 cm	&	&			
> 1 cm	80%	54 m (53-56)			
Qt pré-cirúrgica#	58%	49 m (43-54)			
Tamanho do tumor (pc2 cm)			8,90	2	0,01
≤ 2 cm	78%	53 m (50-57)			
> 2 cm	81%	55 m (53-56)			
Qt pré-cirúrgica#	58%	49 m (43-54)			
Tamanho do tumor (pc3 cm)			8,96	2	0,01
≤ 3 cm	83%	55 m (53-57)			
> 3 cm	79%	54 m (52-56)			
Qt pré-cirúrgica#	58%	49 m (43-54)			

IC-95%: intervalo de confiança de 95%; p-valor: significância estatística; m: meses; **significância limítrofe; *com ou sem hormonioterapia; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; &: sobrevida não avaliada, pois todas as observações foram censuradas; nenhuma falha; #tamanho do tumor não avaliado devido à Qt pré-cirúrgica; pc: ponto de corte em

Tabela 13.2 – Análise de sobrevida (Kaplan Meier), variáveis significativas, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis estratos	Sobrevida aos 60 meses (%)	Sobrevida média (IC-95%)	log rank	graus liberdade	p-valor
Tamanho do tumor (pc4 cm)			9,57	2	0,008
≤ 4 cm	83%	55 m (53-57)			
> 4 cm	77%	54 m (51-56)			
Qt pré-cirúrgica#	58%	49 m (43-54)			
Tamanho do tumor (pc5 cm)			14,06	2	0,0009
≤ 5 cm	84%	55 m (54-57)			
> 5 cm	70%	52 m (48-55)			
Qt pré-cirúrgica#	58%	49 m (43-54)			
Tamanho do tumor (TNM)			15,41	3	0,002
≤ 2 cm	78%	53 m (50-57)			
2,1 a 5 cm	86%	56 m (54-58)			
> 5 cm	70%	52 m (48-55)			
Qt pré-cirúrgica#	58%	49 m (43-54)			
Tipo de peça cirúrgica			7,72	1	0,006
parcial	91%	57 m (55-60)			
radical	76%	53 m (51-55)			
Comprometimento pele			26,59	1	0,0000
Não	84%	55 m (54-57)			
Sim	56%	47 m (43-51)			
Formação tubular			5,81	2	0,06**
≥ 75%	&	&			
10-74%	82%	55 m (52-57)			
<10%	76%	53 m (51-55)			
Pleomorfismo nuclear			14,05	2	0,0009
Leve	&	&			
Moderado	83%	55 m (54-57)			
Intenso	69%	50 m (47-53)			
Nº de mitoses			21,73	2	0,0000
≤ 9/hpf	93%	58 m (57-59)			
10 a 19/hpf	74%	52 m (49-54)			
≥ 20/hpf	67%	51 m (48-55)			

IC-95%: intervalo de confiança de 95%; p-valor: significância estatística; pc: ponto de corte em; m: meses; **significância limítrofe; #tamanho do tumor não avaliado devido à Qt pré-cirúrgica; &: sobrevida não avaliada, pois todas as observações foram censuradas; nenhuma falha; hpf: sigla em inglês para high power field (campo de grande aumento)

Tabela 13.3 – Variáveis significativas na análise de sobrevida (Kaplan Meier), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis estratos	Sobrevida aos 60 meses (%)	Sobrevida média (IC-95%)	log rank	graus liberdade	p-valor
Grau histológico			21,95	2	0,0000
Grau 1 (bem)	94%	58 m (56-60)			
Grau 2 (moderada/)	82%	55 m (53-57)			
Grau 3 (pouco)	65%	50 m (47-53)			
Grau histológico			18,72	1	0,0000
Grau 1 (bem) + grau 2	86%	56 m (54-57)			
Grau 3 (pouco)	65%	50 m (47-53)			
Invasão vascular			17,36	1	0,0000
Não	86%	56 m (55-58)			
Sim	67%	50 m (48-53)			
Receptor de estrogênio			7,64	1	0,006
Positivo	84%	56 m (54-57)			
Negativo	72%	51 m (49-54)			
MIB-1			8,12	1	0,004
Negativo	86%	56 m (54-58)			
Positivo	74%	52 m (50-54)			
p53			5,41	1	0,02
Negativo	82%	55 m (53-56)			
Positivo	70%	52 m (48-55)			

IC-95%: intervalo de confiança de 95%; p-valor: significância estatística; bem: bem diferenciado; moderada/, mod: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado; m: meses

Tabela 14 – Variáveis significativas nos modelos univariados de Cox e os valores de: verosimilhança (*likelihood*), qui-quadrado, graus de liberdade e p-valores, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis	Estratos	- 2 log likelihood	χ^2	gl	p-valor
Idade da paciente	< 60 anos vs. ≥ 60anos	796,875	2,927	1	0,08**
Tratamento recebido (2)	cir* vs. cir + Rxt e/ ou Qt* vs. Qt pré-cirúrgica*	783,664	16,137	2	0,000
Tratamento recebido (3)	cir c/ ou s/ Rxt e/ou Qt* vs. Qt pré-cirúrgica*	789,606	10,196	1	0,001
Tratamento recebido (4)	cir c/ ou s/ Qt* vs. cir + Rxt* vs. cir + Rx t + Qt* vs. Qt pré-cir*	776,252	23,550	3	0,000
Tamanho do tumor (pc 5 cm)	≤ 5 cm vs. > 5 cm vs. Qt pré-cir#	743,160	12,053	2	0,002
Tipo de peça cirúrgica	parcial vs. radical	790,550	9,252	1	0,002
Comprometimento pele	não vs. sim	778,996	20,341	1	0,000
Nº de mitoses	≤ 9/hpf vs. 10-19/hpf vs. ≥ 20/hpf	775,097	24,705	2	0,000
Grau histológico	grau 1 (bem) vs. grau 2 (mod) vs. grau 3 (pouco)	777,275	22,527	2	0,000
Grau histológico	grau 1 (bem) + grau 2 (mod) vs. grau 3 pouco	782,977	16,825	1	0,000
Invasão vascular	não vs. sim	783,670	16,132	1	0,000
Receptor de estrogênio	positivo vs. negativo	792,406	7,396	1	0,007
MIB-1	positivo vs. negativo	791,427	8,375	1	0,004
p53	positivo vs. negativo	794,953	4,849	1	0,03

χ^2 : qui-quadrado; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; **significância limítrofe; cir: cirurgia; *com ou sem hormonioterapia; c/ ou s/: com ou sem; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; Qt pré-cir: quimioterapia pré-cirúrgica; pc: ponto de corte em; #tamanho do tumor não avaliado devido à Qt pré-cirúrgica; hpf: sigla em inglês para high power field (campo de grande aumento); bem: bem diferenciado; mod: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado
OBS: -2 log likelihood do modelo vazio = 799,802

Tabela 15.1 – Variáveis significativas nos modelos univariados de Cox, valores de beta, estatística Wald, graus de liberdade, p-valores e *harzard ratio*, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis Estratos	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente						
< 60 vs. ≥ 60 anos	0,410	0,239	2,925	1	0,08**	1,51 (0,94-2,41)
Tratamento recebido (2)						
Cirurgia* (referência)	–	–	17,125	2	0,000	1,00
Cirurgia + Rxt e/ ou Qt*	-0,661	0,273	5,835	1	0,02	0,52 (0,30-0,88)
Qt pré-cirúrgica*	0,705	0,313	5,065	1	0,02	2,02 (1,10-3,74)
Tratamento recebido (3) (cir c/ ou s/ Rxt e/ou Qt* vs. Qt pré-cir*)	1,034	0,292	12,563	1	0,000	2,81 (1,59-4,98)
Tratamento recebido (4)						
Cir. com ou sem Qt* (referência)	–	–	19,437	3	0,000	1,00
Cirurgia + Rxt*	-0,744	0,351	4,494	1	0,03	0,48 (0,24-0,95)
Cirurgia + Rxt + Qt*	-1,774	0,723	6,015	1	0,01	0,17 (0,04-0,70)
Qt pré-cirúrgica*	0,714	0,300	5,659	1	0,02	2,04 (1,13-3,68)
Tamanho do tumor (corte em 5 cm)						
≤ 5 cm	–	–	13,037	2	0,001	1,00
> 5 cm	0,705	0,289	5,952	1	0,02	2,02 (1,15-3,56)
Qt pré-cirúrgica# (referência)	1,059	0,324	10,681	1	0,001	2,88 (1,53-5,44)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta = HR: harzard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; **significância limítrofe; *com ou sem hormonioterapia; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; cir: cirurgia; c/ ou s/: com ou sem; Qt pré-cir: quimioterapia pré-cirúrgica; #tamanho do tumor não avaliado devido à Qt pré-cirúrgica

Tabela 15.2 – Variáveis significativas nos modelos univariados de Cox, valores de beta, estatística Wald, graus de liberdade, p-valor e *hazard ratio*, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis Estratos	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Tipo de peça cirúrgica parcial vs. radical	1,055	0,398	7,013	1	0,008	2,87 (1,32-6,27)
Comprometimento pele não vs. sim	1,203	0,248	23,523	1	0,000	3,33 (2,05-5,41)
Nº de mitoses						
≤ 9/hpf (referência)	–	–	18,100	2	0,000	1,00
10-19/hpf	1,39	0,372	13,902	1	0,000	4,00 (1,93-8,29)
≥ 20/hpf	1,63	0,391	17,403	1	0,000	5,11 (2,38-11,00)
Grau histológico						
Grau 1 (bem) – referência	–	–	18,687	2	0,000	1,00
Grau 2 (moderada/)	1,11	0,533	4,355	1	0,04	3,04 (1,07-8,66)
Grau 3 (pouco)	1,89	0,527	12,828	1	0,000	6,59 (2,35-18,50)
Grau histológico grau 1 + grau 2 vs. grau 3	0,994	0,240	17,183	1	0,000	2,70 (1,69-4,32)
Invasão vascular não vs. sim	0,968	0,242	16,010	1	0,000	2,63 (1,64-4,23)
Receptor estrogênio positivo vs. negativo	0,652	0,241	7,343	1	0,007	1,92 (1,20-3,08)
MIB-1 negativo vs. positivo	0,726	0,261	7,744	1	0,005	2,07 (1,24-3,45)
p53 negativo vs. positivo	0,583	0,255	5,235	1	0,02	1,79 (1,09-2,95)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta = HR: hazard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; **significância limítrofe; NS: não significativo; #tamanho do tumor não avaliado devido à Qt pré-cirúrgica; hpf: sigla em inglês para high power field (campo de grande aumento); bem: bem diferenciado; moderada/: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado

Tabela 16.1 – Modelo multivariado de Cox número 1, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis estratos	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente < 60 vs. ≥ 60 anos	0,552	0,243	5,173	1	0,02	1,74 (1,08-2,80)
Comprometimento de pele não vs. sim	1,33	0,253	27,492	1	0,000	3,78 (2,30-6,21)
Invasão vascular não vs. sim	0,896	0,243	13,630	1	0,000	2,45 (1,52-3,94)
MIB-1 negativo vs. positivo	0,765	0,263	8,451	1	0,004	2,15 (1,28-3,60)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: hazard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; valores do modelo: -2 log likelihood = 750,208; χ^2 = 49,128; graus de liberdade = 4; p-valor = 0,000.

Tabela 16.2 – Modelo multivariado de Cox número 2, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis estratos	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente						
< 60 vs. ≥ 60 anos	0,734	0,288	6,515	1	0,01	2,08 (1,19-3,66)
Tratamento recebido (4)						
cir c/ ou s/ Qt* (referência)	–	–	19,983	3	0,000	1,00
cir + Rxt*	-0,903	0,356	6,445	1	0,01	0,41 (0,20-0,81)
cir + Rx t + Qt*	-1,435	0,744	3,719	1	0,05**	0,24 (0,06-1,02)
Qt pré-cirúrgica*	0,847	0,348	5,941	1	0,02	2,33 (1,18-4,61)
Grau histológico						
Grau 1 (bem) – referência	–	–	9,894	2	0,007	1,00
Grau 2 (moderada/)	1,004	0,538	3,487	1	0,06**	2,73 (0,95-7,83)
Grau 3 (pouco)	1,567	0,550	8,113	1	0,004	4,79 (1,63-14,08)
Invasão vascular						
(não vs. sim)	0,604	0,263	5,293	1	0,02	1,83 (1,10-3,06)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: hazard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; **significância limítrofe; *com ou sem hormonioterapia; cir: cirurgia; c/ ou s/: com ou sem; Qt: quimioterapia; Rxt: radioterapia; pré-cir: pré-cirúrgica; bem: bem diferenciado; moderada/: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado; valores do modelo: -2 log likelihood = 743,594; $\chi^2 = 56,208$; graus de liberdade = 7; p-valor = 0,000

Tabela 16.3 – Modelo multivariado de Cox número 3, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis estratos	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente						
< 60 vs. ≥ 60 anos	0,819	0,279	8,578	1	0,003	2,27 (1,31-3,92)
Tamanho do tumor (corte em 5cm)						
≤ 5 cm – (referência)	–	–	11,784	2	0,003	1,00
> 5 cm	0,609	0,305	3,973	1	0,04	1,84 (1,01-3,34)
Qt pré-cirúrgica#	1,243	0,373	11,096	1	0,001	3,47 (1,67- 7,20)
Grau histológico						
Grau 1 (bem) – referência	–	–	7,544	2	0,02	1,00
Grau 2 (moderada/)	0,969	0,541	3,208	1	0,07**	2,64 (0,91-7,61)
Grau 3 (pouco)	1,447	0,559	6,694	1	0,01	4,25 (1,42-12,72)
Invasão vascular						
não vs. sim	0,591	0,272	4,715	1	0,03	1,81 (1,06-3,08)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: hazard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; **significância limítrofe; bem: bem diferenciado; moderada/: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado; #tamanho do tumor não avaliado devido à Qt pré-cirúrgica; bem: bem diferenciado; moderada/: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado; valores do modelo: -2 log likelihood = 712,144; χ^2 =449,981; graus de liberdade =6; p-valor = 0,000

Figura 1 – Curva de sobrevida geral de 5 anos, Kaplan Meier, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

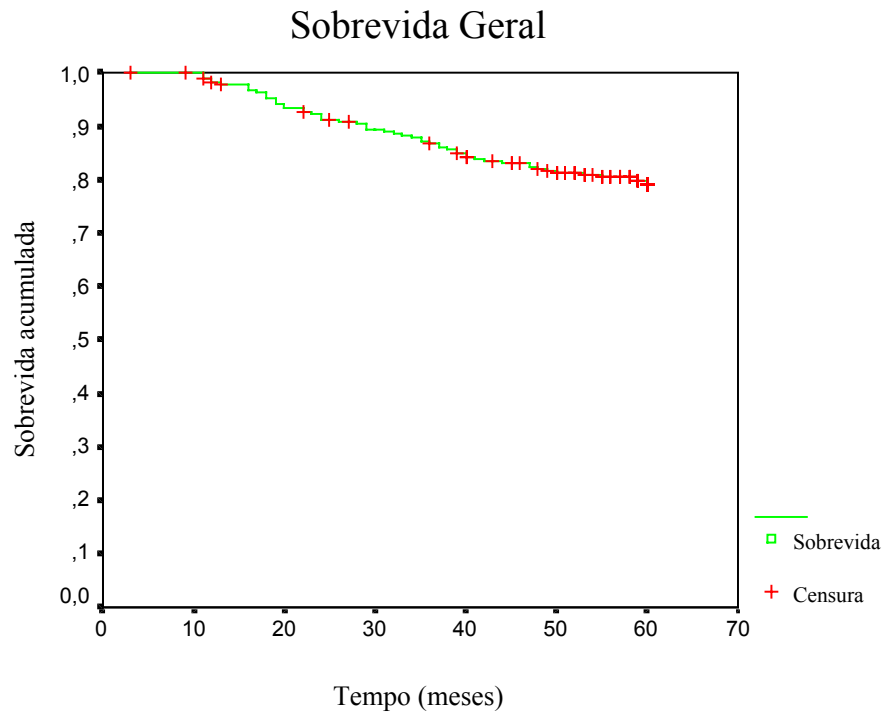


Figura 2 – Curvas de sobrevida de 5 anos, Kaplan Meier, segundo a variável idade da paciente, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

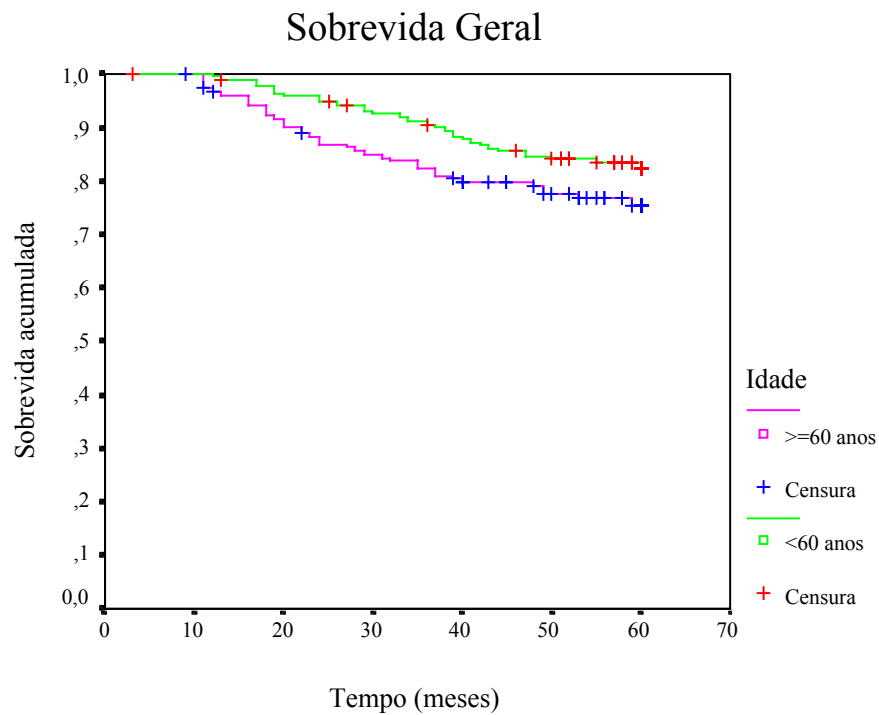


Figura 3 – Curvas de sobrevida de 5 anos, Kaplan Meier, segundo a variável comprometimento de pele, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

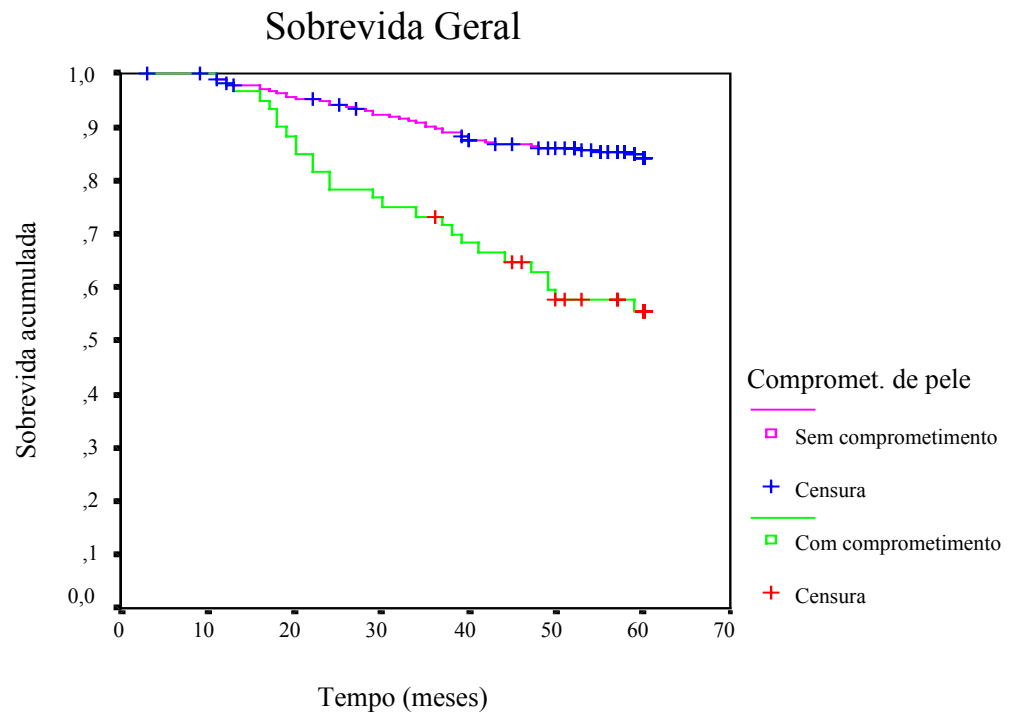


Figura 4 – Curvas de sobrevida de 5 anos, Kaplan Meier, segundo a variável grau histológico, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

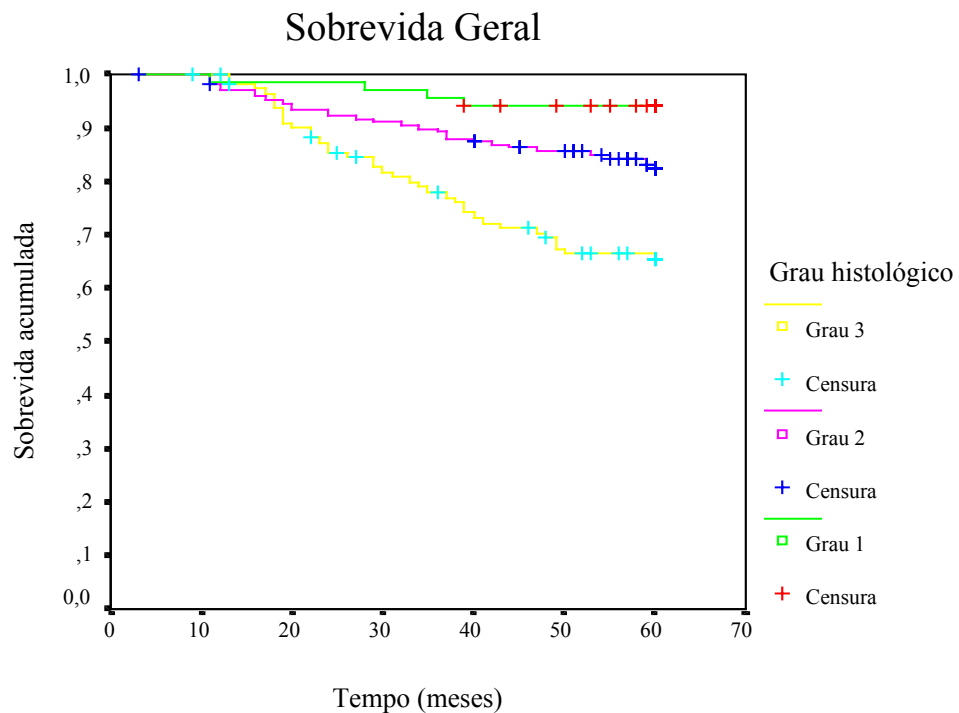


Figura 5 – Curvas de sobrevida de 5 anos, Kaplan Meier, segundo a variável invasão vascular, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

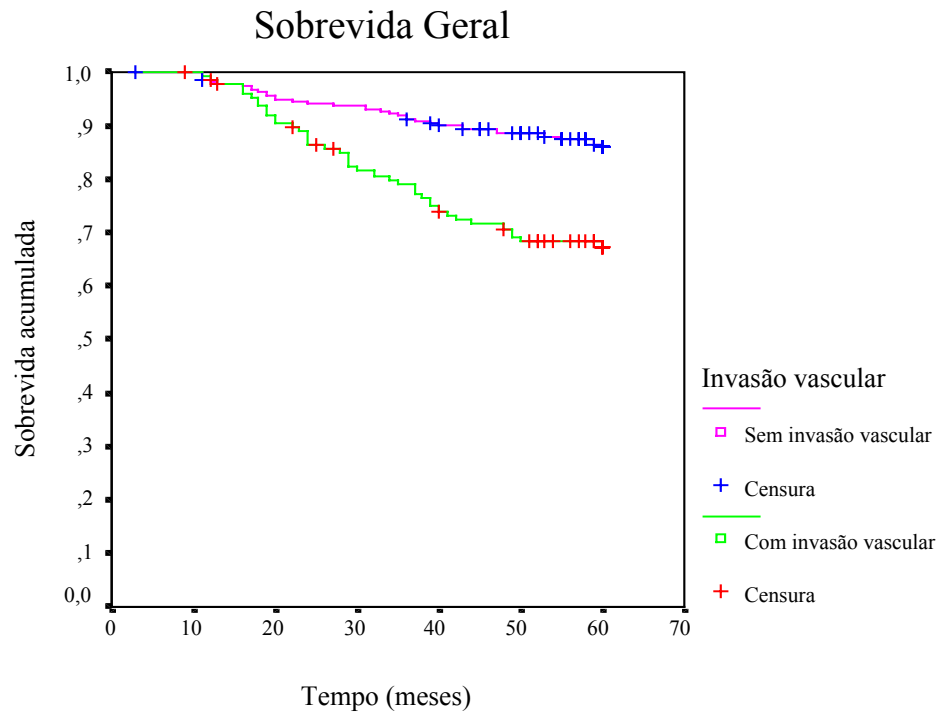
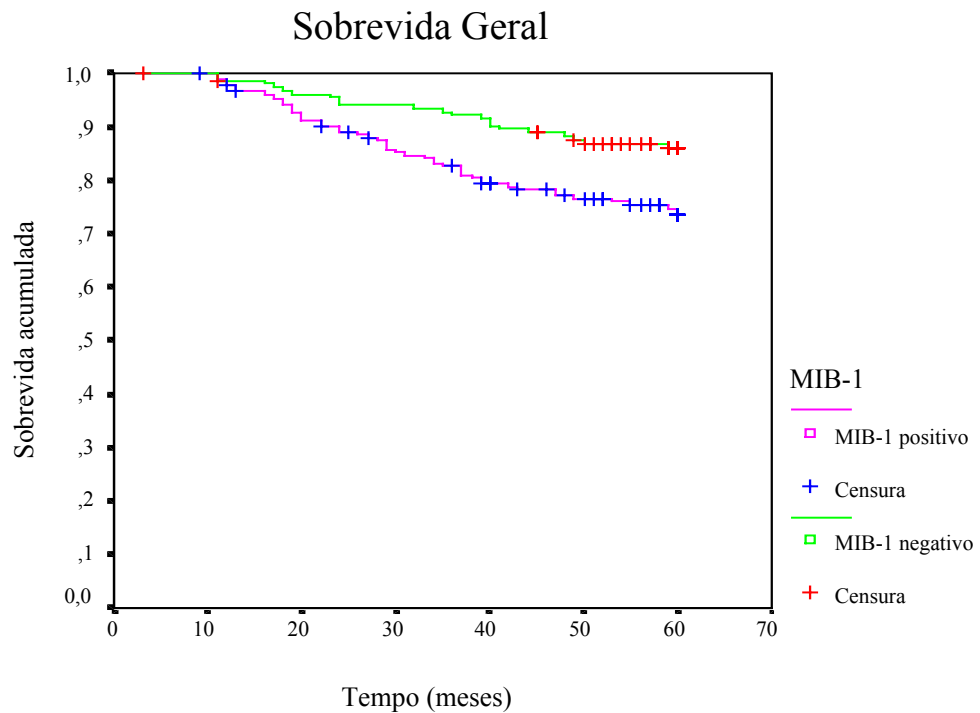


Figura 6 – Curvas de sobrevida de 5 anos, Kaplan Meier, segundo a variável MIB-1, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



VI. DISCUSSÃO

O câncer de mama, apesar das novas estratégias terapêuticas e diagnósticas, continua sendo um desafio para a Saúde Pública. Em função de problemas sócio-econômicos e culturais no Brasil, as pacientes que buscam os serviços públicos de saúde, em geral, apresentam tumores em estágios clínicos avançados o que acarreta tratamentos mais agressivos (Silva *et al.*, 2002). Nas instituições de câncer, segundo Abreu & Koifman (2002), os estadiamentos III e IV chegam a corresponder a cerca de 60% dos diagnósticos iniciais. Isto pode ser confirmado em um subgrupo da coorte aqui estudada, onde, de 1.626 pacientes, 565 foram descartadas para o estudo, pois, não foram submetidas à cirurgia para dissecação dos linfonodos axilares (apesar de não terem sido levantadas as razões para tal, acredita-se que muitas dessas pacientes eram inoperáveis) e 590 apresentavam metástases para os linfonodos axilares. Somente 471 pacientes apresentavam axila negativa.

Os principais objetivos deste estudo foram determinar a sobrevida de 5 anos e os fatores prognósticos a ela relacionados em uma coorte hospitalar de pacientes do sexo feminino com câncer de mama invasor, matriculadas no Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer, catalogadas no Registro Hospitalar de Câncer, com primeiro diagnóstico da doença realizado no período compreendido entre 01/01/1992 e 31/12/1996. As pacientes, submetidas à cirurgia com esvaziamento axilar, tiveram seus tumores reclassificados como carcinoma ductal infiltrante sem metástases para os linfonodos axilares. Os blocos de parafina do material cirúrgico foram utilizados para a confecção de lâminas de imuno-histoquímica.

1. Construção do banco de dados

De 3.424 pacientes com câncer de mama invasor que procuraram o Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer, somente 348 foram selecionadas para este estudo, devido aos vários critérios de exclusão utilizados para o estudo e algumas perdas inevitáveis.

Inicialmente, foram excluídos 1.672 pacientes (49%) por não terem sido submetidos a qualquer procedimento ou tratamento no hospital e/ou por serem do sexo masculino. Dos 1.752 pacientes restantes para a segunda fase, 69 prontuários não foram localizados pelo Serviço de Arquivo Médico, havendo, então, uma perda de 4%. Na revisão dos prontuários, 57 pacientes (7,6%) foram excluídas por não possuírem tumores incidentes, 590 (33,7%), por apresentarem metástases para linfonodos axilares

e 565 (32,2%), por não terem sido submetidas à cirurgia com esvaziamento axilar. De 471 pacientes sem metástases para linfonodos axilares, que passaram para a terceira fase do estudo, 95 foram excluídas durante o estudo histológico (20,2%). Para a confecção das lâminas de imuno-histoquímica, 28 blocos não puderam ser utilizados, totalizando, nesta última fase, 7,4% de perdas.

Essas perdas que ocorreram no estudo foram relativamente pequenas e provavelmente pouco interferiram nos resultados: 69 prontuários (4%) não foram localizados em 1.752 solicitados e 28 blocos de parafina (7,4%) não puderam ser utilizados em 376 necessários. Caso fosse um estudo somente sobre sobrevida, as pacientes cujos blocos de parafina não puderam ser utilizados poderiam permanecer na coorte; porém, para o estudo dos fatores prognósticos, entre eles os receptores de estrogênio e progesterona, *cerbB-2*, MIB-1 e p53, os blocos de parafina eram indispensáveis.

Em relação às pacientes excluídas do estudo, é necessário destacar aquelas que procuraram o Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer e que não foram e/ou não puderam ser submetidas a tratamento no hospital. Isto pode ter ocorrido por vários motivos, entre eles: (1) pacientes que procuraram o hospital com doença avançada e fora de possibilidades terapêuticas; (2) longo tempo de espera para iniciar o tratamento, por excesso de pacientes; (3) insatisfação com o atendimento hospitalar recebido; (4) ocorrência do óbito durante a espera pelo atendimento; (5) grande distância entre o hospital e o local de residência; (6) pacientes que procuraram o hospital apenas para confirmação do diagnóstico, preferindo tratar-se em outro local. Dentre essas exclusões provavelmente existiam casos interessantes para o estudo, mas elas não puderam ser evitadas nem há meios de estimá-las ou saber o quanto interferiram nos resultados.

Das 565 pacientes excluídas por não terem sido submetidas à cirurgia com esvaziamento axilar, provavelmente poucas seriam aproveitadas no estudo, pois a maioria seria de pacientes com doença avançada, com linfonodos axilares clinicamente positivos, razão pela qual não foi recomendado o tratamento cirúrgico.

As perdas mais importantes, apesar do pequeno número, ocorreram durante o seguimento das pacientes. Duzentas e trinta e cinco tiveram seus seguimentos completos, isto é, permaneceram vivas ao longo dos 60 meses. Quarenta e três (12,4%) tiveram seguimentos incompletos, isto é, foram perdidas para o acompanhamento ao longo dos 60 meses. Duas destas perdas (0,6%) ocorreram aos 3 e 9 meses, antes de acontecer o primeiro óbito no 11º mês; oito perdas (2,3%) ocorreram entre 11 e 39

meses, oito (2,3%), entre 40 e 49 meses e as 25 restantes (7,2%) ocorreram entre 50 e 59 meses. As perdas mais importantes foram as que ocorreram no início do estudo, isto é, 18 pacientes (2,9%) até 39 meses.

Com o exposto acima, não é possível extrapolar os resultados aqui encontrados para a população geral. A extrapolação dos resultados para a população feminina com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos que procura o Instituto Nacional de Câncer, também deve ser feita com cautela, pois esta, provavelmente, se modifica ao longo dos anos.

2. Sobrevida geral

Um dos principais pressupostos do modelo de Cox é que a razão de função de riscos (HR) de duas populações, exposta e não exposta, é constante no tempo, ou seja, os riscos são proporcionais, dependendo apenas das variáveis preditoras (Kleinbaum, 1996; Gadelha, 1997). Na série apresentada neste estudo nada indica que os pressupostos de Cox foram violados. Nos anexos 24, 25 e 26 podem ser observadas as curvas LML (*log minus log function*) para cada um dos modelos principais testados, onde o principal pressuposto de Cox está mantido, isto é, a razão de função de riscos (HR) de duas populações foi constante no tempo.

A sobrevida geral de 5 anos desta coorte de pacientes foi de 80% e o tempo médio de sobrevida, de 54 meses (IC95%=53-55). Esta sobrevida de 80% é bastante reduzida, quando comparada à sobrevida de pacientes com características semelhantes à da coorte analisada, tanto nos estudos latino-americanos (Tabela 2) quanto nos americanos e europeus. Porém, caso esta coorte fosse constituída apenas por pacientes com tumores operáveis, $\leq 5,0$ cm, a sobrevida geral de 5 anos seria um pouco maior, 84%, e o tempo médio de sobrevida seria de 55 meses (IC95%=54-57). Na maioria dos estudos sobre sobrevida de pacientes com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos são incluídas, apenas, pacientes com tumores operáveis, com até 5,0 cm (Elston & Ellis, 1991; Pinder, *et al.*, 1995a; Elston & Ellis, 1996; Elston, 1999; Kollias *et al.*, 1997).

Da literatura americana e européia pesquisada, somente dois trabalhos apresentaram sobrevidas de 5 anos inferiores àquela encontrada neste estudo. É importante salientar que esses dois trabalhos são bastante antigos. O primeiro é um trabalho clássico, cujos autores encontraram, para pacientes com linfonodos axilares negativos, sobrevida variando de 64 a 86%, segundo o grau histológico (Bloom &

Richardson, 1957). O segundo é um trabalho de Fisher e cols. (1969), onde a sobrevida de 5 anos relatada variou de 69 a 85%.

Apesar da sobrevida de pacientes com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos variar amplamente nas séries reportadas, possivelmente influenciada pela terapia sistêmica adjuvante (Abner *et al.*, 1998; Fisher *et al.*, 2001), os trabalhos relatam sobrevidas de 5 anos em número bastante elevado, variando de 85 a 99% (Tabár *et al.*, 1999; Camp *et al.*, 2000; Moorman *et al.*, 2001; Weir *et al.*, 2002; Jemal *et al.*, 2004).

Miguel e cols. (1998), por exemplo, num estudo de base hospitalar realizado em Havana (Cuba), encontraram uma sobrevida geral de 5 anos de 95,4% e de 12 anos de 76%. A sobrevida livre de doença de 5 anos foi de 82% e de 12 anos, de 70,9%. Para pacientes em estágio I, a sobrevida geral de 5 anos foi de 98,5% e a de 12 anos, de 83,9%; a sobrevida livre de doença foi de 87,1% para 5 anos e de 79% para 12 anos; para pacientes em estágio IIa, a sobrevida geral de 5 anos foi de 94,1% e a de 12 anos, de 77,7%; a sobrevida livre de doença de 5 anos foi de 79,5% e de 12 anos, de 72,1%; para pacientes em estágio IIb, a sobrevida geral de 5 anos foi de 85,6% e a de 12 anos, de 72,4%; a sobrevida livre de doença de 5 anos foi de 66,6%. Para pacientes com linfonodos negativos, a sobrevida geral de 5 anos foi de 95,69% e de 76%, de 12 anos.

3. Fatores prognósticos

3.1. Variáveis relacionadas às pacientes

No presente estudo, as idades média e mediana das pacientes foram 57,2 anos ($\pm 13,3$) e 58 anos, respectivamente. Quarenta e cinco por cento das pacientes tinham 60 anos ou mais, 22%, entre 40 e 49 anos e 23%, entre 50 e 59 anos; somente 10% tinham menos de 40 anos.

A população deste estudo é um pouco mais idosa que a apresentada no estudo de Chung e cols. (1996), onde a maioria dos casos de câncer de mama invasor se concentrava em mulheres entre os 45 e 50 anos.

Neste trabalho, a maior sobrevida de 5 anos, 82%, foi observada em pacientes < 60 anos, enquanto que as pacientes ≥ 60 anos tiveram sobrevida de 75%. Nas análises de sobrevida de Kaplan Meier e de Cox univariado, esta variável foi estatisticamente limítrofe ($p=0,08$). No entanto, nos modelos multivariados de Cox testados no estudo, após o controle por outras variáveis, a variável *idade da paciente* obteve significância

estatística, com $p \leq 0,02$. A *idade da paciente* foi, portanto, uma variável preditora da sobrevida de 5 anos em pacientes com linfonodos axilares negativos, nesta coorte. As *hazard ratios* (HR) obtidas nos três principais modelos multivariados de Cox testados foram de 1,74, 2,08 e 2,27, significando que pacientes ≥ 60 anos apresentaram riscos de morrer 1,74, 2,08 e 2,27 vezes maiores que pacientes < 60 anos, em cada um dos modelos testados.

O efeito da idade da paciente, no prognóstico do câncer de mama invasor, ainda é controvertido. Alguns estudos mostram que pacientes mais jovens têm pior prognóstico que pacientes mais velhas (Busch *et al.*, 1996; Chung *et al.*, 1996; Nixon *et al.*, 1996; Diab *et al.*, 2000; Bundred 2001; Page *et al.*, 2001; Bakkali *et al.*, 2003). Outros mostram sobrevidas mais reduzidas, tanto para pacientes mais jovens quanto para pacientes mais velhas, se comparadas às pacientes com idade intermediária (Host & Lund, 1986; Sant *et al.*, 1991). Alguns autores (Holli & Isola, 1997; Kollias *et al.*, 1997) não encontraram nenhuma diferença entre os grupos de pacientes mais jovens e pacientes mais velhas. Pereira (2001), em um estudo brasileiro de base hospitalar realizado no Pará, encontrou sobrevidas maiores para pacientes nas faixas etárias de 40 a 59 anos e 20 a 39 anos e a menor sobrevida para pacientes com 60 anos ou mais.

Em um estudo de base populacional com dados do Programa SEER, no período de 1983-1987, a sobrevida relativa de 5 anos variou de 77% para mulheres brancas com idade ≤ 44 anos a 81% naquelas com idade entre 65 e 74 anos. No estudo do Eurocare I, período de 1978 a 1985, a sobrevida relativa de 5 anos, progressivamente diminuiu de 70-71% em mulheres ≤ 54 anos a 61% para aquelas ≥ 75 anos; a sobrevida relativa de 10 anos variou de 51-52% em mulheres de 55-74 anos a 57-60% naquelas ≤ 54 anos e ≥ 75 anos. Na análise agrupada do estudo do Eurocare II, período de 1985 a 1989, a sobrevida relativa de 5 anos variou de 73-75% em mulheres até 74 anos, caindo para 68% naquelas ≥ 75 anos. Na Itália, o estudo Itacare, período de 1986-1989, mostrou uma sobrevida relativa de 5 anos com padrão similar (Barchielli & Balzi, 2000).

A principal conclusão de um estudo de base populacional com 1.182 casos incidentes de câncer de mama invasor na Província de Florença, Itália, no período de 1985-1986, foi que a idade da paciente não estava estatisticamente associada com a sobrevida relativa de 10 anos para câncer de mama invasor, e sugeria que o pior prognóstico observado em mulheres mais velhas estaria relacionado com o risco de morte por outras causas, mais do que decorrentes da agressividade biológica do tumor.

A sobrevida relativa de 10 anos variou de 87,3% (tumores localizados, no grupo etário mais jovem, ≤ 39 anos) a 38,3 (tumores não especificados). Agrupando todos os casos, a sobrevida relativa variou de 71,8% (≤ 39 anos) a 56,5% (> 80 anos) (Barchielli & Balzi, 2000).

Sessenta e cinco por cento das pacientes deste estudo eram de cor branca e 35%, não-brancas. Quanto ao estado civil, observou-se uma população igualmente distribuída: 49% das pacientes viviam maritalmente e 51%, sozinhas. Setenta e seis por cento das pacientes apresentavam escolaridade baixa (até o primeiro grau completo) e somente 24% apresentavam escolaridade equivalente ao segundo grau completo ou nível superior. A maioria das pacientes (61%) morava no estado do Rio de Janeiro, enquanto que 39%, em outros estados. Nenhuma dessas variáveis estava associada com a sobrevida de pacientes com câncer de mama.

Após ajustamento pela idade, condição de menopausa e local de nascimento, Krieger e cols. (1997) não encontraram associações entre a distribuição racial/étnica e sócio-econômica e o estadiamento tumoral, o envolvimento dos linfonodos axilares, os receptores de estrogênio e progesterona, o *Cerb-B2*, o p53, o MIB-1, entre outros,.

No entanto, Baquet e Commiskey (2000) mostraram que as diferenças raciais/étnicas interfeririam nas taxas de incidência, mortalidade e sobrevida do câncer de mama invasor, e os fatores sociais e econômicos estariam associados às taxas de mortalidade e sobrevida das pacientes com esses tumores. As diferenças raciais nas taxas de sobrevida e mortalidade seriam explicadas, parcialmente, pelo estadiamento clínico no momento do diagnóstico, e também poderiam estar relacionadas às condições sócio-econômicas, razão pela qual as mulheres afro-americanas teriam estágios clínicos mais avançados que as brancas e as mulheres de nível sócio-econômico mais baixo apresentar-se-iam, também, com doenças em estágios clínicos mais avançados; as mulheres brancas teriam doença mais localizada. A mortalidade seria também mais alta nas mulheres de nível sócio-econômico mais baixo.

Kogevinas e Porta (1997), numa revisão de 42 estudos, relacionando sobrevida de pacientes com câncer e classe social, encontraram pacientes de classe social mais baixa que tiveram menor sobrevida do que os de classe social mais alta. Isto foi constatado principalmente para pacientes com câncer de bom prognóstico, em especial câncer de mama.

Abreu e Koifman (2002) relataram que no Brasil o diagnóstico do câncer de mama é estabelecido numa fase tardia da doença, sobretudo nas classes de menor poder

aquisitivo e uma das causas no retardo do diagnóstico poderia ser o reflexo da inexistência de uma política consistente de controle da doença, através do diagnóstico precoce pela mamografia.

Neste estudo, a idade da menarca variou de 9 a 18 anos, com média de 13,1 anos ($\pm 1,8$) e mediana de 13 anos. Sete por cento das pacientes tiveram menarcas precoces (≤ 10 anos) e 93%, menarcas normais ou tardias (> 10 anos). Esta variável não se associou estatisticamente com a sobrevida.

Sessenta e oito por cento das pacientes se encontravam no período pós-menopausa ocorrida entre 22 e 55 anos, sendo a média de 47,2 anos ($\pm 5,8$) e a mediana de 48 anos. Trinta e dois por cento formavam o grupo de pacientes na pré-menopausa. Neste estudo, a idade da menopausa ou a condição de pré ou pós-menopausa não se associaram com a sobrevida.

Segundo a literatura médica consultada, a idade precoce da menarca e a tardia da menopausa (principalmente quando ocorrem numa mesma paciente) são dois fatores conhecidos como de risco para a ocorrência de câncer de mama (Feller & Ballesteros, 1989; Fuentes *et al.*, 1991; Chagas, 1994). Não foram encontradas na literatura referências quanto a essas variáveis serem, também, fatores prognósticos para esta neoplasia.

Quanto aos números de gestações, de partos e de abortos, 42% das pacientes tiveram mais de 3 gestações, 28%, mais de 3 partos e 7%, mais de 3 abortos. Neste estudo, estas variáveis também não se associaram com a sobrevida.

Na extensa revisão da literatura realizada por Recht & Houlihan (1995), foram encontrados dois estudos que evidenciaram que o aumento da paridade poderia estar associado a um aumento do risco de envolvimento de linfonodos axilares e, conseqüentemente, a uma pior sobrevida. Não foram encontradas, na literatura pesquisada, referências quanto ao número de gestações ou de abortos enquanto fatores prognósticos para o câncer de mama.

A maioria das pacientes deste estudo, 80%, teve o primeiro parto antes dos 30 anos enquanto que 20% tiveram o primeiro parto com 30 anos ou mais. Não foram encontradas diferenças significativas entre as curvas de sobrevida. Segundo Hardy e cols. (1993), uma gravidez tardia aumenta o risco do câncer de mama, porém nada ainda foi dito sobre o valor prognóstico desta variável.

Setenta e quatro por cento das pacientes tiveram história de amamentação e apenas 26% não amamentaram seus bebês. Na análise de sobrevida, esta variável não

foi significativa. Não foram encontradas, na literatura, referências a esta variável ser prognóstica.

Neste estudo, na análise de sobrevida de Kaplan Meier, as pacientes que foram submetidas à cirurgia com radioterapia e quimioterapia pós-operatórias, com ou sem hormonioterapia, tiveram a maior sobrevida (96%). A segunda maior sobrevida, 88%, foi para as pacientes submetidas à cirurgia com radioterapia pós-operatória, com ou sem hormonioterapia. As pacientes submetidas à cirurgia com ou sem hormonioterapia e aquelas que após a cirurgia receberam quimioterapia, com ou sem hormonioterapia, tiveram sobrevidas muito semelhantes, 75% e 77%, respectivamente. A menor sobrevida, 55%, ficou com o grupo de pacientes que foi submetido à quimioterapia pré-cirúrgica, com ou sem hormonioterapia. As diferenças entre essas curvas de sobrevida foram estatisticamente significativas, com exceção de duas das curvas com sobrevidas de 75% e 77%, acima referidas, que podem ser consideradas equivalentes. Numa outra estratificação utilizada para a variável *tratamento recebido*, estratificação 4, foram agrupados os dois estratos com sobrevidas semelhantes (75% e 77%) em um só [(cirurgia com ou sem hormonioterapia) + {cirurgia + quimioterapia, com ou sem hormonioterapia}]. Na análise univariada de Cox estas diferenças estatísticas permaneceram significativas apenas para a estratificação 4 desta variável.

Na análise multivariada de Cox, o modelo mostrado na tabela 16.2 incluiu a variável *tratamento recebido* (4), que foi estatisticamente significativa ($p \leq 0,02$) em três dos estratos e limítrofe em um (cirurgia + radioterapia + quimioterapia com ou sem hormonioterapia; $p=0,05$). As pacientes submetidas à cirurgia com radioterapia com ou sem hormonioterapia e cirurgia com radioterapia e quimioterapia com ou sem hormonioterapia, tiveram menos risco de morrer, respectivamente em 0,41 e 0,24 (proteção), comparativamente às pacientes submetidas à cirurgia com ou sem quimioterapia e com ou sem hormonioterapia (HR=1). As pacientes submetidas à quimioterapia pré-cirúrgica tiveram risco de morte 2,33 vezes maior que as pacientes que foram submetidas à cirurgia com ou sem quimioterapia e com ou sem hormonioterapia.

Estes resultados estão em concordância com a literatura consultada, onde se encontram vários trabalhos em que o grupo de pacientes que recebe cirurgia com tratamento complementar adjuvante, radioterapia e/ou quimioterapia, apresenta melhor sobrevida que o grupo submetido somente à cirurgia.

Revedo quatro trabalhos da literatura (estudos prospectivos) Miguel e cols. (1998) compararam os resultados da cirurgia conservadora com os da cirurgia associada à radioterapia e observaram que em todos a taxa geral de recidiva tumoral era maior quando só se empregava cirurgia. Com seus próprios dados, concluíram que cirurgia conservadora associada aos tratamentos complementares, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, em câncer de mama estágios clínicos I e II, constituiu uma boa opção de tratamento, com resultados de sobrevida geral e intervalo livre de doença aceitáveis e com melhor qualidade de vida.

Para Godoy e cols. (2000), o não tratamento com quimioterapia adjuvante foi um fator significativo para o maior risco de recaída local e à distância e pior sobrevida em 5 anos em sua série. Segundo esses autores, desde a década de 1970 a quimioterapia adjuvante com múltiplas drogas, associada ao tratamento loco-regional, têm aumentado significativamente as taxas de sobrevida geral e sobrevida livre de doença.

Já para Mansour e cols. (1989), Fisher e cols. (1996) e Kato e cols. (2000), existem evidências de que a quimioterapia adjuvante melhora a sobrevida de pacientes com câncer de mama invasor sem metástases para linfonodos axilares.

Johnstone e cols. (2000) afirmam que a terapia adjuvante melhora a sobrevida das pacientes com câncer de mama invasor, pois uma significativa proporção de mulheres com esta neoplasia apresenta metástases subclínicas e este risco aumenta com doença nodal. A terapia com tratamento local (cirurgia mais radioterapia) melhora o controle local da doença e a sobrevida.

Segundo Arriagada e cols. (1992) o tratamento sistêmico adjuvante à cirurgia primária em câncer de mama invasor precoce, fornece um moderado benefício na sobrevida, correspondendo a cerca de ¼ de redução da probabilidade (chance = *odds*) de morte. O efeito em termos de benefício na sobrevida geral é de cerca de 10% em 5 anos para pacientes de alto risco e de cerca de 5% em 5 anos para pacientes de baixo risco (mais de 60% das pacientes com câncer de mama invasor precoce apresentam linfonodos axilares negativos e são consideradas de baixo risco).

Fisher e cols. (2001), trabalhando com 235 pacientes com câncer de mama invasor, linfonodos axilares negativos, com tumores medindo 1,0 cm ou menos, submetidas à cirurgia, cirurgia associada à hormonioterapia ou cirurgia associada à hormonioterapia e quimioterapia, tiveram como resultado sobrevida geral de 8 anos de 90, 92 e 97%, respectivamente. Daí concluírem que quimioterapia e/ou hormonioterapia adjuvantes devem ser consideradas no tratamento de pacientes com câncer de mama

invasor, linfonodos axilares negativos, com tumores medindo 1,0 cm ou menos e receptor de estrogênio negativo ou positivo, respectivamente.

3.2. Variáveis relacionadas aos tumores e aos linfonodos

3.2.1. Características macroscópicas

Nesta série, o tamanho do tumor foi conhecido em 290 casos (83%) e pôde-se observar tumores de grandes dimensões, diferentemente do que foi encontrado na maioria dos trabalhos da literatura pesquisada. O tamanho do tumor variou de 1,0 a 13,0 cm, sendo a média 4,0 cm ($\pm 1,9$) e a mediana 3,5 cm. Somente 50 tumores (15%) eram menores ou iguais a 2,0 cm (T1), enquanto que 178 (55%) mediam entre 2,1 e 5,0 cm (T2) e 62 (19%) eram maiores que 5,0 cm (T3). As pacientes submetidas à quimioterapia pré-cirúrgica (10%), constituíram um estrato à parte, pois a quimioterapia, atuando no tumor, inviabilizou sua medida após o uso (nos casos em que o tumor é muito grande e clinicamente inoperável, se lança mão da quimioterapia pré-cirúrgica para que haja diminuição do tamanho do tumor e torná-lo operável)..

A análise de sobrevida mostrou associação significativa com o tamanho do tumor ($p \leq 0,01$) em todas as estratificações, independente do ponto de corte utilizado. As sobrevidas mais reduzidas ocorreram para as pacientes submetidas à quimioterapia pré-cirúrgica (58%) (os tumores destas pacientes não foram medidos, pois como já foi dito, a quimioterapia altera suas dimensões). Na estratificação onde se utilizou o ponto de corte de 1,0 cm, no estrato “ $\leq 1,0$ cm”, a sobrevida não pôde ser avaliada, pois todas as observações foram censuradas, não havendo ocorrência de óbito. Nas estratificações onde foram utilizados os pontos de corte de 2,0 cm e o do TNM ($\leq 2,0$ cm, 2,1 a 5,0 cm, $> 5,0$ cm), diferentemente do esperado, a sobrevida foi maior para os tumores maiores que 2,0 cm (81%) e para os tumores entre 2,1 e 5,0 cm (86%) quando comparados com os tumores $\leq 2,0$ cm (78%). Não foi encontrada explicação para este fato, a não ser que tenha havido um viés tendencioso na medição dos tumores durante o exame macroscópico ou na coleta dos dados. As sobrevidas encontradas nas categorias das estratificações com pontos de corte de 3,0 e 4,0 cm são muito semelhantes (83% de sobrevida para tumores $\leq 3,0$ cm e $\leq 4,0$ cm; 79% e 77% de sobrevida para tumores $> 3,0$ cm e $> 4,0$ cm, respectivamente).

Na análise univariada de Cox, somente a estratificação com o ponto de corte de 5,0 cm da variável *tamanho do tumor* foi significativa ($p \leq 0,02$; HR= 1,0, 2,02 e 2,88,

respectivamente para os estratos $\leq 5,0$ cm; $> 5,0$ cm e quimioterapia pré-cirúrgica). Esta variável continuou significativa ($p \leq 0,04$) no modelo multivariado de Cox testado, apresentado na tabela 16.3. As pacientes, cujos tumores mediam $> 5,0$ cm e os que foram submetidos à quimioterapia pré-cirúrgica, tiveram risco de morte 1,84 e 3,47 vezes maior, respectivamente, do que aquelas cujos tumores mediam $\leq 5,0$ cm (HR=1).

Os resultados relacionados com o tamanho do tumor apresentados acima estão em concordância com outros dados encontrados na literatura, porém, vale mencionar, mais uma vez, que as grandes dimensões dos tumores desta série contribuíram para a reduzida sobrevida de 80% encontrada nesta coorte.

Como o tamanho do tumor é um fator dependente do tempo, tem sido evidenciado em muitos estudos que ele influencia no prognóstico e, quanto maior for a duração da doença antes do primeiro tratamento, maior será o tamanho do tumor quando ele for pela primeira vez diagnosticado (Mansour *et al.*, 1994; Weidner, 1994; Elston & Ellis, 1996). O valor prognóstico desta variável se baseia na constatação de que as pacientes com tumores menores apresentam maior sobrevida do que aquelas com tumores maiores (Mansour *et al.*, 1994; Weidner, 1994; Elston & Ellis, 1996; Rodrigues *et al.*, 2001). Para Kato e cols. (2000), o tamanho do tumor é um fator prognóstico independente para a sobrevida geral e sobrevida livre de doença.

Segundo Miguel e cols. (1998), há 20 anos a maioria das pacientes com câncer de mama invasor era diagnosticada quando os tumores mediam mais de 2,0 cm, enquanto que hoje, em cerca de 40% dos casos, se diagnosticam tumores menores que 2,0 cm. Este fato é bastante diferente da realidade constatada no presente estudo.

Mansour e cols. (1994) concluíram que nos tumores de até 0,5 cm as taxas de recidiva foram menores que 2%, contrapondo-se às taxas de recidiva de 20 a 25% nos tumores maiores ou iguais a 5 cm. Para pacientes com axila negativa, a taxa de recidiva em 5 anos foi de 11% para os tumores menores que 2 cm, de 22% para aqueles entre 2 e 3 cm e de 24% para os que mediam mais de 5 cm.

Estudando 249 pacientes com estágio III de câncer de mama invasor, na Venezuela, Godoy e cols. (2000) registraram uma sobrevida global e sobrevida livre de doença de 60 meses de 67% e 51%, respectivamente. Segundo esses autores, no hospital onde o trabalho foi realizado, a percentagem de pacientes admitidos com estágio III de câncer de mama duplica as cifras documentadas na literatura: 35% *versus* 10 a 20% em países desenvolvidos e 25 a 40% em países do terceiro mundo. Concluíram ainda que a relação entre o tamanho do tumor e a sobrevida de 5 anos guarda uma relação linear e

inversa, independente da condição dos linfonodos. O efeito adverso do tamanho do tumor na sobrevida foi menor para os pacientes com linfonodos negativos. A sobrevida de 5 anos variou de 45% em pacientes com tumores maiores que 5 cm e linfonodos positivos a 92% em pacientes com tumores menores que 2 cm e linfonodos negativos.

Rosen e cols. (1989) e Fisher e cols. (2001) registraram sobrevidas de 10 anos maiores que 90% para pacientes com tumores T1a e T1b. Já Leitner e cols. (1995) encontraram uma taxa de sobrevida livre de doença de 7 anos de 93%, para pacientes com tumores menores que 1 cm e sem metástases para linfonodos axilares. Segundo Mirza e cols. (2002), o prognóstico de longo prazo para pacientes com linfonodos axilares negativos e tumores muito pequenos (< 1cm) é excelente, com uma taxa de sobrevida livre de doença de 10 anos de 88% e com 75% das pacientes não mostrando evidência de doença em 30 anos. Para pacientes com linfonodos axilares negativos e tumores maiores, a taxa de sobrevida relativa cai para cerca de 85% (variando de 82,2% a 92,3%).

Para Tabár e cols. (1999), a sobrevida geral de 16 anos foi maior para pacientes que tiveram os tumores detectados por mamografia e menor para aquelas cujos tumores foram detectados clinicamente. No primeiro grupo a sobrevida variou de 95,5% para pacientes com tumores de 1 a 5 mm a 80,7% para pacientes com tumores de 11 a 20 mm. No segundo grupo, esta variação foi de 88% a 69,2%, respectivamente.

A variável *tipo de peça cirúrgica* está diretamente relacionada ao tamanho do tumor, pois, para tumores maiores, são indicadas cirurgias mais radicais (mastectomias), ficando as cirurgias parciais (segmentectomias, quadrantectomias e centralectomias) restritas para o tratamento de tumores de pequenas dimensões. Neste estudo, a maior sobrevida, 91%, foi para o grupo de pacientes submetidas às cirurgias parciais; 76% de sobrevida foi registrada para as pacientes do grupo de cirurgias radicais. Esta variável continuou significativa na análise de Cox univariada (HR=2,87; p=0,008) e a significância estatística foi limítrofe na análise multivariada de Cox em um dos modelos testado, apresentado no anexo 9 (HR=2,18; p=0,06).

Para todos os pontos de corte de tamanho de tumor, encontrou-se associação, numa análise univariada realizada com esses dados (dados não apresentados), entre esta variável e o tipo de peça cirúrgica (OR = *odds ratio*, variando de 2,90 a 4,69; p≤0,002).

O comprometimento de pele também é uma variável que se associa positivamente com o tamanho do tumor, pois, quanto menor o tumor, menor a probabilidade de haver comprometimento de pele. Neste estudo, as pacientes, cujos

tumores comprometiam a pele, apresentaram menor sobrevida (56%) do que aquelas sem o comprometimento (84%). Esta variável continuou significativa na análise de Cox, tanto no modelo univariado (HR=3,33; p=0,000) quanto no modelo multivariado apresentado na tabela 16.1 (HR=3,78; p=0,000).

Em uma análise univariada realizada com esses dados (dados não apresentados), para todos os pontos de corte de tamanho de tumor, encontrou-se associação entre esta variável e o comprometimento de pele (OR variando de 1,70 a 3,20; p≤0,02).

Somente 8% das pacientes desta série apresentaram tumores cujas peças cirúrgicas mostravam limites cirúrgicos comprometidos. Esta variável não se associou estatisticamente com a sobrevida.

3.2.2. Características microscópicas

Nesta coorte, 19% dos tumores eram grau 1, 49%, grau 2 e 32%, grau 3. O grau histológico mostrou-se associado estatisticamente à sobrevida de pacientes com câncer de mama. As pacientes com tumores grau 1 obtiveram sobrevida de 94%, as de grau 2, 82% e as de grau 3, 65%. Estas diferenças continuaram significativas tanto na análise univariada de Cox (HR=1 para tumores grau 1; HR=3,04 para tumores grau 2; HR=6,59 para tumores grau 3; p≤0,04), quanto na análise multivariada de Cox, em dois dos modelos testados e apresentados nas tabelas 16.2 e 16.3 (em ambos os modelos, o estrato “grau 2” obteve significância estatística limítrofe). Segundo o modelo da tabela 16.2, os riscos de morrer de câncer de mama foi de 4,79 vezes maior para pacientes com tumores grau 3 e 2,73 vezes maior para pacientes com tumores grau 2, ambos quando comparados com pacientes com tumores grau 1, uma vez controlados os efeitos das demais variáveis presentes no modelo. Para o modelo da tabela 16.3, estes riscos foram, respectivamente, de 4,25 e 2,64 vezes maior.

Em relação aos três componentes do grau histológico, formação tubular, pleomorfismo nuclear e número de mitoses, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na análise de sobrevida de Kaplan Meier. Nas variáveis *formação tubular* e *pleomorfismo nuclear*, não foi possível o cálculo da sobrevida nos estratos “≥ 75%” e “leve”, respectivamente, pois todas as observações foram censuradas, não tendo ocorrido nenhuma falha. As sobrevidas foram de: 82% e 76%, respectivamente, para os estratos “10 a 74%” e “<10%” de formação tubular; de 83% e 69% para pleomorfismo nuclear moderado e intenso, respectivamente; de 93%, 74% e 67%, respectivamente, para os estratos “≤ 9 mitoses”, “10 a 19 mitoses” e “≥ 20 mitoses

por 10 campos de grande aumento”. Na análise univariada de Cox, formação tubular e pleomorfismo nuclear perderam significância estatística. A variável *número de mitoses* obteve significância estatística somente na análise univariada de Cox: $p=0,000$; $HR=1$, $HR=4,00$ e $HR=5,11$ para os estratos “ ≤ 9 mitoses”, “10 a 19 mitoses” e “ ≥ 20 mitoses por 10 campos de grande aumento”, respectivamente.

Bloom e Richardson (1957), usando o sistema de graduação por eles proposto, graduaram 1.406 casos de câncer de mama invasor, dos quais 359 foram acompanhados por 15 anos. Esses autores concluíram que o “grau histológico reflete o potencial de malignidade do tumor e indica quais deles são mais prováveis de apresentar metástases ocultas à distância no momento do tratamento. Entretanto, como as metástases parecem comuns aos três graus histológicos, quando a paciente é pela primeira vez vista, o valor real do grau histológico está em fornecer um guia da velocidade com a qual tais metástases tornam-se ativas, produzem sintomas e causam a morte”. Para pacientes com linfonodos axilares negativos, esses autores encontraram para tumores graus 1, sobrevividas de 5, 10 e 15 anos de 86%, 61% e 49%, respectivamente. Para tumores grau 2, as sobrevividas registradas foram de 68%, 47% e 29%, para 5, 10 e 15 anos, respectivamente. E para os tumores grau 3, os autores encontraram sobrevividas de 5, 10 e 15 anos de 64%, 42% e 25%, respectivamente.

Elston e Ellis (1991), usando a modificação do sistema de graduação proposto por Bloom e Richardson, graduaram 1.830 casos que foram acompanhados por 16 anos. Dezenove por cento dos tumores eram grau 1, 34%, grau 2 e 47%, grau 3. Eles encontraram uma sobrevida maior para tumores de grau 1, quando comparados aos de grau 2 e grau 3 ($p < 0,0001$).

Muitos trabalhos na literatura confirmam os achados de Elston e Ellis (1991) e enfatizam uma associação significativamente forte entre o grau histológico, como medida de diferenciação, e o prognóstico (Weidner, 1994; Pereira *et al.*, 1995; Elston & Ellis, 1996). O grau histológico é um dos fatores mais importantes para predizer o comportamento do câncer de mama invasor. Vários estudos têm demonstrado uma pior sobrevida e um aumento da frequência de metástases para os linfonodos axilares em tumores de alto grau histológico (Elston & Ellis, 1991; Weidner, 1994; Pereira *et al.*, 1995; Leitner *et al.*, 1995; Elston & Ellis, 1996; Elston, 1999; Carvalho, 1999; Yarbrow *et al.*, 1999; Fitzgibbons *et al.*, 2000; Hammond *et al.*, 2000; Simpson *et al.*, 2000).

Em um estudo com 1.529 pacientes, Pereira e cols. (1995), concluíram que a avaliação do grau histológico foi um fator relevante para o prognóstico. Utilizando a

análise multivariada de Cox com as variáveis grau histológico, condição dos linfonodos axilares e tamanho do tumor, esses autores observaram que os três fatores eram independentes ($p < 0,05$) e que o grau histológico foi o fator prognóstico mais importante entre os três testados. Quando eles substituíram o grau histológico pelo tipo do tumor, na análise multivariada, este também se mostrou independente. Quando os quatro fatores foram colocados na análise (grau histológico, tipo do tumor, tamanho do tumor e condição dos linfonodos), todos mostraram-se independentes e a condição dos linfonodos foi o fator mais forte para prever o prognóstico, enquanto o tipo do tumor foi o fator mais fraco.

Godoy e cols. (2000) enfatizaram a importância do grau histológico como medida da agressividade do tumor. Seus resultados mostraram que o grau histológico pouco diferenciado (grau 3), quando comparado com os graus 1 e 2, foi um fator estatisticamente significativo e independente, diminuindo a sobrevida geral.

O Índice Prognóstico de Nottingham, constituído por três fatores prognósticos, tamanho do tumor, grau histológico e condição dos linfonodos axilares, tem sido utilizado ao longo dos anos, em diversos centros, alcançando grande reprodutibilidade. Este índice é considerado um preditor do comportamento do câncer de mama invasor operável e tem sido de grande ajuda na seleção de pacientes para a quimioterapia adjuvante (Elston & Ellis, 1991; Weidmer, 1994; Pereira *et al.*, 1995; Pinder *et al.*, 1995a; Elston & Ellis, 1996; Kollias *et al.*, 1997; Elston, 1999).

Em 1998, o grupo de trabalho instituído pelo *American Joint Committee on Cancer*, recomendou a inclusão do grau histológico de Nottingham ao sistema TNM, e, assim, o grau 3 aumentaria o esquema de estadiamento para tumores T1cN0M0 para estágio clínico IIA e T2N0M0 para estágio clínico IIB (Yarbro *et al.*, 1999).

Alguns autores utilizam somente as características nucleares dos tumores, grau nuclear ou pleomorfismo nuclear, como o fator prognóstico mais importante para o câncer de mama invasor (Rosen *et al.*, 1986; Osborne, 1990; Chadha *et al.*, 1994; Mansour *et al.*, 1994; Silverstein *et al.*, 1994; Pinder *et al.*, 1995a; Leitner *et al.*, 1995; Barth *et al.*, 1997). Outros autores fazem uso da contagem de mitoses dos carcinomas de mama, por considerarem este parâmetro como o melhor indicador do prognóstico (Clayton, 1991; Aaltomaa *et al.*, 1993; Mansour *et al.*, 1994; Jannink *et al.*, 1995; Ladekarl & Jensen, 1995).

O Colégio Americano de Patologistas, em 1999, considerou como sendo fatores prognósticos ou preditivos já comprovados com inúmeras evidências na literatura, o

estágio TNM, o tipo histológico, o grau histológico, a contagem de mitoses e a condição dos receptores hormonais (Fitzgibbons *et al.*, 2000; Hammond *et al.*, 2000).

A graduação histológico nesta série foi realizada, em 94% dos casos, por “dois” observadores: (a) em 140 casos esta graduação foi realizada por dois patologistas (sendo um deles a pesquisadora); o coeficiente kappa encontrado foi de 0,83, o erro padrão de kappa de 0,04 e o p-valor (unicaudal) $< 0,0001$; (b) em 186 casos a graduação histológica feita pela pesquisadora foi comparada com aquela fornecida inicialmente pelos diferentes patologistas na rotina diagnóstica do serviço; o coeficiente kappa encontrado foi de 0,73, o erro padrão de kappa de 0,06 e o p-valor (unicaudal) $< 0,0001$.

O coeficiente kappa de 0,83 encontrado para a concordância inter-observador no grau histológico dos 140 casos é considerada quase perfeita por Landis e Koch (1977) e substancial por Shrout (1998). Para a concordância dos outros 186 casos, o coeficiente kappa de 0,73 é considerado substancial por Landis e Koch (1977) e moderado por Shrout (1998). A menor concordância observada na graduação dos 186 casos já era esperada, uma vez que não houve por parte dos diferentes patologistas da rotina diagnóstica um treinamento específico para este procedimento, como aconteceu com a graduação dos 140 casos que foi feita por dois patologistas treinados. Assim, com estes resultados, confirma-se a reprodutibilidade do sistema de graduação histológica.

O presente estudo foi feito com carcinomas ductais infiltrantes consecutivos e, portanto, não houve seleção desses tumores por qualquer fator prognóstico. As lâminas histológicas foram coradas rotineiramente com hematoxilina e eosina e não foi utilizado qualquer método adicional de detecção de invasão vascular e/ou linfática, além da observação microscópica do patologista. Devido à dificuldade em se separar a invasão vascular da invasão linfática, tanto no exame microscópico quanto em termos de valor prognóstico, as duas foram avaliadas juntos. A frequência de invasão vascular e/ou linfática encontrada neste estudo foi de 37%. Esses dados são compatíveis com os da literatura pesquisada, que varia de 5 a 49% (Weigand *et al.*, 1982; Lauria *et al.*, 1995).

Nesta série, a maior sobrevida, 86%, foi encontrada em pacientes cujos tumores não mostravam invasão vascular e/ou linfática. Para o grupo onde a invasão vascular e/ou linfática estava presente, a sobrevida foi de 67%. A diferença entre essas curvas de sobrevida foi estatisticamente significativa com $p=0,0000$. Na análise de Cox univariada, esta variável continuou significativa (HR=2,63; $p=0,000$), assim como em todos os modelos multivariados de Cox testados. As *hazard ratios* foram de 1,83, 1,85 e 1,81 nos três modelos principais ($p\leq 0,02$), o que significa que as pacientes, cujos

tumores apresentavam invasão vascular e/ou linfática tiveram 1,83, 1,85 e 1,81 vezes mais risco de morrer de câncer de mama que as pacientes cujos tumores não apresentavam a invasão vascular e/ou linfática.

Muita atenção deve ser dispensada para se evitar o diagnóstico excessivo de invasão vascular e/ou linfática, causado por interpretações errôneas de artefatos técnicos, provocados pela má fixação do tecido, onde os ductos mostram-se contraídos, tanto nos carcinomas intra-ductais quanto nos carcinomas ductais infiltrantes (Clemente *et al.*, 1992; Pinder *et al.*, 1994; Elston & Ellis, 1996). A invasão vascular e/ou linfática só deve ser avaliada no tecido mamário da periferia do tumor e nunca dentro dele. Os êmbolos tumorais devem estar presentes dentro de espaços que são completamente revestidos por células endoteliais (Clemente *et al.*, 1992; Elston & Ellis, 1996).

Alguns trabalhos da literatura abordaram a associação entre a presença de invasão vascular e o prognóstico do câncer de mama invasor sem metástases para linfonodos axilares (sobrevida geral, sobrevida livre de doença ou sobrevida livre de metástases) e evidenciaram a presença da invasão vascular como fator prognóstico independente (pior) no prognóstico desta doença (Weigand *et al.*, 1982; Clemente, *et al.*, 1992; Fisher *et al.*, 1993a, b; Pinder *et al.*, 1994; Lauria, *et al.*, 1995; Leitner *et al.*, 1995; Kuru *et al.*, 2003).

A invasão vascular e/ou linfática se associa ao envolvimento de linfonodos axilares (Weigand, *et al.*, 1982; Pinder *et al.*, 1994; Recht & Houlihan, 1995; Barth *et al.*, 1996; Elston & Ellis, 1996; Eisenberg *et al.*, 2001b). Há uma associação, também, entre a invasão vascular e/ou linfática e um maior risco de recidiva tumoral em pacientes com linfonodos negativos, talvez porque esses tumores apresentem micrometástases difíceis de serem detectadas no exame histopatológico de rotina (Elston & Ellis, 1996).

Berger e cols. (1988), estudando 285 tumores de mama sem evidências clínicas de metástases à distância, encontraram uma associação positiva entre micrometástases para medula óssea e invasão vascular e/ou linfática.

Lauria e cols. (1995) concluíram que a invasão vascular e/ou linfática constituiu um fator prognóstico útil a ser utilizado no câncer de mama invasor operável, podendo ajudar a identificar: (a) as pacientes com linfonodos negativos, porém de alto risco e que poderiam se beneficiar de uma terapia adjuvante; (b) as pacientes com linfonodos positivos e de risco muito alto, que poderiam receber uma quimioterapia adjuvante em altas doses. Clemente e cols. (1992) concordando com os autores acima mencionados,

concluíram seu estudo afirmando que a invasão vascular e/ou linfática poderia identificar pacientes com câncer de mama invasor com risco aumentado de recidiva da doença e que poderiam se beneficiar de um tratamento diferenciado.

Pinder e cols. (1994), analisando 1.704 casos de câncer de mama invasor, encontraram invasão vascular e/ou linfática em 22,8% dos casos, havendo grande concordância entre os patologistas. Na análise univariada, a invasão vascular e/ou linfática estava fortemente associada com a condição dos linfonodos axilares, tamanho do tumor, grau histológico e tipo do tumor ($p=0,0001$). Na análise multivariada esta variável mostrou-se independente das outras e foi considerada a que melhor predizia o prognóstico.

Na análise multivariada do estudo de Barth e cols. (1997), incluindo 918 carcinomas de mama (T1), a invasão vascular e/ou linfática foi o fator independente mais forte para predizer a ocorrência de metástases para linfonodos axilares.

Quanto maior o tamanho do tumor, maior a probabilidade de haver invasão vascular e/ou linfática. Ela é infreqüente em tumores menores do que 1 cm (Weidner, 1994).

Nesta pesquisa o número de linfonodos axilares removidos/examinados variou de 5 a 65, com média de 19,6 ($\pm 8,4$) e mediana de 18 linfonodos. Não foi encontrada associação alguma entre esta variável e a sobrevida das pacientes desta coorte, tanto na análise de Kaplan Meier quanto na de Cox, quando se utilizou o ponto de corte de 18 (mediana) para a estratificação da variável em questão. Na literatura pesquisada não existe consenso quanto a esta variável ser fator prognóstico e o assunto permanece controverso.

Mersin e cols. (2003), estudando 270 pacientes com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos, encontraram sobrevida geral de 5 anos de 98,3% quando o número de linfonodos era de 18 ou menos e de 86,7% quando era maior que 18; na análise multivariada de Cox, esta variável permaneceu significativa.

Krag e Single (2003), estudando 72.102 pacientes do programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos ou com até 3 linfonodos comprometidos, concluíram que o número de linfonodos removidos estava associado à sobrevida. Nos dois grupos, quanto maior o número de linfonodos removidos, maior a sobrevida. No grupo de linfonodos negativos, eles encontraram 5% menos de *hazard ratio* de morte para cada linfonodo adicional

removido. Para o outro grupo, a *hazard ratio* de morte foi de 8 a 9% menos para cada linfonodo adicional removido.

Polednak (2003), estudando 69.543 pacientes do Registro de Tumores de Connecticut com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos, encontraram, na análise de Cox, risco de morte significativamente maior para pacientes com até 10 linfonodos examinados quando comparado com pacientes com 20 ou mais nódulos examinados, mesmo com tumores com 2 cm ou menos..

Weir e cols. (2002), estudando 2.278 pacientes com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos, divididos em dois grupos – com e sem o uso de quimioterapia sistêmica adjuvante – encontraram, para o grupo sem quimioterapia, uma taxa de recidiva significativamente maior ($p=0,03$) e uma tendência de sobrevida geral menor ($p=0,06$), quando o número de linfonodos removidos era pequeno. No outro grupo, com quimioterapia, eles não encontraram associação com recidiva tumoral nem com sobrevida geral.

3.2.3. Biomarcadores

A identificação de marcadores que possam prever o comportamento dos tumores é especialmente importante em câncer de mama, devido à variabilidade na progressão clínica da doença. Os estudos utilizando técnicas de biologia molecular têm aumentado a compreensão sobre as bases moleculares desta neoplasia, fornecendo dados valiosos sobre os eventos genéticos associados à etiologia e comportamento do câncer de mama (Nagai, 1995).

Tem se dado um enfoque especial à obtenção de marcadores prognósticos moleculares independentes, com capacidade de prever o risco de ocorrência de recidiva, em pacientes com câncer de mama sem evidência histológica de disseminação da doença para os linfonodos axilares, uma vez que cerca de 30% das pacientes com linfonodos negativos voltam a ter a doença dentro de um período de 5 anos a partir do diagnóstico. Este grupo de pacientes se beneficiaria com uma terapia agressiva, aumentando, assim, a sobrevida. Entretanto, a maioria, cerca de 70%, não vai desenvolver recidivas ou metástases, necessitando apenas de uma terapia menos agressiva. (O'Malley *et al.*, 1996).

Nesta série, 58% dos tumores eram positivos para receptor de estrogênio e 40%, para receptor de progesterona. Somente a variável *receptor de estrogênio* se mostrou estatisticamente significativa na análise de sobrevida de Kaplan Meier, sendo a maior

sobrevida, 84%, observada em pacientes com tumores positivos para receptor de estrogênio e a menor, 72%, para o outro grupo (receptor de estrogênio negativo) ($p=0,006$). A significância estatística desta variável permaneceu na análise univariada de Cox (HR= 1,92; $p=0,007$), porém, não se mostrou independente na análise multivariada.

Os resultados encontrados neste estudo de 58% de tumores positivos para receptor de estrogênio e 40% para receptor de progesterona são baixos se comparados com os dados da literatura pesquisada. A percentagem de positividade para o receptor de estrogênio varia de 60 a 80% (Zeng & Xu, 1991; Vildé & Arkwright, 1992; Stierer *et al.*, 1993; Elliott *et al.*, 1994; Kuukasjärvit *et al.*, 1996), enquanto para o receptor de progesterona esta percentagem é um pouco menor (44-60%) (Zeng & Xu, 1991; Stierer *et al.*, 1993; Elliott *et al.*, 1994; Kuukasjärvit *et al.*, 1996; MacGrogan *et al.*, 1996). Segundo Masood e cols. (1991), as diferenças encontradas podem ser atribuídas tanto ao tamanho da amostra de cada estudo ou às técnicas utilizadas. Acredita-se que um grande número de resultados falso-negativos, quando se utiliza material arquivado, deve-se à perda da imunorreatividade durante a fixação e também ao processamento do tecido (Masood *et al.*, 1991).

Pacientes com tumores positivos para receptores de estrogênio e de progesterona tendem a ter sobrevida livre de doença significativamente maior do que aquelas pacientes cujos tumores são negativos para estes marcadores. O impacto do estado do receptor de estrogênio do tumor primário no prognóstico é maior em pacientes com metástases para linfonodos axilares, sobretudo quando múltiplos linfonodos são afetados. Esse impacto é muito menos importante em pacientes com linfonodos negativos. Os resultados são semelhantes para o receptor de progesterona (Rosen, 1997).

O valor prognóstico dos receptores hormonais é maior nas mulheres pós-menopausa (Pertschuk *et al.*, 1990). As pacientes com tumores positivos para receptor de progesterona mostram maior sobrevida (Thorpe, 1987; Mansour *et al.*, 1994; Costa *et al.*, 2002; Bardou *et al.*, 2003). Os tumores positivos para receptor de estrogênio estão associados a uma maior sobrevida livre de doença e também a uma maior probabilidade de resposta à terapia hormonal (Hendricks & Wilkinson, 1993; Bardou *et al.*, 2003). Alguns autores relataram que a sobrevida geral era significativamente melhor para as pacientes com tumores positivos para receptores de estrogênio e/ou de progesterona (Patino *et al.*, 1988; Osborne, 1990; Reiner *et al.*, 1990; Kelsey & Horn-Ross, 1993;

Mansour *et al.*, 1994; Beckmann *et al.*, 1996; MacGrogan *et al.*, 1996; Pascalicchio *et al.*, 2001; Bardou *et al.*, 2003). Pacientes com negatividade para ambos os receptores mostraram pior prognóstico do que aquelas pacientes com negatividade para apenas um deles (Bardou *et al.*, 2003).

Stierer e cols. (1995), estudando 288 casos de câncer mama, registraram que a determinação de receptor de estrogênio, assim como o tamanho do tumor, o estado dos linfonodos axilares, o grau histológico, a atividade mitótica e o pleomorfismo nuclear foram de valor prognóstico para sobrevida livre de doença e também para a sobrevida geral das pacientes. Na análise multivariada o estado dos linfonodos axilares, o tamanho do tumor e a atividade mitótica, provaram ser fatores prognósticos independentes, enquanto a determinação do receptor de estrogênio mostrou significância apenas na análise univariada.

MacGrogan e cols (1996), estudando 942 casos de carcinoma ductal infiltrante, encontraram, na análise univariada, uma associação significativa entre tumores positivos para receptor de progesterona e outros indicadores de bom prognóstico, tais como, tumores de pequeno tamanho (menores que 2 cm) e tumores de baixo grau histológico. Os tumores positivos para receptor de progesterona também estavam significativamente associados, na análise univariada, com a sobrevida geral e com a sobrevida livre de recidiva e de metástase. Na análise multivariada, no grupo de pacientes com linfonodos axilares negativos, o estado do receptor de progesterona (fracamente positivo ou negativo) foi o único fator preditor (mau prognóstico) independente para a sobrevida geral.

A frequência encontrada, neste estudo, para a expressão aumentada do *cerbB-2* de 26%, está de acordo com os dados da literatura, pois ela é descrita em 10 a 40% dos carcinomas de mama (De Potter & Schelfhout, 1995; Dahiya & Deng, 1998; Houston *et al.*, 1999; Bacchi, 2001). Este marcador, no presente estudo, não esteve associado com a sobrevida.

Numerosos estudos têm sido realizados sobre o significado prognóstico da expressão aumentada de *c-erbB-2* em pacientes com câncer de mama invasor, tanto com axila positiva quanto com axila negativa (MacCann *et al.*, 1991; Osaki *et al.*, 1991; Isola *et al.*, 1992; Schimmelpenning *et al.*, 1992; Têtu & Brisson, 1994; Castiglione *et al.*, 1995; Mittra *et al.*, 1995; Rosen *et al.*, 1995a; Carlomagno *et al.*, 1996; O'Malley *et al.*, 1996; Dahiya & Deng, 1998; Houston *et al.*, 1999). Embora muitos pesquisadores

sugiram que a presença da expressão de *c-erbB-2* alterada seja um sinal de prognóstico desfavorável, o assunto permanece controverso (Rosen *et al.*, 1995a; Bacchi, 2001)

Alguns autores encontraram, em seus estudos, associações estatisticamente significativas entre a expressão aumentada do *c-erbB-2* e uma menor sobrevida (Marks *et al.*, 1994; Castiglione *et al.*, 1995; MacGrogan *et al.*, 1996; Molland *et al.*, 1996; O'Malley *et al.*, 1996; Barbati *et al.*, 1997; Dahiya & Deng, 1998; Houston *et al.*, 1999; Beenken *et al.*, 2001; Yamashita *et al.*, 2004). Entretanto, outros autores falharam em encontrar uma associação significativa entre a sobrevida geral, a sobrevida livre de doença e o *c-erbB-2* (Schimmelpenning *et al.*, 1992, Haerslev & Jacobsen, 1994; Rudolph *et al.*, 1999).

Utilizando diferentes técnicas para detecção do *cerbB-2*, *Southern blot*, *Northern blot*, *Western blot* e imuno-histoquímica (com 7 anticorpos policlonais e 21 monoclonais), em material arquivado de 187 carcinomas de mama, Press e cols. (1994) encontraram resultados extremamente variáveis e não comparáveis e deram uma importante explicação para a variabilidade da taxa de expressão aumentada e resultados discordantes, publicados na literatura médica. Esses autores fizeram uma revisão de vários estudos da literatura e constataram uma considerável variabilidade metodológica, isto é, grandes diferenças no tamanho das amostras, diferentes tempos de seguimento das pacientes, utilização de diversas técnicas de detecção, uso de vários reagentes e uma grande diversificação de anticorpos usados em imuno-histoquímica no material arquivado. Keshgegian (1995) e Bacchi (2001) acrescentaram a essa lista os diferentes critérios de positividade: qualquer coloração de membrana, completa ou não; membrana fortemente ou fracamente corada, em uma pequena percentagem de células ou na maioria delas; coloração do citoplasma de uma pequena percentagem de células ou na maioria delas.

Neste estudo, o MIB-1 foi positivo em 55% dos tumores desta série (tumores com alto índice proliferativo). Na análise de sobrevida de Kaplan Meier as pacientes cujos tumores eram MIB-1 positivos tiveram 74% de sobrevida, enquanto as outras pacientes, cujos tumores eram MIB-1 negativos, tiveram 86% de sobrevida. A diferença entre essas curvas de sobrevida foi estatisticamente significativa ($p=0,004$). Tanto na análise univariada quanto na multivariada de Cox, esta variável continuou significativa. A *hazard ratio* foi de 2,07 ($p=0,005$) na análise univariada e, de 2,15 ($p=0,004$), em um dos três principais modelos testados (Tabela 16.1).

A maioria dos tumores que apresentam altas taxas de proliferação celular são tumores de alto grau de malignidade e também são mais sensíveis ao tratamento, pois, em geral, as drogas antineoplásicas são mais eficazes contra células mais rapidamente proliferativas (Leong & Lee, 1995).

Segundo alguns autores, muitos dos estudos sobre MIB-1 em neoplasias são voltados para seu significado prognóstico. No caso dos carcinomas de mama, a forte relação entre mau prognóstico e elevada taxa de proliferação celular, verificada pela imunomarcagem do MIB-1, é uma constante na literatura médica (Pinder *et al.*, 1995b; Mello & Alves, 1999; Rudolph *et al.*, 1999).

Porém, Mello e Alves (1999) dão ênfase à falta de padronização na metodologia com que o MIB-1 é avaliado na rotina. Segundo eles, também não existe consenso na literatura sobre a forma precisa de quantificação da fração de crescimento pela marcação imuno-histoquímica. A maior parte dos estudos divide os tumores em duas categorias: com alto ou baixo índice de proliferação. Usualmente é estabelecido um percentual que divide os casos nestas categorias, porém, este percentual é bastante variável entre os diferentes estudos.

Arias e cols. (2003) também comentam a grande variabilidade de resultados dos estudos sobre MIB-1, tanto inter-observador quanto inter-laboratorial. Segundo esses autores, não existe padronização na técnica de imuno-histoquímica, tanto da reação *in situ* – na qual são utilizados, para o mesmo fim, clones diferentes de anticorpos e diferentes métodos de fixação, de recuperação antigênica e de amplificação da reação – quanto na padronização da expressão dos resultados, em que há diferentes sistemas: obtenção de escores, segundo o número de núcleos marcados e sua intensidade; relato de uma proporção de núcleos positivos, tanto por um sistema de cruzes quanto por uma percentagem estimada; e, contagem real dos núcleos corados por unidade de área.

Do ponto de vista de variáveis associadas ao prognóstico, esta coorte está constituída por expressiva parcela de pacientes com características clínico-laboratoriais associadas a um perfil de mau prognóstico: 45% das pacientes tinham 60 anos ou mais, 30% apresentavam tumores grandes ao diagnóstico, 32% eram grau 3, 37% mostravam invasão vascular e 55% eram MIB-1 positivos. Além disto, somente 13% das pacientes foram tratadas com cirurgia associada à quimioterapia e radioterapia adjuvantes e 17%, com cirurgia associada à radioterapia adjuvante (ambos os tratamentos com ou sem hormonioterapia), que foram consideradas terapias protetoras. A associação destes

fatores provavelmente contribuiu muito para a reduzida sobrevida (80%) encontrada neste estudo.

Vinte e três por cento dos tumores desta coorte mostraram expressão aumentada do p53. A sobrevida para pacientes com tumores p53 positivos foi de 70% e, para o outro grupo, de 82%. A diferença entre estas curvas de sobrevida foi estatisticamente significativa ($p=0,02$). O p53 continuou significativo na análise univariada de Cox ($HR=1,79$; $p=0,02$), porém, não se mostrou uma variável independente na análise multivariada.

As mutações no gene p53 em câncer de mama invasor foram identificadas em cerca de 15 a 40% dos tumores esporádicos de mama. Essas mutações têm sido associadas a tumores de grande tamanho, tipo histológico ductal, alto grau nuclear, alto grau histológico, ausência de receptor de estrogênio e alta atividade proliferativa. Entretanto, os resultados desses estudos são, pelo menos em parte, conflitantes, e é difícil compará-los, devido às diversas metodologias e técnicas utilizadas (Nagai, 1995; Barbareschi, 1996).

Barbareschi em 1996, comparou os resultados de 37 estudos envolvendo uma população total de 9.860 pacientes. Os estudos foram divididos em três grupos: (a) 12 artigos (4.510 pacientes) encontraram valor prognóstico independente da expressão aumentada do p53 na sobrevida dos carcinomas de mama; (b) 11 artigos (2.331 pacientes) encontraram associação entre a expressão aumentada do p53 e uma pior sobrevida nos carcinomas de mama somente na análise univariada ou em pequenos subgrupos dos pacientes investigados; (c) 12 artigos (3.021 pacientes) não mostraram qualquer valor da expressão aumentada do p53 na sobrevida dos pacientes.

Ainda segundo Barbareschi (1996), a quantificação da expressão aumentada do p53 era geralmente realizada de duas maneiras: por quantificação da porcentagem de núcleos tumorais reativos ou por um sistema de escore mais subjetivo e menos definido (+, ++, +++). Vários pontos de corte foram utilizados pelos diferentes autores e esses variaram de 1 a 75% de células coradas: [14 estudos utilizaram o ponto de corte variando de 1 a 5% e encontraram uma média de 28% de casos positivos (amplitude: 9 a 52%); 6 estudos utilizaram o ponto de corte de 10% e encontraram uma média de 22% de casos positivos (amplitude: 16 a 51%); 8 estudos utilizaram o ponto de corte $> 20\%$ e encontraram uma média de 17% de casos positivos (amplitude: 10 a 24%)].

Em seu estudo de revisão da literatura, Barbareschi (1996) encontrou algumas associações entre a expressão aumentada do p53 e outros fatores prognósticos do câncer

de mama (número de estudos onde se pesquisou/número de estudos onde se encontrou a associação): associações do p53 com: (a) alto grau nuclear e/ou alto grau histológico (6/7); (b) receptores de estrogênio negativos (8/11); (c) grande tamanho de tumor (1/12); (d) linfonodos positivos (1/8); (e) receptores de progesterona negativos (7/9); (f) alto número de mitoses (0/1); (g) expressão aumentada de *c-erbB-2* (2/4); (h) MIB-1/KI-67 (1/1).

Bhatavdekar e cols. (2000) encontraram, na análise multivariada, que a expressão aumentada do p53 foi o preditor independente mais forte da recidiva precoce do câncer de mama estágio II. Enquanto Sirvent e cols. (2001) demonstraram que o p53 esteve associado com o pior prognóstico, tanto em pacientes com linfonodos axilares negativos quanto positivos, Falette e cols. (1998), Song e cols. (1998) e Kato e cols. (2002), relataram que o p53 foi fator prognóstico independente para o prognóstico do câncer de mama somente em pacientes com linfonodos axilares negativos. Rosen e cols. (1995b) falharam em encontrar associação entre a hiperexpressão do p53 e a sobrevida.

Alguns autores relataram que pacientes com tumores positivos para *cerbB-2* e/ou p53 tiveram pior prognóstico, principalmente quando os dois marcadores coexistiam num mesmo tumor (Beenken *et al.*, 2001; Rudolph *et al.*, 2001; Tsutsui *et al.*, 2003; Yamashita *et al.*, 2004). Estudando o p53 e o *cerbB-2* em tumores de 61 pacientes com câncer de mama invasor sem metástases para linfonodos axilares, Silva e cols. (2002), encontraram uma sobrevida de 36 meses. Nem o p53 nem o *cerbB-2* se associaram com as variáveis clínico-patológicas estudadas (tamanho do tumor, grau histológico, tipo histológico, história familiar, recidivas); tampouco se associaram com a sobrevida das pacientes. Eles encontraram apenas uma associação significativa entre o p53 e o *cerbB-2* (Silva *et al.*, 2002).

Os marcadores tumorais devem ser avaliados de forma conjunta. Nenhum marcador isolado pode prever acuradamente o efeito do tratamento em casos individuais. Não existe, por hora, marcador algum isolado que possa prever com exatidão a resposta à terapêutica em um tumor, de uma determinada paciente. Estudos prospectivos deverão tratar de determinar, dentre os marcadores existentes, quais devem ser incorporados à rotina e em que situações em particular (Schmitt & Ponsa, 2000).

O grupo de trabalho instituído pelo *American Joint Committee on Cancer*, para estudar os fatores prognósticos do câncer de mama invasor, decidiu que não havia dados suficientes na literatura, até o momento, para permitir a incorporação de marcadores tumorais no sistema de estadiamento TNM (Yarbro *et al.*, 1999).

Espera-se que no futuro novos fatores prognósticos possam ser integrados aos já existentes, para melhorar a acurácia em prever a probabilidade de recidiva das pacientes com câncer de mama invasor e linfonodos axilares negativos (Leitner et al., 1995). Entretanto, até o momento, para pacientes com câncer de mama invasor em estágio precoce, o tamanho do tumor, o tipo histológico e o grau histológico permanecem como os fatores prognósticos mais importantes (Abner *et al.*, 1998).

4. Detecção precoce do câncer de mama

Para aumentar a incidência de tumores de mama de menor tamanho e sem metástases para linfonodos axilares, deve-se lançar mão, o mais rapidamente possível, de estratégias para a detecção precoce desta neoplasia, através do rastreamento mamográfico, que é recomendado para mulheres entre 50 e 69 anos, com periodicidade nunca superior a 2 anos. O rastreamento mamográfico de rotina pode reduzir em até 25% a mortalidade por câncer de mama (MS, 2003c; MS, 2004a, b; Thuler, 2003).

Em novembro de 2003 foi realizada em Brasília uma “Oficina de trabalho para elaboração de recomendações ao Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama”, organizada pelo Ministério da Saúde. As recomendações apresentadas neste documento dizem respeito a condutas específicas voltadas para o controle do câncer de mama a serem implantadas no Sistema Único de Saúde. Resumidamente, foram recomendadas as seguintes estratégias para o rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas: 1) o exame clínico das mamas deve fazer parte do atendimento integral à mulher em todas as faixas etárias; para mulheres com 40 anos ou mais o exame clínico das mamas deve ser realizado anualmente; 2) mulheres na faixa etária entre 50-69 anos devem ser submetidas a rastreamento mamográfico pelo menos a cada 2 anos; 3) mulheres com risco aumentado para câncer de mama (história familiar de parente de primeiro grau – mãe, irmã ou filha – com câncer de mama antes de 50 anos, ou câncer de mama bilateral, ou câncer de ovário; história familiar de câncer de mama masculino; história pregressa de lesão mamária proliferativa, hiperplasia atípica ou câncer de mama – comprovados por biopsia) devem ser submetidas ao exame clínico das mamas e à mamografia anualmente, a partir dos 35 anos; 4) o auto-exame das mamas, realizado periodicamente, deve ser estimulado somente como estratégia para o conhecimento do corpo, pois não substitui o exame físico realizado por profissional de saúde treinado para esta atividade. (MS, 2004b).

Para que haja no Brasil uma diminuição real do elevado percentual de pacientes em estágios clínicos avançados com câncer de mama e das altas taxas de mortalidade por esta neoplasia, é necessário, senão urgente, que as autoridades competentes ligadas à saúde neste país autorizem o pleno funcionamento do Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama para a detecção precoce desta enfermidade, através do rastreamento mamográfico, juntamente com um trabalho de divulgação de informações às pacientes sobre a doença e melhores condições para um atendimento médico mais digno.

VII. CONCLUSÕES

O câncer de mama é a neoplasia mais freqüente da mulher brasileira e o conhecimento dos fatores prognósticos e/ou preditivos desta enfermidade pode identificar as pacientes de alto risco entre aquelas que apresentam linfonodos axilares negativos ao diagnóstico e que podem se beneficiar de uma terapia mais agressiva como tratamento inicial.

Os resultados deste estudo indicam uma sobrevida geral de 5 anos de 80%, o que é lamentável, por ser bastante reduzida, tendo como agravante deste quadro a dificuldade de acesso das pacientes aos serviços de saúde, o que resultou na alta percentagem (cerca de 30%) de tumores de grande tamanho (> 5,0 cm), principalmente aqueles tumores de pacientes submetidas à quimioterapia pré-cirúrgica para a redução de suas dimensões.

As variáveis que apresentaram associação com a sobrevida na análise univariada (Kaplan Meier) foram: *idade da paciente*, *tratamento recebido*, *tipo de peça cirúrgica*, *comprometimento de pele*, *tamanho do tumor*, *formação tubular*, *pleomorfismo nuclear*, *número de mitoses*, *grau histológico*, *invasão vascular*, *receptor de estrogênio*, *MIB-1/KI67* e *p53*.

Na análise multivariada, foram confeccionados três diferentes modelos de riscos proporcionais de Cox e as seguintes variáveis permaneceram significativas: *idade da paciente* (pior prognóstico para pacientes ≥ 60 anos) (nos três modelos), *tratamento recebido* (melhor prognóstico para pacientes submetidas à cirurgia + radioterapia + quimioterapia adjuvantes, com ou sem hormonioterapia) (em um dos modelos), *tamanho do tumor* (pior prognóstico para pacientes com tumores não mensuráveis devido ao uso de quimioterapia pré-cirúrgica) (em um dos modelos), *comprometimento de pele* (pior prognóstico quando presente) (em um dos modelos), *grau histológico* (pior prognóstico para os tumores grau 3) (em dois dos modelos), *invasão vascular* (pior prognóstico quando presente) (nos três modelos) e *MIB-1* (pior prognóstico quando positivo) (em um dos modelos).

As seguintes variáveis permaneceram independentes no primeiro modelo: *idade da paciente* (HR=1,74; IC95%=1,08-2,80; p=0,02); *comprometimento de pele* (HR=3,78; IC95%=2,30-6,21; p=0,000); *invasão vascular e/ou linfática* (HR=2,45; IC95%=1,52-3,94; p=0,000) e *MIB-1* (HR=2,15; IC95%=1,28-3,60; p=0,004).

As variáveis independentes do segundo modelo foram: idade da paciente (HR=2,08; IC95%=1,19-3,66; p=0,01); tratamento recebido (cirurgia com ou sem quimioterapia com ou sem hormonioterapia: HR=1,0; p=0,000; cirurgia + radioterapia com ou sem hormonioterapia: HR=0,41; IC95%=0,20-0,81; p=0,01; cirurgia + radioterapia + quimioterapia com ou sem hormonioterapia: HR=0,24; IC95%=0,06-1,02; p=0,05; quimioterapia pré-cirúrgica: HR=2,33; IC95%=1,18-4,61; p=0,02); grau histológico (grau 1: HR=1,0; p=0,007; grau 2: HR=2,73; IC95%=0,95-7,83; p=0,06; grau 3: HR=4,79; IC95%=1,63-14,08; p=0,004) e invasão vascular e/ou linfática (HR=1,83; IC95%=1,10-3,06; p=0,02).

No terceiro e último modelo, as variáveis independentes foram: idade da paciente (HR=2,27; IC95%=1,31-3,92; p=0,007); tamanho do tumor ($\leq 5,0$ cm: HR=1,0; p=0,003; $> 5,0$ cm: HR=1,84; IC95%=1,01-3,34; p=0,04; tumores volumosos cujas pacientes foram submetidas à quimioterapia pré-cirúrgica: HR=3,47; IC95%=1,67-7,20; p=0,001); grau histológico (grau 1: HR=1,0; p=0,02; grau 2: HR=2,64; IC95%=0,91-7,61; p=0,07; grau 3: HR=4,25; IC95%=1,54-13,82; p=0,01) e invasão vascular e/ou linfática (HR=1,81; IC95%=1,06-3,01; p=0,02).

Os programas educativos e de detecção precoce pela mamografia devem ser implementados e urgentemente aplicados em escala nacional, para impedir a atual escalada de tumores de grande tamanho e, assim, provocar a conseqüente diminuição das altas taxas de mortalidade por câncer de mama registradas neste país.

BIBLIOGRAFIA

AALTOMAA, S.; LIPPONEN, P. & SYRJÄNEN, K., 1993. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolabeling as a prognostic factor in axillary lymph node negative breast cancer. *Anticancer Research*, 13:533-538.

ABNER, A.L.; COLLINS, L.; PEIRO, G.; RECHT, A.; COME, S.; SHULMAN, L.N.; SILVER, B.; NIXON, A.; HARRIS, J.R.; SCHMITT, S.J. & CONNOLLY, J.L., 1998. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*, 83:2502-2508.

ABREU, E. & KOIFMAN, S., 2002. Fatores prognósticos no câncer de mama feminino. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 48:113-131.

ALONSO, M.; PEPA, L.; SÁNCHEZ, O.; BASCONI, V. & FARIAS, V., 1997. Resultados del tratamiento conservador del cáncer de mama en el servicio de Ginecología y Mastología del Hospital Municipal de Vicente López. *Revista de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología en la Provincia de Buenos Aires*, 28:49-51.

ALVARENGA, M., 1999. Carcinomas da mama. In: Manual de padronização de laudos histopatológicos. Sociedade Brasileira de Patologia (C.E. Bacchi, P.C.C. Almeida & M. Alvarenga, ed.), 2ª ed., pp.194-195, Reichmann & Affonso Editores, Rio de Janeiro, RJ.

ANDERSON, T.J. & PAGE, D.L., 1992. The breast. In: Oxford Textbook of Pathology. Pathology of systems (J. O'D. McGee, P.G. Isaacson & N. A. Wright, ed.), vol 2a., pp. 1643-1681, Oxford: Oxford University Press.

ANDRIOLO, A., 1996. Marcadores tumorais. *Revista Brasileira de Medicina*, 53:641-653.

ARIAS, V.; MAZZA, P.L. & FUNKE, M.A.A., 2003. Processamento tecidual para análise imunoistoquímica de receptores hormonais em carcinoma mamário: dois momentos em um laboratório de anatomia patológica; correlação dos resultados com método bioquímico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 39:223-228.

ARMENGOL, R.V.; LAVARELLO, R.J.; GRUNFELD, P.; SYLVESTRE, G. & BLACONA, M.T., 1981. Tratamiento del cancer de la mama. Nuestra experiencia (1967-1977). *Revista Argentina de Cirugia*, 40:151-157.

ARRAZTOA, J.; PAREDES, H.; SAN MARTÍN, S.; BAEZA, R.; SOLA, A.; ODDO, D.; ARRAZTOA, J. A.; BECKER, P. & VALENZUELA, J., 1990. Resultados

de la cirugía conservadora en el carcinoma invasor de mama precoz. *Revista Chilena de Cirugía*, 42:260-265.

ARRIAGADA, R.; RUTQVIST, L.E.; SKOOG, L.; JOHANSSON, H. & KRAMAR, A., 1992. Prognostic factors and natural history in lymph node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 21:101-9.

BACCHI, C.E., 2001. HER/neu (C-erbB-2) e câncer de mama. *Revista Brasileira de Mastologia*, 11:143-150.

BAKKALI, H.; MARCHAL, C.; LESUR-SCHWANDER, A. & VERHAEGHE, J.L., 2003. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. *Cancer Radiotherapy*, 7:153-159.

BAQUET, C.R. & COMMISKEY, P., 2000. Socioeconomic factors and breast carcinoma in multicultural women. *Cancer*, 88:1256-1264.

BARBARESCHI, M., 1996. Prognostic value of the immunohistochemical expression of p53 in breast carcinoma. A review of the literature involving over 9.000 patients. *Applied Immunohistochemistry*, 4:106-116.

BARBATI, A.; COSMI, E.V.; SIDONI, A.; COLLINI, P.; PORPORA, M.G.; FERRI, I.; LÜTHY, M.; LAURO, V. & BUCCIARELLI, E., 1997. Value of c-erbB-2 and p53 oncoprotein co-over-expression in human breast cancer. *Anticancer Research*, 17:401-405.

BARCIELLI, A. & BALZI, D., 2000. Age at diagnosis, extent of disease and breast cancer survival: a population-based study in Florence, Italy. *Tumori*, 86:119-123.

BARDOU, V.J.; ARPINO, G.; ELLEDGE, R.M.; OSBORNE, C.K. & CLARK, G.M., 2003. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *Journal of Clinical Oncology*, 21:1973-1979

BARNES, D.M., 1993. c-erbB-2 amplification in mammary carcinoma. *Journal of Cellular Biochemistry. Supplement*, 17G:132-138.

BARTH, A.; CRAIG, P.H. & SILVERSTEIN, M.J., 1997. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Cancer*, 79:1918-1922.

BECKMANN, M.W.; NIEDERACHER, D.; MASSENKEIL, G.; TUTSCHEK, B.; BECKMANN, A.; SCHENKO, G.; SCHNÜRCH, H.G. & BENDER, H.G., 1996. Expression analyses of epidermal growth factor receptor and HER-2/neu: no advantage of prediction of recurrence or survival in breast cancer patients. *Oncology*, 53:441-447.

BEENKEN, S.W.; GRIZZLE, W.E.; CROWE, D.R.; CONNER, M.G.; WEISS, H.L.; SELLERS, M.T.; KRONTIRAS, H.; URIST, M.M. & BLAND, K.I., 2001. Molecular biomarkers for breast cancer prognosis: coexpression of c-erbB-2 and p53. *Annals of Surgery*, 233:630-638

BERGER, U.; BETTELHEIM, R.; MANSI, J.L.; EASTON, D.; COOMBES, R.C. & NEVILLE, A.M., 1988. The relationship between micrometastases in the bone marrow, histopathologic features of the primary tumor in breast cancer and prognosis. *American Journal of Clinical Pathology*, 90:1-6.

BHATAVDEKAR, J.M.; PATEL, D.D.; SHAH, N.G.; VORA, H.H.; SUTHAR, T.P.; CHIKHLIKAR, P.R.; GHOSH, N. & TRIVEDI, T.I., 2000. Prognostic significance of immunohistochemically localized biomarkers in stage II and stage III breast cancer: a multivariate analysis. *Annals of Surgical Oncology*, 7:305-311.

BIASUTTI, S.N. & BISIO, L.M., 1986. Recidiva locorregional en el cáncer de mama *Revista Argentina de Cirugia*, 51:295-297.

BLAMEY, R.W.; DAVIES, C.J.; ELSTON, C.W.; JOHNSON, J.; HAYBITTLE, J.L.; MAYNARD, P.V., 1979. Prognostic factors in breast cancer – the formation of a prognostic index. *Clinical Oncology*, 5:1-10.

BLOOM, H.J. & RICHARDSON, W.W., 1957. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1049 cases of which 359 have been followed for 15 years. 1957. *British Journal of Cancer*, 11:359-377.

BRUNO, S.; BIASUTTO, S.N. & FRIZZA, A., 1987. Evaluación sobre 10 años de cirugía conservadora en el cancer de mama *Revista Argentina de Cirugia*, 53:298-300.

BULL, S. B.; OZCELIK, H.; PINNADUWAGE, D.; BLACKSTEIN, M.E.; SUTHERLAND, D.A.; PRITCHARD, K.I.; TZONTCHEVA, A.T.; SIDLOFSKY, S.; HANNA, W.M.; QIZILBASH, A.H.; TWEEDDALE, M.E.; FINE, S.; MCCREADY, D.R. & ANDRULIS, I.L., 2004. The combination of p53 mutation and neu/erbB-2 amplification is associated with poor survival in node-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22:86-96.

BUNDRED, N.J., 2001. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 27:137-142.

BUSCH, E.; KEMENY, M.; FREMGEN, A.; OSTEEEN, R.T.; WINCHESTER, D.P. & CLIVE, R.E., 1996. Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer*, 78:101-111.

CAMP, R.L.; RIMM, E.B. & RIMM, D.L., 2000. A high number of tumor free axillary lymph nodes from patients with lymph node negative breast carcinoma is associated with poor outcome. *Cancer*, 88:108-113

CARLOMAGNO, C.; PERRONE, F.; GALLO, C.; DE LAURENTIIS, M.; LAURIA, R.; MORABITO, A.; PETTINATO, G.; PANICO, L.; D'ANTONIO, A.; BIANCO, A.R. & DE PLACIDO, S., 1996. c-erbB-2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph-node metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 14:2702-2708.

CARTER, C.L.; ALLEN, C. & HENSON, D.E., 1989. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer*, 63: 181-187.

CARVALHO, F.M., 1999. Fatores preditivos de recidiva local em cirurgia conservadora da mama. In: XXII Congresso Brasileiro de Patologia, Curitiba, PR, Brasil. *Hand-out* do curso longo número 2.

CASSANELLO, G.E.; XYNOS, F.P.; MÉNDEZ, R.E. & ASÍS, M., 1988. Tratamiento conservador del carcinoma de mama: seis años de sobrevida actuarial en 138 pacientes. *Revista Argentina de Cirugia*, 54:203-208.

CASTIGLIONI, T.; ELSNER, B.; CURUTCHET, H. P.; MOSTESIONS, M. & DEBONIS, D., 1995. Análisis inmuno-histoquímico de p53 y c-erbB-2 en el carcinoma de mama. *Medicina (Buenos Aires)*, 55:415-420.

CELIS, J.R. & PAGÉS, R.R., 1999. Tratamiento preservador del cáncer de la mama: experiencia personal en 15 años. *Gaceta Médica de Caracas*, 107:32-55.

CHADHA, M.; CHABON, A.B.; FRIEDMANN, P. & VIKRAM, B., 1994. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. A multivariate analysis. *Cancer*, 73: 350-353.

CHAGAS, C.R., 1994. Aspectos populacionais do câncer de mama. *Revista Brasileira de Mastologia*, 4:11-16.

CHUNG, M.; CHANG, H.R.; BLAND, K.I. & WANEBO, H.J., 1996. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer*, 77: 97-103.

CLAYTON, F., 1991. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. Mitotic count is the best single predictor. *Cancer*, 68:1309-1317.

CLEMENTE, C.G.; BORACCHI, P.; ANDREOLA, S.; DEL VECCHIO, M.; VERONESI, P. & RILKE, F.O., 1992. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. *Cancer*, 69:1396-1403.

COSTA, S.D.; LANGE, S.; KLINGA, K.; MERKLE, E. & KAUFMANN, M., 2002. Factors influencing the prognostic role of oestrogen and progesterone receptor levels in breast cancer--results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow-up. *European Journal of Cancer*, 38:1329-1334.

DAHIYA, R. & DENG, G., 1998. Molecular prognostic markers in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 52:185-200.

DE LUCA, L.A; SCHMITT, F.C.; ZAMBOTTI, R.P.; DE LUCA, H.M. & TRAIMAN, P., 1998. Recentes aquisições em mastologia. *Revista Brasileira de Mastologia*, 8:146-156.

DE POTTER, C.R. & SCHELFHOUT, A.M., 1995. The neu-protein and breast cancer. *Virchows Archive*, 426:107-115.

DIAB, S.G.; ELLEDGE, R.M. & CLARK, G.M., 2000. *Journal of the National Cancer Institute*, 92:550-556.

EISENBERG, A.L.A., 1998. Câncer de mama: Fatores preditivos da ocorrência de metástases para linfonodos axilares. Dissertação de Mestrado, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, 197 pp.

EISENBERG, A.L.A. & KOIFMAN, S., 2000. Aspectos gerais dos adenocarcinomas de mama, estadiamento e classificação histopatológica com descrição dos principais tipos. *Revista Brasileira de Cancerologia* 46:63-77, (a).

EISENBERG, A.L.A. & KOIFMAN, S., 2000. Fatores prognósticos do câncer de mama. *Revista Brasileira de Mastologia*, 10:75-87 (b).

EISENBERG, A.L.A. & KOIFMAN, S., 2001. Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão da literatura). *Revista Brasileira de Cancerologia*, 47:377-388.

EISENBERG, A.L.A.; KOIFMAN, S. & REZENDE, L.M.M.C., 2001. Hormone receptors: association with prognostic factors for breast cancer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 47: 49-58 (a).

EISENBERG, ALA; KOIFMAN, S & REZENDE, L.M.M.C., 2001. Predictive factors to lymph node involvement on breast cancer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 47:389-396 (b).

EL-A HELAL, T.; KHALIFA, A. & KAMEL, A.S., 2000. Immunohistochemical expression of p53 and c-erbB2 proteins in breast cancer in Egypt. *Anticancer Research*, 20:2145-2150.

ELJAIK, J.A.D. & DÍAZ, O.S., 1990. Câncer de mama: estudo de 5 años. *Revista Cubana de Cirurgia*, 29:12-26.

ELLEDGE, R.M. & ALLRED, D.C., 1994. The p53 tumor supressor gene in breast cancer. *Breast Cancer Reserach and Treatment*, 32:39-47.

ELLIOTT, R.L.; HEAD, J.F. & McCOY, J.L., 1994. Comparison of estrogen and progesterone receptor status to lymphocyte immunity against tumor antigens in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 30:299-304.

ELSTON, C.W. & ELLIS, I.O., 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19:403-410.

ELSTON, C.W. & ELLIS, I.O., 1996. Prognostic factors in breast cancer. In: United States and Canadian Academy of Pathology, Annual Meeting, handout, pp. 1-73..

ELSTON, C.W., 1999. Prognostic factors in patient management. In: XXII Congresso Brasileiro de Patologia, Curitiba, PR, Brasil. *Hand-out* do curso longo número 2, pp. 8-19.

FALETTE, N.; PAPERIN, M.P.; TREILLEUX, I.; GRATADOUR, A.C.; PELOUX, N.; MIGNOTTE, H.; TOOKE, N.; LOFMAN, E.; INGANAS, M.; BREMOND, A.; OZTURK, M. & PUISIEUX, A., 1998. Prognostic value of P53 gene mutations in a large series of node-negative breast cancer patients. *Cancer Reasearch*, 58:1451-1455.

FARIA S.L. & AMALFI, C., 1993. Tratamento conservador do câncer de mama: resultados de 148 pacientes com 88 meses de seguimento mediano. *Jornal Brasileiro de Ginecologia*, 103:63-66.

FARIA, S.L.; CHIMINAZZO JR., H.; KOSEKI, N. & OLIVEIRA FILHO, J.A., 1986. Cirurgia conservadora e radioterapia no tratamento do câncer de mama: resultados preliminares de 148 pacientes. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 32:54-60.

FARIA, S.L.; CHIMINAZZO JR., H.; SCHLUPP, W.R. & CUNHA, L.S.M., 1987. Ressecção tumoral e radioterapia como tratamento do câncer da mama estágio II. *Jornal Brasileiro de Ginecologia*, 97:113-117.

FELLER, I.P. & BALLESTEROS, G.R., 1989. Cancer de mama y embarazo. *Boletín del Hospital San Juan de Dios*, 36:376-386.

FISCHER, B.; DIGNAM, J.; MAMOUNAS, E.P.; CASTANTINO, J.P.; WIEKERHAM, D.I.; REDMOND, C.; WOLMARK, N.; DIMITROV, N.V.; BOWMAN, D.M.; GLASS, A.G.; ATKINS, J.N.; ABRAMSON, N.; SUTHERLAND, C.M.; ARON, B.S. & MARGOLESE, R.G., 1996. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen-receptor-negative tumors: eight-year results from national surgical adjuvant and breast and bowel project (NSAB) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *Journal Clinical Oncology*, 14:1982-1992.

FISCHER, B.; SLACK, N.H. & BROSS, I.D.J., 1969. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer*, 24:1071-1080.

FISHER, B.; DIGNAM, J.; TAN-CHIU, E.; ANDERSON, S.; FISHER, E.R.; WITTLIFF, J.L. & WOLMARK, N., 2001. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *Journal of the National Cancer Institute*, 93:112-120

FISHER, E.R.; ANDERSON, S.; REDMOND, C. & FISHER, B., 1993. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project. (Protocol B-06). 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer*, 71:2507-2514 (a).

FISHER, E.R.; COSTANTINO, J.; FISHER, B.; REDMOND, C. & COLLABORATING NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT INVESTIGATORS, 1993. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Discriminants for 15-year survival. *Cancer*, 71:2141-2150 (b).

FITZGIBBONS, P.L.; PAGE, D.L.; WEAVER, D.; THOR, A.D.; ALLRED, D.C.; CLARK, G.M.; RUBY, S.G.; O'MALLEY, F.; SIMPSON, J.F.; CONNOLLY, J.L.; HAYES, D.F.; EDGE, S.B.; LICHTER, A. & SCHMITT, S., 2000. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus statement 1999. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 124:966-978.

FREITAS R.J.; PAULINELLI, R.R.; COELHO, A.S.G.; RIBEIRO, L.F.J.; QUEIROZ, G.S.; ESPERIDIÃO, M.D.; CATÃO, R.A.; SILVA, M.A.C. & PEREIRA, R.J., 1997. Análise da sobrevivência de pacientes com câncer de mama localmente

avanzado submetidas à quimioterapia neo-adjuvante (FACV). *Revista Brasileira de Mastologia*, 7:9-15.

FUENTES, J.P.P.; MROCHKOVSKI, A.M. & BROCHADO, M.M., 1991. Incidencia de factores de riesgo en el cáncer mamario de la mujer uruguaya. *Cirurgia del Uruguay*, 61:7-14.

GADELHA, A.M.J., 1997. Casos notificados de AIDS no Município do Rio de Janeiro, 1983-1993: Análise de sobrevivida. Tese de Doutorado, São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 140 pp.

GODOY, A.; BETANCOURT, L.; TARONNA, I.; MARTIRENÉ, E. & HIGUERREY, J., 2000. Evaluación del carcinoma de mama estadio III en el Instituto de Oncología Luis Razetti. *Revista Venezolana de Oncología*, 12:106-121.

GÖHRING, U.J.; SCHARL, A.; THELEN, U.; AHR, A. & CROMBACH, G., 1996. Comparative prognostic value of cathepsin D and urokinase plasminogen activator, detected by immunohistochemistry, in primary breast carcinoma. *Anticancer Research*, 16:1011-1018 (a).

GÖHRING, U.J.; SCHARL, A.; THELEN, U.; AHR, A.; CROMBACH, G. & TITIUS, B. R., 1996. Prognostic value of cathepsin D in breast cancer: comparison of immunohistochemical and immunoradiometric detection methods. *Journal of Clinical Pathology*, 49:57-64 (b).

GREENHOUGH, R.B., 1925. Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. *Journal of Cancer Research*, 9: 452-463.

GUERRERA, J.J.M.; VILORIO, C.R.; CASTILLO, L.F. & GUERRERO, Z.M., 1994. Radioterapia posoperatória en cancer de mama T1 y T2 no de cuadrantes interno region retroareolar. Resultados terapeuticos a 5 anos. *Revista Cubana de Oncologia*, 10:29-33.

HAERSLEV, T, & JACOBSEN, G.K., 1994. c-erbB-2 oncoprotein is not an independent prognostic parameter in primary breast cancer. An immunohistochemical study. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 102:612-622.

HAERSLEV, T.; JACOBSEN, G.K. & ZEDELER, K., 1996. Correlation of growth fraction by Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunohistochemistry with histopathological parameters and prognosis in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Research and Treatment*, 37:101-113.

HAFFTY, B.G.; LEE, C.; PHILPOTTS, L.; HORVATH, L.; WARD, B.; MCKHANN, C. & TOCINO, I., 1998. Prognostic significance of mammographic

detection in a cohort of conservatively treated breast cancer patients. *The Cancer Journal from Scientific American*, 4:35-40.

HAMMOND, M.E.H.; FITZGIBBONS, P.L.; COMPTON, C.C.; GRIGNON, D.J.; PAGE, D.L.; FIELDING, L.P.; BOSTWICK, D.; PAJAK, T.F.; for the Members of the Cancer Committee and Conference Participants, 2000. College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors – which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 124:958-965.

HARDY, E.E.; PINOTTI, J.A.; OSIS, M.J.D. & FAÚNDES, A., 1993. Variáveis reprodutivas e risco para câncer de mama: Estudo caso-controle desenvolvido no Brasil. *Boletim de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 115:93-102.

HENDRICKS, J.B. & WILKINSON, E.J., 1993. Comparison of two antibodies for evaluation of estrogen receptors in paraffin-embedded tumors. *Modern Pathology*, 6:765-770.

HOLLI, K. & ISOLA, J., 1997. Effect of age on the survival of breast cancer patients. *European Journal of Cancer*, 33:425-428.

HORST, J.L.; BOZKO, L. P.; MAHFUS, M. A.; BETAT, R.; MAESTRI, T.; BIAZUS, J. V.; MENKE, C. H. & CAVALHEIRO, J. A., 1994. Câncer de mama: análise clínico-epidemiológica de 892 casos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 16:220-225.

HOST, H. & LUND, E.L., 1986. Age as prognostic factor in breast cancer. *Cancer*, 57:2217-2221.

HOUSTON, S.J.; PLUNKETT, T.A.; BARNES, D.M.; SMITH, P.; RUBENS, R.D. & MILES, D.W., 1999. Overexpression of c-erbB2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer. *British Journal of Cancer*, 79:1220-1226.

ISOLA, J.; VISAKORPI, T.; HOLLI, K. & KALLIONIEMI, O.P., 1992. Association of overexpression of tumor suppressor protein p53 with rapid cell proliferation and poor prognosis in node-negative breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 84:1109-1114.

JACOBS, T.W.; GOWN, A.M.; YAZIJI H.; BARNES, M.J. & SCHNITT, S.J., 1999. Specificity of HerceptTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *Journal of Clinical Oncology*, 17:1983-1987.

JANNINK, I.; VAN DIEST, P.J. & BAAK, J.P.A., 1995. Comparison of the prognostic value of four methods to assess mitotic activity in 186 invasive breast cancer patients: classical and random mitotic activity assessments with correction for volume percentage of epithelium. *Human Pathology*, 26:1086-1092.

JEMAL, A.; TIWARI, R.C.; MURRAY, T.; GHAFOR, A.; SAMUELS, A.; WARD, E.; FEUER, E.J. & THUN, M.J., 2004. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 54:8-29.

JEMAL, D.V.M.A.; THOMAS, M.P.H.A.; MURRAY, T. & THUN, M., 2002. Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 52:23-47.

JEZIORSKI, A.; BLONSKI, J.Z. & NIEWIADOMSKA, H., 2000. The expression of products of oncogens c-erbB2 and EGFR and proliferating antigens Ki67 and PCNA in primary invasive ductal cancer of female breast. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 19:61-67.

JOHNSTONE, P.A.S.; NORTON, M.S. & RIFFENBURGH, R.H., 2000. Survival of patients with untreated breast cancer. *Journal Surgical Oncology*, 73: 273-277.

JONES, S.; CLARK, G.; KOLESZAR, S.; ETHINGTON, G.; MENNEL, R.; PAULSON, S.; BROOKS, B.; KERR, R.; DENHAM, C.; SAVIN, M.; WHITE, C.; BLUM, J.; KIRBY, R.; STONE, M.; PIPPEN, J.; KITCHENS, L.; GEORGE, T.; COOPER, B.; PETERS, G.; KNOX, S.; GRANT, M.; CHEEK, H.; JONES, R.; KUHN, J.; LIEBERMAN, Z.; SAVINO, D. & RIETZ, C., 2001. Low proliferative rate of invasive node-negative breast cancer predicts for a favorable outcome: a prospective evaluation of 669 patients. *Clinical Breast Cancer*, 1:310-314; discussion 315-317

KAPLAN, E.L. & MEIER, P.L., 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53:457-481.

KATO, T.; KAMEOKA, S.; KIMURA, T.; TANAKA, S.; NISHIKAWA, T. & KOBAYASHI, M., 2002. p53, mitosis, apoptosis and necrosis as prognostic indicators of long-term survival in breast cancer. *Anticancer Research*, 22:1105-1111

KATO, T.; KIMURA, T.; MIYAKAWA, R.; FUJII, A.; YAMAMOTO, K.; KAMEOKA, S.; NISHIKAWA, T. & KASAJIMA, T., 2000. Clinicopathologic study associated with long-term survival in Japanese patients with node-negative breast cancer. *British Journal of Cancer*, 82:404-411.

KELSEY, J.L. & HORN-ROSS, P.L., 1993. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiologic Reviews*, 15:7-16.

KESHGEGIAN, A.A., 1995. ErbB-2 oncoprotein overexpression in breast carcinoma: inverse correlation with biochemically - and immunohistochemically - determined hormone receptors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 35:201-210.

KLEINBAUM, D.G., 1996. Survival analysis. A self-learning text (statistics in the health sciences). Springer Verlag, New York.

KOGEVINAS, M. & PORTA, M., 1997. Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence. *IARC Scientific Publications* , 138:177-206

KOIFMAN, S., 1995. Incidência de câncer no Brasil. In: Os Muitos Brasis - saúde e população na década de 80 (M.C.S. Minayo, org.), pp. 143-176, São Paulo: Editora Hucitec – Abrasco.

KOLLIAS, J.; ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O.; ROBERTSON, J.F.R. & BLAMEY, R.W., 1997. Early-onset breast cancer – histopathological and prognostic considerations. *British Journal of Cancer*, 75:1318-1323.

KRAG, D.N. & SINGLE, R.M., 2003. Breast cancer survival according to number of nodes removed. *Annals of Surgical Oncology*, 10:1152-1159.

KRIEGER, N.; VAN DEN EEDEN, S.K.; ZAVA, D. & OKAMOTO, A., 1997. Race/ethnicity, social class, and prevalence of breast cancer prognostic biomarkers: a study of white, black, and Asian women in the San Francisco bay area. *Ethnicity & Disease*, 7:137-149.

KURU, B.; CAMLIBEL, M.; ALI GULCELIK, M. & ALAGOL, H ., 2003. Prognostic factors affecting survival and disease-free survival in lymph node-negative breast carcinomas. *Journal of Surgical Oncology*, 83:167-172.

KUUKASJÄRVI, T.; KONONEN, J.; HELIN, H.; HOLLI, K. & ISOLA, J., 1996. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 14:2584-2589.

LADEKARL, M. & JENSEN, V., 1995. Quantitative histopathology in lymph node-negative breast cancer. Prognostic significance of mitotic counts. *Virchows Archive*, 427:265-270.

LANDIS, J.R. & KOCH, G.G., 1977. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33:159-174.

LAURIA, R.; PERRONE, F.; CARLOMAGNO, C.; De LAURENTIIS, M.; MORABITO, A.; GALLO, C.; VARRIALE, E.; PETTINATO, G.; PANICO, L.; PETRELLA, G.; BIANCO, A.R. & DE PLACIDO, S., 1995. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer*, 76:1772-1778.

LEITNER, S.P.; SWERN, A.S.; WEINBERGER, D.; DUNCAN, L.J. & HUTTER, R.V.P., 1995. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a, b N0 M0). *Cancer*, 76:2266-2274.

LEONG, A.S.-Y. & LEE, A.K.C., 1995. Biological indices in the assessment of breast cancer. *Journal of Clinical Pathology: Clinical Molecular Pathology*, 48: M221-M238.

MACGROGAN, G.; SOUBEYRAN, I.; De MASCAREL, I.; WAFFLART, J.; BONICHON, F.; DURAND, M.; AVRIL, A.; MAURIAC, L.; TROJANI, M. & COINDRE, J.M., 1996. Immunohistochemical detection of progesterone receptors in breast invasive ductal carcinomas. A correlative study of 942 cases. *Applied Immunohistochemistry*, 4:219-227.

MANSOUR E.G.; GRAY, R.; SHATILA, A.H.; OSBORNE, C.K.; TORMEY, D.C.; GILCHRIST, K.W.; COOPER, M.R. & FALKSON, G., 1989. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 320:485-490.

MANSOUR, E.G.; RAVDIN, P.M. & DRESSLER, L., 1994. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer*, 74:381-400.

MARKS, J.R.; HUMPHREY, P.A.; WU, K.; BERRY, D.; BANDARENKO, N.; KERNS, B.J. & IGLEHART, J.D., 1994. Overexpression of p53 and HER-2/neu proteins as prognostic markers in early stage breast cancer. *Annals of Surgery*, 219:332-341.

MASOOD, S.; DEE, S. & GOLDSTEIN, J.D., 1991. Immunocytochemical analysis of progesterone receptors in breast cancer. *American Journal of Clinical Pathology*, 96:59-63.

MAYORIA, J.F.V. & PALA, G.J.P., 1991. Tratamiento del cáncer de mama en un hospital general / Breast cancer treatment in a general hospital. *Diagnóstico (Perú)*, 27:111-116.

MCCANN, A.H.; DERVAN, P.A.; O'REGAN, M.; CODD, M.B.; GULLICK, W.J.; TOBIN, B.M. & CARNEY, D.N., 1991. Prognostic significance of c-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer. *Cancer Research*, 51:3296-3303.

MELLO, E.S. & ALVES, V.A.F., 1999. Determinação da fração de proliferação celular no carcinoma de mama pela marcação imunoistoquímica do antígeno nuclear Ki-67: comparação dos métodos quantitativo e semi-quantitativo. *Jornal Brasileiro de Patologia*, 35:200-205.

MERSIN, H.; YILDIRIM, E.; BULUT, H. & BERBEROGLU, U., 2003. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 29:132-138.

MIGUEL, L.F.M.; BRAOJO, I.P.; VARELA, I.S. & DIAZ, R.R., 1998. Cirugía conservadora + radioterapia en el cáncer temprano de mama. *Revista Cubana de Oncología*, 14:143-148.

MIRZA, A.N.; MIRZA, N.Q.; VLATOS, G. & SINGLETARY, S.E., 2002. Prognostic factors in node-negative breast cancer. A review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Annals of Surgery*, 235:10-26.

MITTRA, I.; REDKAR, A.A., BADWE, R.A., 1995. Prognosis of breast cancer: evidence for interaction between *c-erbB-2* overexpression and number of involved axillary lymph nodes. *Journal of Surgical Oncology*, 60:106-111.

MOLLAND, J.G.; BARRACLOUGH, B.H.; GEBSKI, V.; MILLIKEN, J. & BILOUS, M., 1996. Prognostic significance of *c-erbB-2* oncogene in axillary node-negative breast cancer. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 66:64-70.

MOORMAN, P.G.; HAMZA, A.; MARKS, J.R. & OLSON, J.A., 2001. Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in patients with lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer*, 91:2258-2262.

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 1995. Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Base Populacional, vol. 2, Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Programas de Controle do Câncer / Pro-Onco.

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 2002. Estimativa da Incidência e Mortalidade por câncer no Brasil, 2002. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer. Coordenadoria Nacional de Prevenção e Vigilância do Câncer - Conprev.

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 2003. Câncer no Brasil – Dados dos Registros de Base Populacional. <<http://www.inca.gov.br/regpop/2003/comentarios.asp?ID=13>> (a).

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 2003. Estimativa da Incidência e Mortalidade por câncer no Brasil, 2003. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer. Coordenadoria Nacional de Prevenção e Vigilância do Câncer – Conprev (b).

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 2003. Prevenção do câncer de mama: normas e recomendações do INCA. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 49:208 (c).

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 2004. Câncer de mama <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=336> (a)

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 2004. Consenso para o controle do câncer de mama <http://www.inca.gov.br/publicacoes/Sintese_consenso_mama.pdf> (b)

MUÑOZ, G.H.; VALLENILLA, A.; BRACHO, J.; MAGNELLI, A. & HURTADO, O., 1994. Tratamiento preservador del cáncer de mama precoz / Preservative treatment of early breast cancer. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 54:39-46.

NAGAI, M.A., 1995. Alterações genéticas em câncer de mama. *Revista Brasileira de Mastologia*, 5:31-41.

NAIDU, R.; YADAV, M.; NAIR, S. & KUTTY, M.K., 1998. Immunohistochemical analysis of p53 expression in primary breast carcinomas. *Anticancer Research*, 18:65-70.

NIXON, A.J.; SCHNITT, S.J.; GELMAN, R.; GAGE, I.; BORNSTEIN, B.; HETEKIDIS, S.; RECHT, A.; SILVER, B.; HARRIS, J.R. & CONNOLLY, J. L., 1996. Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. *Cancer*, 78:1426-1431.

NOBLÍA, C.; DE CRISTÓFARO, O.; CÁCERES, V.; MORGADO, C.C.; SÁENZ, J.; GONZÁLEZ, E. & GOROSTIDI, S., 1994. Cáncer de mama axila negativa sin tratamiento adyuvante sistémico. *Revista Argentina de Mastologia*, 13:258-264.

O'MALLEY, F.P.; SAAD, F.Z.; KERKVLIT, N.; DOIG, G.; STITT, L.; AINSWORTH, P.; HUNDAL, H.; CHAMBERS, A.F.; TURNBULL, D.I. & BRAMWELL, V., 1996. The predictive power of semiquantitative immunohistochemical assessment of p53 and C-erb B-2 in lymph node-negative breast cancer. *Human Pathology*, 27:955-963.

OSAKI, A.; TOI, M.; YAMADA, H.; KAWAMI, H.; KUROI, K. & TOGE, T., 1991. Prognostic significance of expression of c-erbB-2 oncoprotein in breast cancer patients. *Gan to Kagaku Ryoho*, 18:1181-1185.

OSBORNE, C.K., 1990. Prognostic factors in breast cancer. *Principles & Practice of Oncology*, 4:1-11.

OSBORNE, C.K.; YOCHMOWITZ, M.G.; KNIGHT, W.A. & MCGUIRE, W.L., 1980. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer*, 46:2884-2888.

OZBUN, M.A. & BUTEL, J.S., 1995. Tumor supressor p53 mutations and breast cancer: a critical analysis. *Advances in Cancer Research*, 66:71-141.

PACHECO, J. P.; BURMEISTER, R.C.; STEINBERG, J.M.; MUÑOZ, C. & CID, L., 1994. Câncer de mama etapa I y II: resultados del tratamiento conservador. *Revista Chilena de Cirugia*; 46:371-376.

PAGE, D.L.; GRAY, R.; ALLRED, C.; DRESSLER, L.G.; HATFIELD, A.K.; MARTINO, S.; ROBERT, N.J. & WOOD, W.C., 2001. Prediction of node-negative breast cancer outcome by histologic grading and S-phase analysis by flow cytometry. *American Journal of Clinical Oncology*, 24:10-18.

PASCALICCHIO, J.C.; FRISTACHI, C.E. & BARACAT, F.F., 2001. Câncer de mama: fatores de risco, prognósticos e preditivos. *Revista Brasileira de Mastologia*, 11:71-84.

PASZTERNAK, T.; COSTA, C.R.A.; & VILLELA, A.C.O., 1994. Estudo preliminar do estado atual das pacientes submetidas ao tratamento conservador do câncer de mama do Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - CGLGLINCA. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 40:201-205.

PATEY, D.H. & SCARF, R.W., 1928. The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. *The Lancet* i:801-804.

PATINO, J.F.; CAVANZO, C. & FRANCISCO, J., 1988. Receptores de estrogênio em câncer mamário: demonstração imuno-histoquímica com anticorpos monoclonais. *Cirurgia (Bogotá)*, 3:5-8.

PEREIRA, H.; PINDER, S.E.; SIBBERING, D.M.; GALEA, M.H.; ELSTON, C.W.; BLAMEY, R.W.; ROBERTSON, J.F. R. & ELLIS, I.O., 1995. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology*, 27:219-226.

PEREIRA, W.M.M., 2001. Mortalidade e sobrevida por câncer de mama, no estado Pará. Dissertação de Mestrado, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Federal do Pará; 102 pp.

PERTSCHUK, L.P.; FELDMAN, J.G.; KIM, D.S.; NAYER, K.; EISENBERG, K.B.; CARTER, A.C.; THELMO, W.L.; RHONG, Z.T.; BENN, P. & GROSSMAN, A., 1993. Steroid hormone receptor Immunohistochemistry and amplification of c-myc protooncogene. Relationship to disease-free survival in breast cancer. *Cancer*, 71:162-171.

PERTSCHUK, L.P.; KIM, D.S.; NAYER, K.; FELDMAN, J.G.; EISENBERG, K.B.; CARTER, A.C.; RONG, Z.T.; THELMO, W.L.; FLEISHER, J. & GREENE,

G.L., 1990. Immunocytochemical estrogen and progesterin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival. *Cancer*, 66:1663-1670.

PINDER, S.E.; ELLIS, I.O. & ELSTON, C.W., 1995. Prognostic factors in primary breast carcinoma. *Journal of Clinical Pathology*, 48:981-983 (a).

PINDER, S.E.; ELLIS, I.O.; GALEA, M.; O'ROUKE, S.; BLAMEY, R.W. & ELSTON, C.W., 1994. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 24:41-47.

PINDER, S.E.; WENCYK, P.; SIBBERING, D.M.; BELL, J.A.; ELSTON, C.W.; NICHOLSON, R.; ROBERTSON, J.F.; BLAMEY, R.W. & ELLIS, I.O., 1995. Assessment of the new proliferation marker MIB-1 in breast carcinoma using image analysis: associations with other prognostic factors and survival. *British Journal of Cancer*, 71:146-149 (b).

POLEDNAK, A.P., 2003. Survival of lymph node-negative breast cancer patients in relation to number of lymph nodes examined. *Annals of Surgery*, 237:163-167.

PRESS, M.F.; HUNG, G.; GODOLPHIN, W. & SLAMON, D.J., 1994. Sensitivity of HER-2/neu antibodies in archival tissue samples: potential source of error in immunohistochemical studies of oncogene expression. *Cancer Research*, 54:2771-2777.

REBÓN, P.F., 1994. Tratamiento del cáncer de mama en mujeres mayores de 70 años. *Revista Argentina de Mastologia*, 13:265-277.

RECHT, A. & HOULIHAN, M. J., 1995. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer*, 76:1491-1512.

REINER, A.; NEUMEISTER, B.; SPONA, J.; REINER, G.; SCHEMPER, M. & JAKESZ, R., 1990. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptor and prognosis in human primary breast cancer. *Cancer Research*, 50:7057-7061.

RODRIGUES, J.R.P.; DE LUCA, L.A.; BACCHI, C.E.; UEMURA, G.; PINAFFI, T.L.R.; VESPOLI, H.M.D.L. & TRAIMAN, P., 2001. Fatores prognósticos do câncer da mama em mulheres na pré e pós-menopausa. *Revista Brasileira de Mastologia*, 11:9-16.

ROSAI, J., 1996. Breast. In: Ackerman's Surgical Pathology (J. Rosai, ed.), 8th ed., vol. 2, cap. 20, pp. 1590-1660, St. Louis: Mosby.

ROSEN, P.P., 1997. Breast Pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.

ROSEN, P.P.; GROSHEN, S.; SAIGO, P.E.; KINNE, D.W. & HELLMAN, S., 1989. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow up of 18 years. *Journal of Clinical Oncology*, 7:1239-1251.

ROSEN, P.P.; KINNE, D.W.; LESSER, M. & HELLMAN, S., 1986. Are prognostic factors for local control of breast cancer treated by primary radiotherapy significant for patients treated by mastectomy? *Cancer*, 57:1415-1420.

ROSEN, P.P.; LESSER, M.L.; ARROYO, C.D.; CRANOR, M.; BORGAN, P. & NORTON, L., 1995. Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. *Cancer*, 75:1320-1326 (a).

ROSEN, P.P.; LESSER, M.L.; ARROYO, C.D.; CRANOR, M.; BORGAN, P. & NORTON, L., 1995. p53 in node-negative breast carcinoma: an immunohistochemical study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. *Journal of Clinical Oncology*, 13:821-830 (b).

RUDOLPH, P.; ALM, P.; OLSSON, H.; HEIDEBRECHT, H.J.; FERNO, M.; BALDETORP, B. & PARWARESCH, R., 2001. Concurrent overexpression of p53 and c-erbB-2 correlates with accelerated cycling and concomitant poor prognosis in node-negative breast cancer. *Human Pathology*, 32:311-319.

RUDOLPH, P.; MACGROGAN, G.; BONICHON, F.; FRAHM, S.O.; MASCAREL, I.; TROJANI, M.; DURAND, M.; AVRIL, A.; COINDRE, J.M. & PARWARESCH, R., 1999. Prognostic significance of Ki-67 and topoisomerase IIalpha expression in infiltrating ductal carcinoma of the breast. A multivariate analysis of 863 cases. *Breast Cancer Research and Treatment*, 55:61-71.

SÁNCHEZ, R.S. & LARRAONDO, O.A., 1996. Tratamiento conservador en cáncer de mama: experiencia en el Servicio de Oncología Ginecológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Marins. *Revista Médica del Instituto Peruano de Seguridad Social*, 5:18-22.

SANT, M.; GATTA, G.; MICHELI, A.; VERDECCHIA, A.; CAPOCACCIA, R.; CROSIGNANI, P. & BERRINO, F., 1991. Survival and age at diagnosis of breast cancer in a population-based cancer registry. *European Journal of Cancer*, 27:981-984.

SANTOS, R.T.M.; WAKAMATSU, A.; KANAMURA, C.T.; NONOGAKI, S. & PINTO, G.A., 1999. Procedimentos laboratoriais em imuno-histoquímica e hibridização *in situ*. In: Manual de imuno-histoquímica (V.A.F. Alves; C.E. Bacchi & J. Vassallo, ed), pp. 237-259, São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia.

SAPINO, A.; COCCORULLO, Z.; CASSONI, P.; GHISOLFI, G.; GUGLIOTTA, P.; BONGIOVANNI, M.; ARISIO, R.; CRAFA, P. & BUSSOLATI, G., 2003. Which breast carcinomas need HER-2/neu gene study after immunohistochemical analysis? Results of combined use of antibodies against different c-erbB2 protein domains. *Histopathology*, 43:354-362.

SCHIMMELPENNIG, H.; ERIKSSON, E.T.; FALKMER, U.G.; RUTQVIST, L.E.; JOHANSSON, H.; FALLENIOUS, A. & AUER, G.U., 1992. Prognostic significance if immunohistochemical c-erbB-2 proto-oncogene expression and nuclear DNA content in human breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 18:530-537.

SCHMITT, F.C. & PONSÁ, C.V., 2000. Factores predictivos en la terapia del carcinoma de mama. *Revista de.Senología y Patología Mamaria*, 13:31-38.

SCHMITT, F.C.L., 1999. Fatores preditivos à terapêutica em câncer de mama. In: XXII Congresso Brasileiro de Patologia, Curitiba, PR, Brasil. *Hand-out* do curso longo número 2.

SHIMIZU, C.; FUKUTOMI, T.; TSUDA, H.; AKASHI-TANAKA, S.; WATANABE, T.; NANASAWA, T. & SUGIHARA, K., 2000. c-erbB-2 protein overexpression and p53 immunoreaction in primary and recurrent breast cancer tissues. *Journal of Surgical Oncology*, 73:17-20.

SHROUT, P. E., 1998. Measurement reliability and agreement in psychiatry. *Stat Methods Med Res*, 7:301-317

SILVA, D.M.; SADDI, V.A. & MOMOTUK, E.G., 2002. Marcadores moleculares associados ao câncer de mama não metastático. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 48:39-48.

SILVERSTEIN, M.J.; GIERSON, E.D.; WAISMAN, J.R.; SENOFSKY, G.M.; COLBURN, W.J. & GAMAGAMI, P., 1994. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer*, 73:664-667.

SILVESTRINI, R.; BENINI, E.; DAIDONE, M.G.; VENERONI, S.; BORACCHI, P.; CAPPELLETTI, V.; DI FRONZO, G. & VERONESI, U., 1993. p53 as an independent prognostic marker in lymph node-negative breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 85:965-970.

SIMAO, T.A.; RIBEIRO, F.S.; AMORIM, L.M.; ALBANO, R.M.; ANDRADA-SERPA, M.J.; CARDOSO, L.E.; MENDONCA, G.A. & DE MOURA-GALLO, C.V., 2002. TP53 mutations in breast cancer tumors of patients from Rio de Janeiro, Brazil: association with risk factors and tumor characteristics. *International Journal of Cancer (United States)*, 101:69-73.

SIMPSON, J.F.; GRAY, R.; DRESSLER, L.G.; COBAU, C.D.; FALKSON, C.I.; GILCHRIST, K.W.; PANDYA, K.J.; PAGE, D.L. & ROBERT, N.J., 2000. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *Journal of Clinical Oncology*, 18:2059-2069.

SIRVENT, J.J.; FORTUNO-MAR, A.; OLONA, M. & ORTI, A., 2001. Prognostic value of p53 protein expression and clinicopathological factors in infiltrating ductal carcinoma of the breast. A study of 192 patients. *Histology and Histopathology*, 16:99-106.

SLAMON, D.J.; CLARK, G.M.; WONG, S.G.; LEVIN, W.J.; ULLRICH, A. & MCGUIRE, W.L., 1987. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235:177-182.

SMITH, B.L., 2000. Approaches to breast-cancer staging. *The New England Journal of Medicine*, 342:580-581.

SOLER, C.P.; TEJADA, A.; BARRIOS, G.; MORENO, L.; CONTRERAS, A.; PEREZ-BRETT, R.; MAISI, S.; ZAMBRANO, A. & PEÑA, J., 1997. Tratamiento conservador del cáncer de mama: informe final: recurrencias local regionales. *Revista Venezolana de Oncología*, 9:41-52.

SOONG, R.; IACOPETTA, B.J.; HARVEY, J.M.; STERRETT, G.F.; DAWKINS, H.J.; HAHNEL, R. & ROBBINS, PD., 1998. Detection of p53 gene mutation by rapid PCR-SSCP and its association with poor survival in breast cancer. *International Journal of Cancer (United States)*, 74:642-647.

SOUHAMI, L.; CARVALHO FILHO, J.P. & GUIZZARDI, M.F., 1985. Cirurgia conservadora e radioterapia no tratamento do câncer da mama. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 31:243-248.

SPYRATOS, F.; FERRERO-POUS, M.; TRASSARD, M.; HACENE, K.; PHILLIPS, E.; TUBIANA-HULIN, M. & LE DOUSSAL, V., 2002. Correlation between MIB-1 and other proliferation markers: clinical implications of the MIB-1 cutoff value. *Cancer*, 94:2151-2159.

STERNBERGER, L.A.; HARDY, P.H.; CUCULIS, J.J. & MEYER, H.G., 1970. The unlabeled antibody-enzyme method of immunohistochemistry: Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-anti-peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 18: 315-333.

STIERER, M.; ROSEN, H.; WEBER, R.; HANAK, H.; AUERBACH, L.; SPONA, J. & TÜCHELER, H., 1995. A prospective analysis of immunohistochemically determined hormone receptors and nuclear features as predictors of early recurrence in primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 36:11-21.

STIERER, M.; ROSEN, H.; WEBER, R.; HANAK, H.; SPONA, J. & TÜCHELER, H., 1993. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Annals of Surgery*, 218:13-21.

TABÁR, L.; DUFFY, S.W.; VITAK, B.; CHEN, H.H. & PREVOST, T.C., 1999. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer*, 86: 449-462.

TABAR, L.; VITAK, B.; CHEN, H.; DUFFY, S.W.; YEN, M-F.; CHIANG, C-F.; KRUSEMO, U.B., TOT, T. & SMITH, R.A., 2000. The Swedish two-county trial twenty years later - Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiologic Clinics of North America*, 38:625-651

TEIXEIRA, G.; LUKATS, I.T.; TORREALBA, J.P.; CANELA, C. & MARCANO, R., 1997. Modelo discriminante en cáncer de mama con ganglios negativos: análisis multivariante para predecir falta de seguimiento, recaída y sobrevida en pacientes con cáncer de mama sin metástasis ganglionar en axila. *Revista Venezolana de Oncología*, 9:53-963.

TÊTU, B. & BRISSON J., 1994. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer*, 73:2359-2365.

THORPE, S.M., 1987. Prognostic value of steroid hormone receptors: multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer. *Cancer Research*, 47:6125-6133.

THULER, L.C., 2003. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 49:227-238.

TRUJILLO, R.T., 1997. Tratamiento quirúrgico en las etapas I y II del cáncer mamario. *Cirujano General*, 19:208-210.

TRUJILLO, R.T.; KUBA, E.B. & RAMÍREZ, G.O., 1993. Tratamiento quirúrgico conservador en el cáncer mamario. *Cirugia y Cirujanos*, 60:60-68.

TSUTSUI, S.; OHNO, S.; MURAKAMI, S.; KATAOKA, A.; KINOSHITA, J. & HACHITANDA, Y., 2003. Prognostic significance of the coexpression of p53 protein and c-erbB2 in breast cancer. *American Journal of Surgery*, 185:165-167.

VALENCIA, E.; PÁEZ, H.; CHECA, F.; LEÓN, E. & GAVILANES, P., 1995. Carcinoma mamario: manejo en pacientes con ganglios negativos. *Oncologia (Quito)*, 5:51-55.

VALLE, J.C.; ATALÉCIO, L.E. & REZENDE, M.C.R., 1986. Câncer da mama operável: quimioterapia adjuvante pelo CMF modificado. *Hospital Mario Kroeff Câncer*, 3:17-27.

VILDÉ, F. & ARKWRIGHT, S., 1992. Immunohistochemical study of cytosolic estrogen receptor-bound protein in breast cancer. Correlation with a biochemical study. Apropos of 107 surgical specimens. *Archives de Anatomie et de Cytologie Pathologiques*, 40:1-2, 7-11.

VITA, H.C.; VITA, F.; VITA, J.; CAUBARRERE, A. & XYNOS, F.P., 1987. Cirugía conservadora más radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama estadios I y II. *Revista Argentina de Cirugia*, 52:119-125.

WEIDNER, N., 1994. Selected problems in breast pathology. Prognostic factors in breast carcinoma: which factors are important? In: Seminars in Pathology, California Society of Pathologists, handout, pp. 1-57, San Diego, California, USA.

WEIGAND, R.A.; ISENBERG, W.M.; RUSSO, J.; BRENNAN, M.J.; RICH, M.A. & THE BREAST CANCER PROGNOSTIC STUDY ASSOCIATES, 1982. Blood vessel invasion and axillary lymph node involvement as prognostic indicators for human breast cancer. *Cancer*, 50:962-969.

WEIR, L.; SPEERS, C.; D'YACHKOVA, Y & OLIVOTO, I.A., 2002. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20:1793-1799.

YAMASHITA, H.; NISHIO, M.; TOYAMA, T.; SUGIURA, H.; ZHANG, Z.; KOBAYASHI, S. & IWASE, H., 2004. Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 6::R24-30.

YARBRO, J.W.; PAGE, D.L.; FIELDING, L.P.; PARTRIDGE, E.E. & MURPHY, G.P., 1999. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. *Cancer*, 86:2436-2446.

ZENG, Q.F. & XU, J.H., 1991. A study on the relationship among estrogen receptor, progesterone receptor and glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in primary breast cancer. *Chung-hua Ping Li Hsueh Tsa Chih*, 20:107-109.

ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação da pesquisa pela Comissão Científica de Estudos Clínicos do Instituto Nacional de Câncer

Anexo 2 – Aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer

Anexo 3 – Ficha de coleta de dados do Registro Hospitalar de Câncer

Anexo 4 – Ficha de coleta de dados dos prontuários

Anexo 5 – Instruções para o preenchimento do questionário

Anexo 6 – Roteiro de ligações telefônicas

Anexo 7 – Carta enviada aos pacientes para o seguimento

Anexo 8 – Ficha de coleta de dados de anatomia patológica

Anexo 9 – Modelo multivariado de Cox nº 4, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis estratos	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente < 60 vs. ≥ 60 anos	0,557	0,243	5,267	1	0,02	1,75 (1,09-2,81)
Tipo de peça parcial vs. radical	0,780	0,407	3,669	1	0,06**	2,18 (0,98-4,85)
Comprometimento de pele não vs. sim	1,197	0,257	21,652	1	0,000	3,31 (2,00-5,48)
Invasão vascular não vs. sim	0,909	0,243	13,948	1	0,000	2,48 (1,54-4,00)
MIB-1 negativo vs. positivo	0,714	0,264	7,295	1	0,007	2,04 (1,22-3,43)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: hazard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; **significância limítrofe; valores do modelo: -2 log likelihood = 745,805; $\chi^2 = 58,532$; graus de liberdade = 5; p-valor = 0,000

OBS 1: Modelo semelhante ao modelo da tabela 16.1, acrescido da variável *comprometimento de pele*.

OBS 2: Subtraindo-se do valor do teste -2 log *likelihood* dos modelos univariados (das variáveis que compõem o modelo) o valor do teste -2 log *likelihood* deste modelo (745,805), obtém-se uma -2 log *likelihood* de no mínimo 33,191, portanto, significativo, com $p < 0,01$.

Anexo 10 – Modelo multivariado de Cox nº 5, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis (estratos)	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl#	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente < 60 vs. ≥ 60 anos	0,736	0,265	7,690	1	0,006	2,09 (1,24-3,51)
Modelo de tratamento (3) cir c/ ou s/ Rxt e/ ou Qt* vs. Qt pré-cirúrgica*	0,746	0,349	4,575	1	0,03	2,11 (1,06-4,17)
Comprometimento de pele não vs. sim	1,149	0,273	17,716	1	0,000	3,16 (1,85-5,39)
Invasão vascular não vs. sim	0,861	0,244	12,425	1	0,000	2,37 (1,47-3,82)
MIB-1 negativo vs. positivo	0,710	0,265	7,171	1	0,007	2,04 (1,21-3,42)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: hazard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; *com ou sem hormonioterapia; cir: cirurgia; c/ ou s/: com ou sem; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; valores do modelo: -2 log likelihood = 745,906; χ^2 = 53,431; graus de liberdade = 5; p-valor = 0,000

OBS 1: Modelo semelhante ao modelo da tabela 16.1, acrescido da variável *modelo de tratamento (3)*.

OBS 2: O valor do teste -2 log *likelihood* deste modelo foi de 745,906 e a diferença para os modelos univariados é de, no mínimo, 33,09, portanto, modelo significativo com $p < 0,01$.

Anexo 11 – Modelo multivariado de Cox nº 6, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis estratos	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl#	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente < 60 vs. ≥ 60 anos	0,790	0,270	8,593	1	0,003	2,20 (1,30-3,74)
Modelo de tratamento (3) cir c/ ou s/ Rxt e/ ou Qt* vs. Qt pré-cirúrgica*	0,774	0,347	4,978	1	0,03	2,17 (1,10-4,28)
Comprometimento de pele não vs. sim	1,021	0,273	13,966	1	0,000	2,78 (1,63-4,75)
Grau histológico						
Grau 1 – (bem) - referência	–	–	5,188	2	0,08**	1,00
Grau 2 (moderada/)	0,664	0,549	1,464	1	0,2 NS	1,94 (0,66-5,70)
Grau 3 (pouco)	1,126	0,572	3,879	1	0,05**	3,08 (1,01-9,46)
Invasão vascular não vs. sim	0,619	0,263	5,531	1	0,02	1,86 (1,11-3,11)
MIB-1 negativo vs. positivo	0,538	0,275	3,841	1	0,05	1,71 (1,00-2,93)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: hazard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; *com ou sem hormonioterapia; cir: cirurgia; c/ ou s/: com ou sem; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; ** significância limítrofe; NS: não significativo; bem: bem diferenciado; moderada/: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado; valores do modelo: -2 log likelihood = 740,288; $\chi^2 = 59,049$; graus de liberdade = 7; p-valor = 0,000

OBS 1: Modelo semelhante ao modelo da tabela 16.1, acrescido das variáveis *comprometimento de pele e grau histológico*.

OBS 2: Os estratos 1 e 3 da variável grau histológico obtiveram significâncias estatísticas limítrofes, enquanto que o estrato grau 2 não foi significativo. Esta variável foi mantida no modelo devido sua importância.

OBS 3: Subtraindo-se do valor do teste -2 log *likelihood* dos modelos univariados (das variáveis que compõem o modelo) o valor do teste -2 log *likelihood* deste modelo (740,288), obtém-se uma -2 log *likelihood* de no mínimo 36,987, portanto, significativo, com $p < 0,01$.

Anexo 12 – Modelo multivariado de Cox nº 7, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis (estratos)	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl#	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente < 60 vs. ≥ 60 anos	0,803	0,270	8,878	1	0,003	2,23 (1,32-3,79)
Tratamento recebido (3) cir c/ ou s/ Rxt e/ ou Qt* vs. Qt pré-cirúrgica*	0,770	0,347	4,925	1	0,03	2,16 (1,09-4,26)
Comprometimento de pele não vs. sim	1,070	0,272	15,521	1	0,000	2,92 (1,71-4,96)
Grau histológico grau 1, bem + grau 2, mod vs. grau 3, pouco	0,531	0,269	3,887	1	0,05	1,70 (1,003-2,88)
Invasão vascular não vs. sim	0,677	0,262	6,655	1	0,01	1,97 (1,18-3,29)
MIB-1 negativo vs. positivo	0,611	0,271	5,087	1	0,02	1,84 (1,08-3,13)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: hazard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; **significância limítrofe; *com ou sem hormonioterapia; cir: cirurgia; c/ ou s/: com ou sem; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; bem: bem diferenciado; mod: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado; valores do modelo: -2 log likelihood = 741,977; $\chi^2 = 57,359$; graus de liberdade = 6; p-valor = 0,000

OBS 1: Modelo semelhante ao modelo da tabela 16.1, acrescido das variáveis *modelo de tratamento (3)* e *grau histológico*. Este modelo contém as mesmas variáveis do modelo do anexo 11, diferindo apenas pela estratificação da variável *grau histológico* (aqui grau 1 e grau 2 formam aglutinados em um mesmo estrato).

OBS 2: A variável grau histológico obteve significância estatística limítrofe.

OBS 3: O valor do teste -2 log *likelihood* deste modelo foi de 741,977 e a diferença para os modelos univariados é de, no mínimo, 37,019, portanto, modelo significativo com $p < 0,01$.

Anexo 13 – Modelo multivariado de Cox nº 8, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis estratos	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl#	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente < 60 vs. ≥ 60 anos	0,797	0,272	8,581	1	0,003	2,22 (1,30-3,78)
Tratamento (3) cir c/ ou s/ Rxt e/ ou Qt* vs. Qt pré-cirúrgica*	0,865	0,348	6,200	1	0,01	2,38 (1,20-4,70)
Comprometimento de pele não vs. sim	0,914	0,268	11,613	1	0,001	2,49 (1,47-4,20)
Grau histológico						
Grau 1 – (bem) – referência	–	–	8,249	2	0,02	1,00
Grau 2 (moderada/)	0,852	0,540	2,487	1	0,12 NS	2,35 (0,81-6,77)
Grau 3 (pouco)	1,407	0,567	6,384	1	0,01	4,09 (1,37-12,17)
Invasão vascular não vs. sim	0,589	0,265	4,947	1	0,03	1,80 (1,07-3,03)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: hazard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; NS: não significativo; *com ou sem hormonioterapia; cir: cirurgia; c/ ou s/: com ou sem; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; bem: bem diferenciado; moderada/: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado; valores do modelo: -2 log likelihood = 744,335; $\chi^2 = 55,001$; graus de liberdade = 6; p-valor = 0,000

OBS 1: Modelo semelhante ao modelo da tabela 16.2, acrescido da variável comprometimento de pele.

OBS 2: O estrato grau 2 da variável *grau histológico* não obteve significância estatística, porém foi mantida no modelo devido à grande importância desta variável.

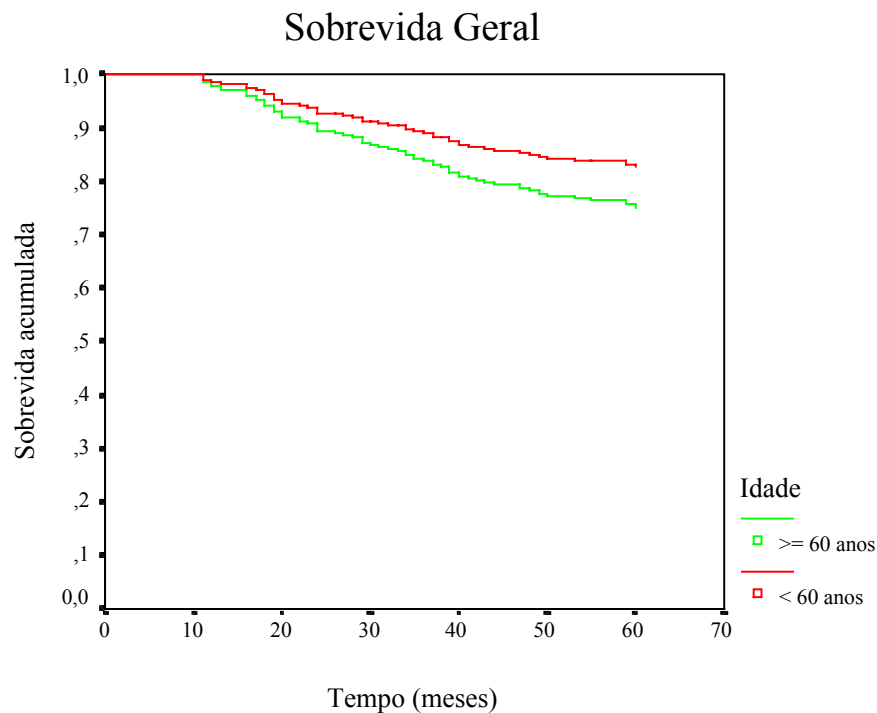
OBS 3: O valor do teste -2 log *likelihood* deste modelo foi de 744,335 e a diferença para os modelos univariados é de, no mínimo, 32,94, portanto, modelo significativo com $p < 0,01$

Anexo 14 – Valores das *hazard ratio* das variáveis estudadas obtidas nos modelos de Cox (univariado e oito multivariados), coorte hospitalar de câncer de mama, HCI/INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

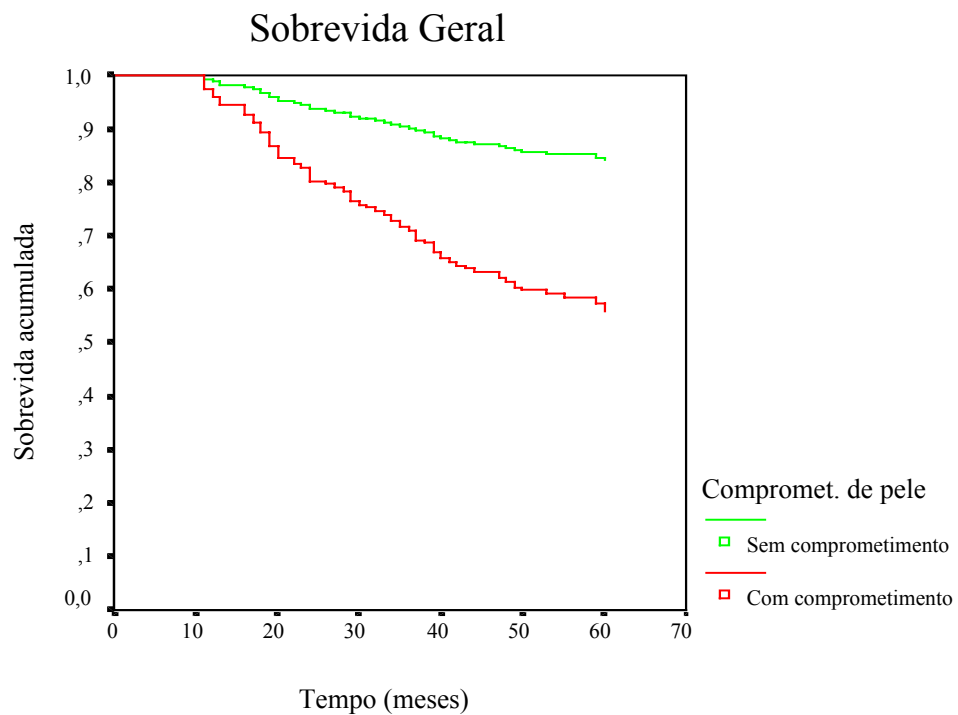
Variáveis/Modelos	Cox univariado	Cox Modelo 1	Cox Modelo 2	Cox Modelo 3	Cox Modelo 4	Cox Modelo 5	Cox Modelo 6	Cox Modelo 7	Cox Modelo 8
Idade da paciente < 60 vs. ≥ 60 anos	1,51	1,74	2,08	2,27	1,75	2,09	2,20	2,23	2,22
Modelo de tratamento 3 cir c/ ou s/ Rxt e/ ou Ot* vs. Ot pré-cir*	2,81	–	–	–	–	2,11	2,17	2,16	2,38
Modelo de tratamento 4 Cir c/ ou s/ Qt* (referência)	1,00	–	1,00	–	–	–	–	–	–
cir + Rxt*	0,48	–	0,41	–	–	–	–	–	–
Cir + Rxt + Qt*	0,17	–	0,24	–	–	–	–	–	–
Qt pré-cirúrgica*	2,04	–	2,33	–	–	–	–	–	–
Tipo de peça parcial vs radical	2,87	–	–	–	2,18	–	–	–	–
Comprometi/o pele não vs. sim	3,33	3,78	–	–	3,31	3,16	2,78	2,92	2,49
Tamanho do tumor (corte em 5 cm)									
≤ 5 cm – (referência)	1,00	–	–	1,00	–	–	–	–	–
> 5 cm	2,02	–	–	1,84	–	–	–	–	–
Qt pré-cirúrgica#	2,88	–	–	3,47	–	–	–	–	–
Grau histológico									
Grau 1 – (bem) – (referência)	1,00	–	1,00	1,00	–	–	1,00	–	1,00
Grau 2 (moderada/)	3,04	–	2,73	2,64	–	–	1,94	–	2,35
Grau 3 (pouco)	6,59	–	4,79	4,25	–	–	3,08	–	4,09
Grau histológico grau 1 + grau 2 vs. grau 3	–	–	–	–	–	–	–	1,70	–
Invasão vascular não vs. sim	2,63	2,45	1,83	1,81	2,48	2,37	1,86	1,97	1,80
MIB-1 neg. vs. positivo	2,07	2,15	–	–	2,04	2,04	1,71	1,84	–

cir: cirurgia; c/ ou s/: com ou sem; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; * com ou sem hormonioterapia; # tamanho do tumor não avaliado devido à Qt pré-cirúrgica; bem: bem diferenciado; moderada/: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado; neg. negativo

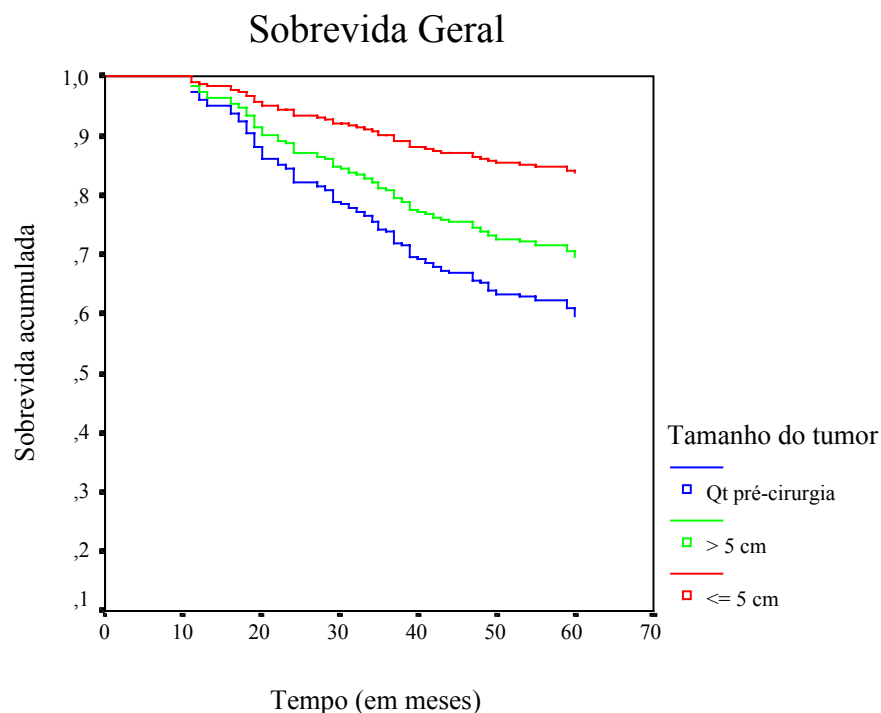
Anexo 15 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável idade da paciente, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



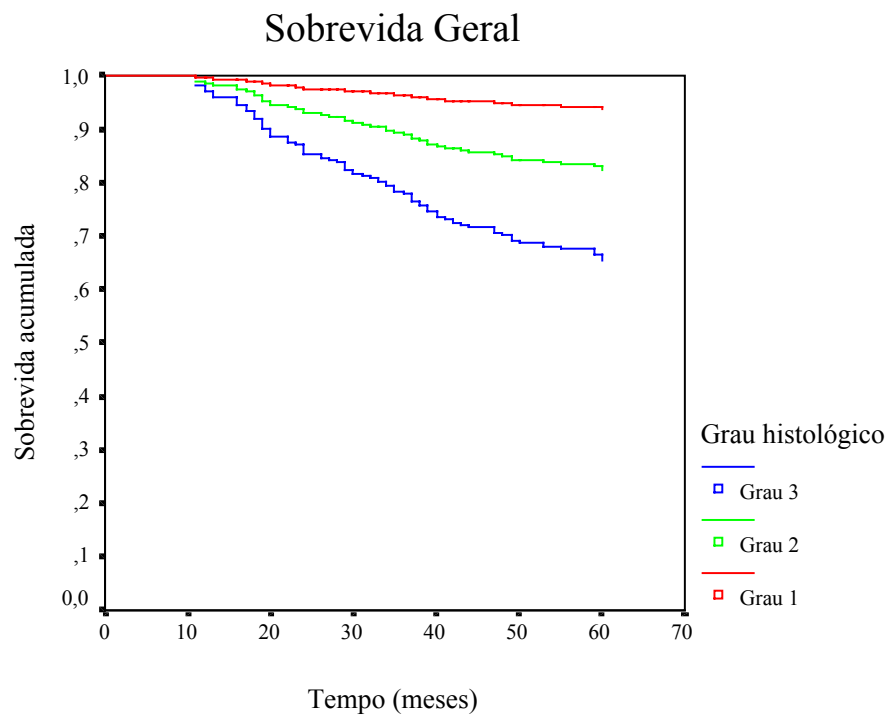
Anexo 16 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável comprometimento de pele, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



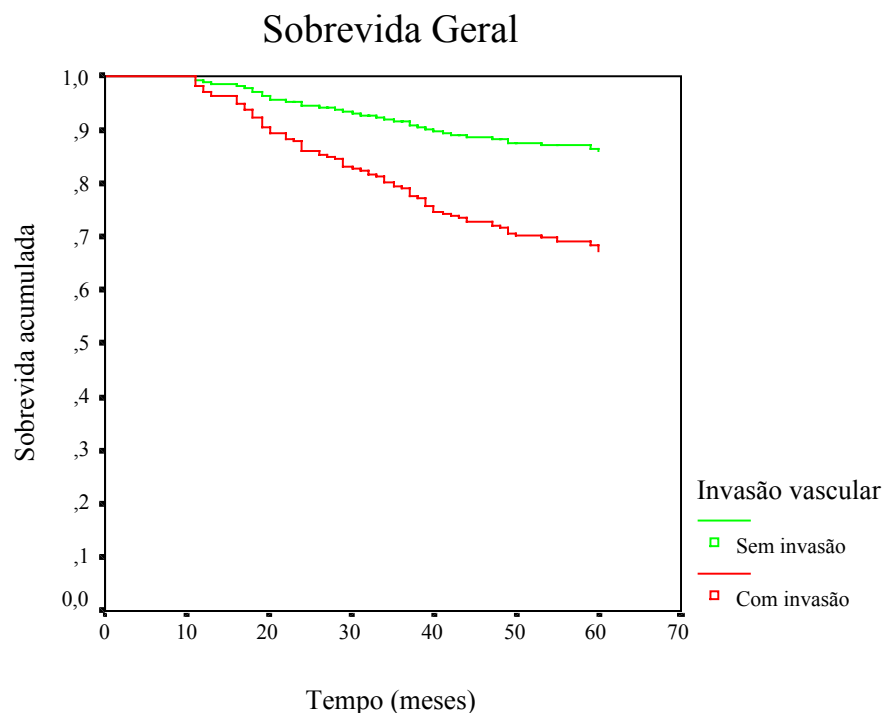
Anexo 17 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável tamanho do tumor (corte em 5,0 cm), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



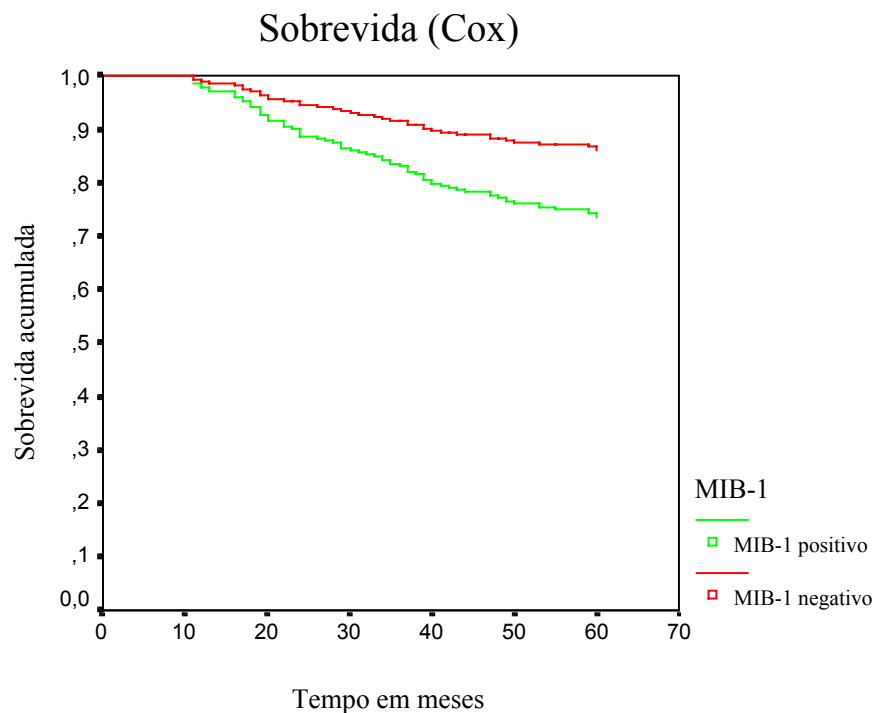
Anexo 18 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável grau histológico, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



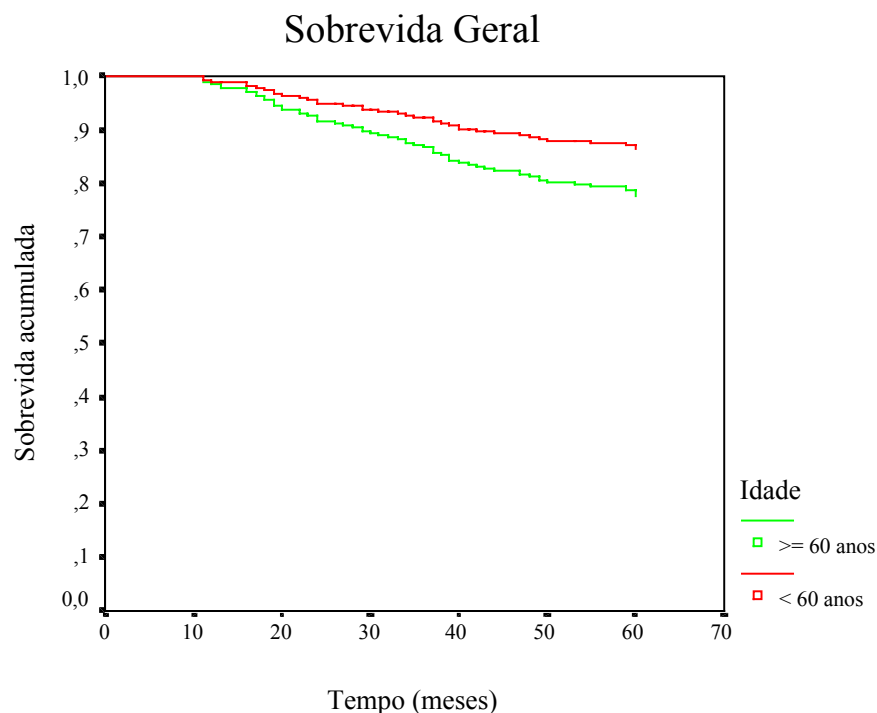
Anexo 19 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável invasão vascular, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



Anexo 20 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável MIB-1, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

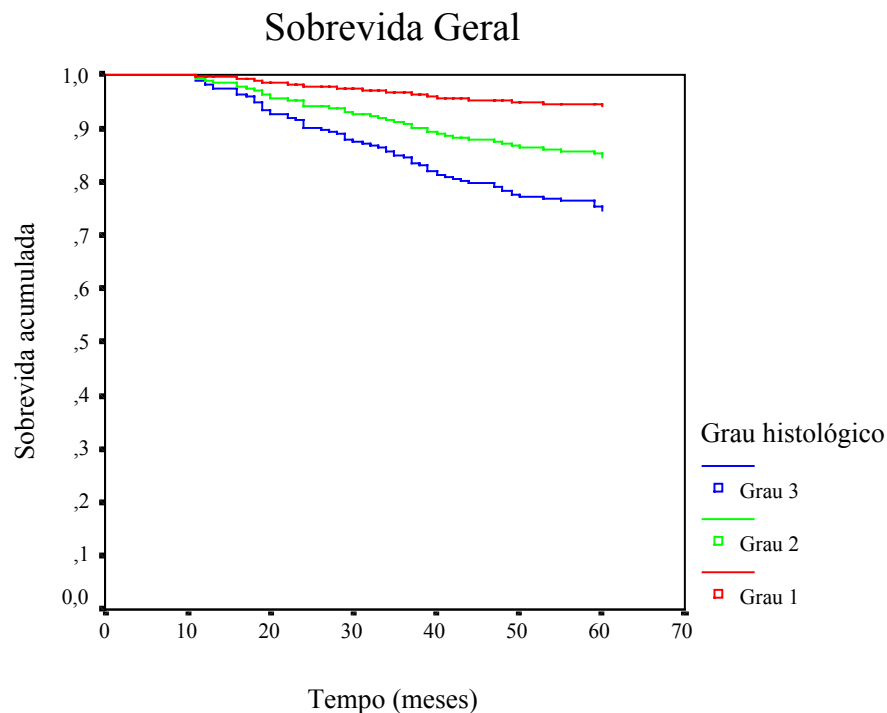


Anexo 21 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox multivariado (número 1)*, segundo a variável idade da paciente, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



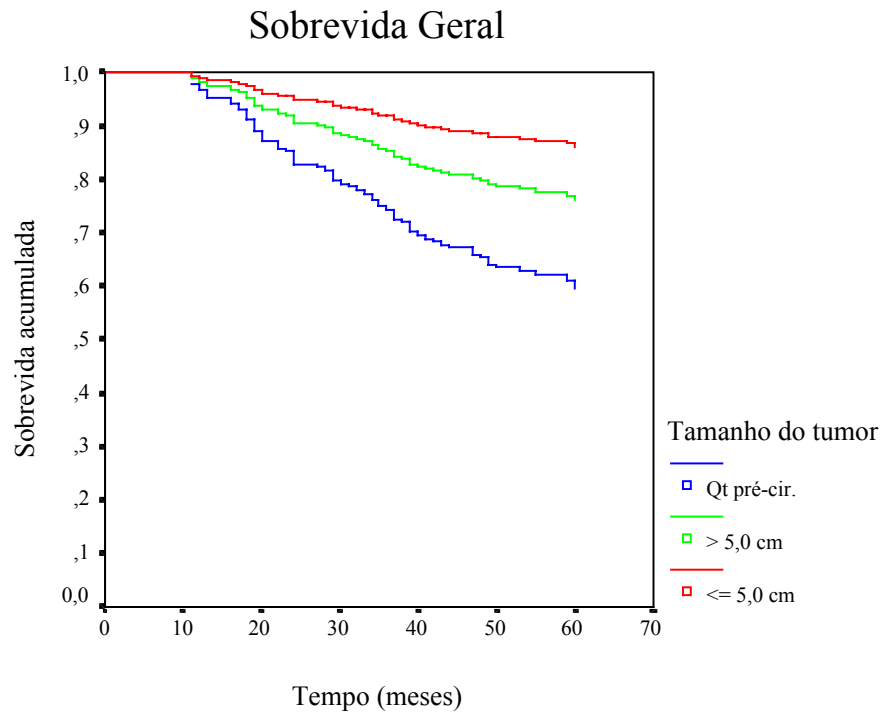
* Tabela 16.1

Anexo 22 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox multivariado (número 2)*, segundo a variável grau histológico, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



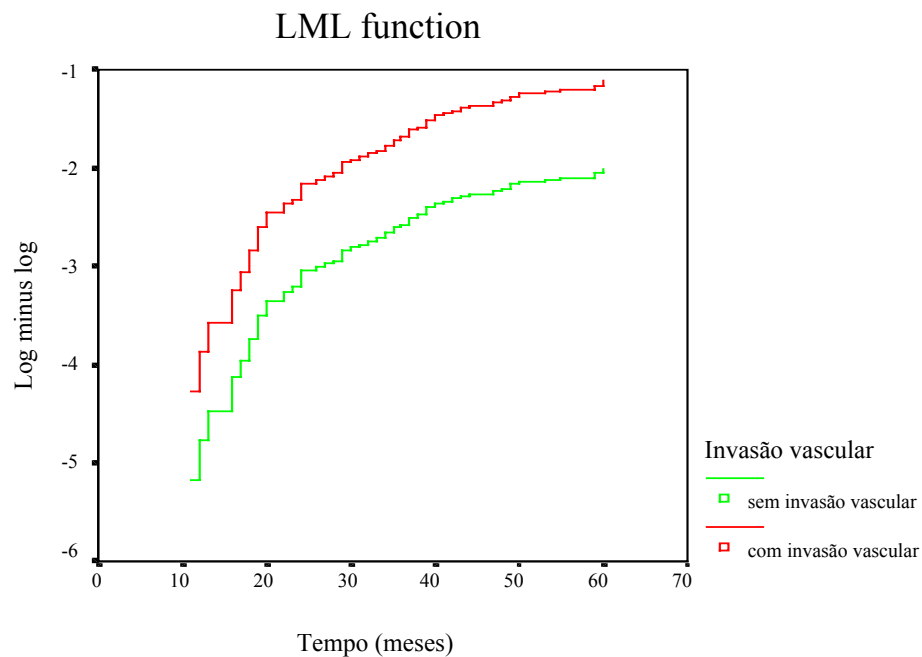
* Tabela 16.2

Anexo 23 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox multivariado (número 3)*, segundo a variável tamanho do tumor (ponto de corte em 5,0 cm), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



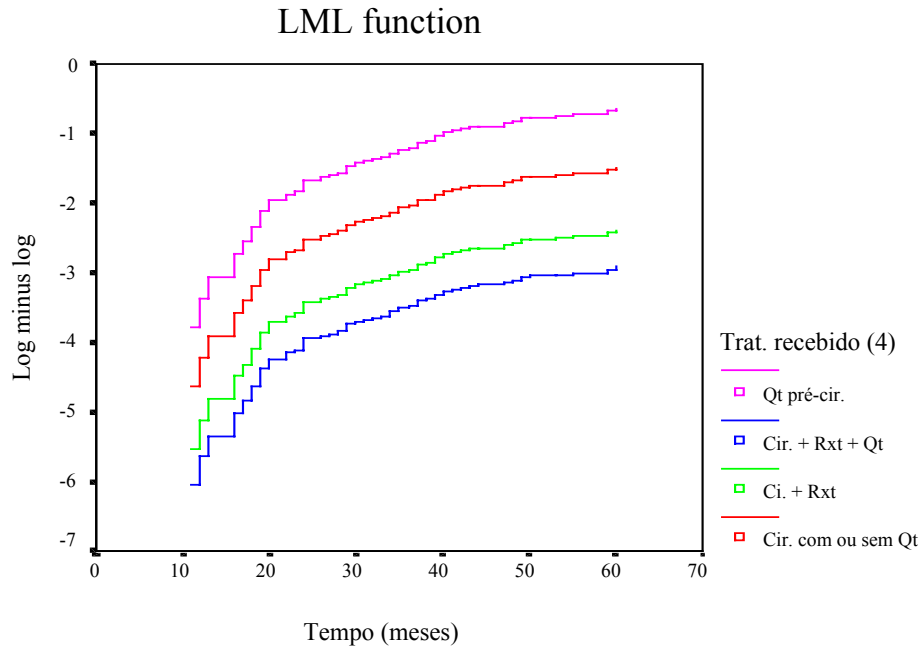
* Tabela 16.3

Anexo 24 – Gráfico *log minus log function* (modelo número 1)*, segundo a variável invasão vascular: as variáveis se mantiveram inalteradas ao longo do tempo



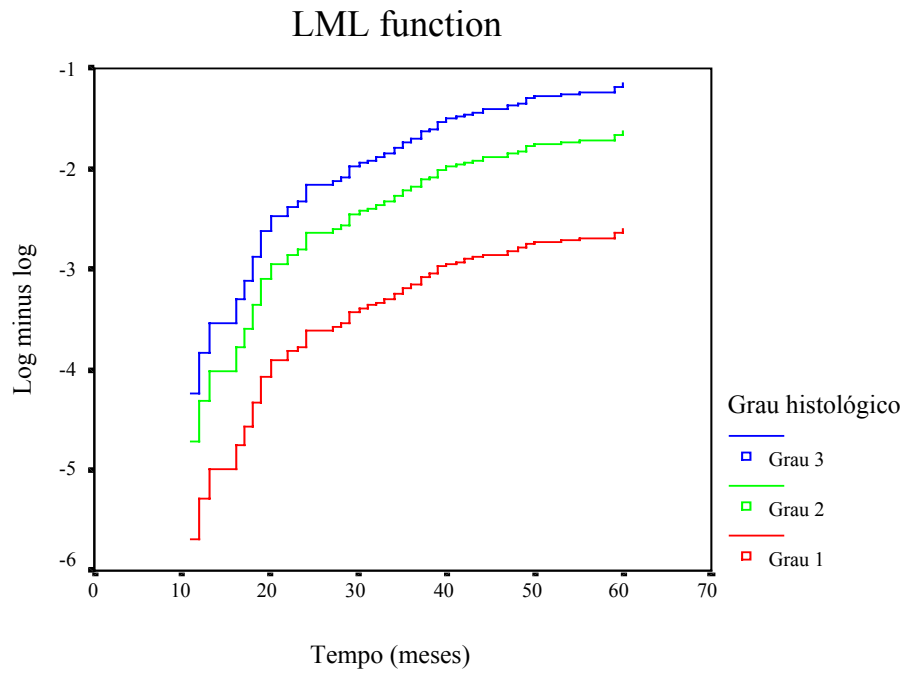
*Tabela 16.1

Anexo 25 – Gráfico *log minus log function* (modelo número 2)*, segundo a variável tratamento recebido (4): as variáveis se mantiveram inalteradas ao longo do tempo



* Tabela 16.2

Anexo 26 – Gráfico *log minus log function* (modelo número 3)*, segundo a variável grau histológico: as variáveis se mantiveram inalteradas ao longo do tempo



* Tabela 16.3

Anexo 1

Rio de Janeiro, 03 de setembro de 1999.

61/99 - CCEC

Para: Dra. Ana Lucia Amaral Eisenberg

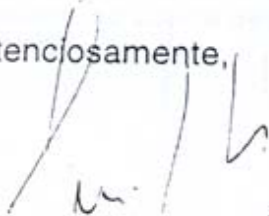
Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que a Comissão Científica de Estudos Clínicos **aprovou** em sua reunião de 03/09/99, o projeto de pesquisa nº 08/99 – Título: Fatores prognósticos do câncer de mama feminino no Hospital do Câncer (HC), Instituto Nacional de Câncer, do qual o(a) Sr.(a) é Pesquisador Principal.

Informamos que os projetos de pesquisa aprovados pela CCEC, deverão ser objeto de: 1. Relatórios semestrais, a partir da data de assinatura do contrato com a FAF, ou no caso de estudos internos, a partir da data da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. 2. Apresentações anuais em reuniões marcadas pela CPQ especificamente para este fim.

De acordo com o fluxograma vigente, o protocolo está sendo encaminhado à Comissão de Ética em Pesquisa.

Atenciosamente,



Guilherme Suarez Kurtz
Coordenador da CPQ

c/c – Dr. Luis Otávio Olivatto
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
Anexos para o CEP:
1 – Protocolo Clínico
2 – Folha de Rosto
3 – Curriculum Vitae
4 – Formulário da Pesquisa



Rio de Janeiro 10 de março de 2004

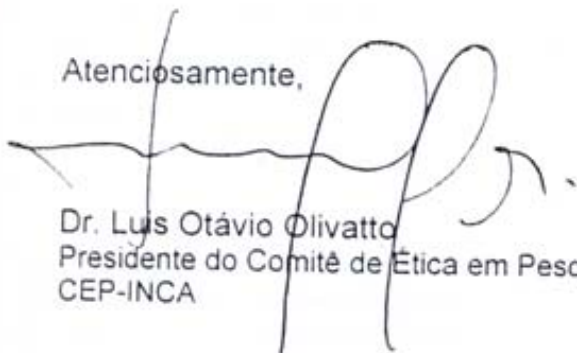
Anexo 2

Dra. Ana Lúcia Amaral Eisenberg
Coordenadora do Estudo

Ref.: Prot. 08/99 – Fatores prognósticos do câncer de mama feminino
no Hospital do Câncer de mama feminino no Hospital do
Câncer

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer, após reanálise decidiu por aprovar o protocolo acima bem como o seu termo de consentimento livre e esclarecido, em sua reunião de 08 de outubro de 1999.

Atenciosamente,



Dr. Luis Otávio Olivatto
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA



Anexo 3

01. Nº DO PRONTUÁRIO HOSPITALAR

02. Nº DE REGISTRO NO RHC

03. NOME

04. SEXO 1. Masculino 2. Feminino

05. IDADE

06. DATA DE NASCIMENTO

07. LOCAL DE NASCIMENTO

08. ESTADO CONJUGAL ATUAL

1. Casado ou união livre 2. Solteiro 3. Viúvo 9. Sem informação

09. COR DA PELE

1. Branca 2. Preta 3. Parda ou Morena 4. Outras 9. Sem informação

10. GRAU DE INSTRUÇÃO

1. Analfabeto 2. 1º Grau incamp. 3. 1º Grau comp. 4. 2º Grau comp. 5. Nível superior 9. Sem informação

11. OCUPAÇÃO

12. PROCEDÊNCIA (CEP DO MUNICÍPIO)

13. CLÍNICA DE ATENDIMENTO

14. DATA DA 1ª CONSULTA

15. DATA DO 1º DIAGNÓSTICO

16. ORIGEM DO ENCAMINHAMENTO

1. Médico ou Clin. Priv. 2. Instituição Pública 3. Veio por conta própria 9. Sem informação

17. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO ANTERIORES

1. Sem Diag. / Sem Trat. 2. Com Diag. / Sem Trat. 3. Com Diag. / Com Trat. 4. Outras 9. Sem informação

18. EXAMES RELEVANTES PARA O DIAGNÓSTICO E PLANEJAMENTO DA TERAPÊUTICA DO TUMOR

EXAMES CLÍNICOS E E PATOLOGIA CLÍNICA

1. Exame Clínico e /ou Exame de Pat. Clínica 2. Antígenos Esp. e Marcadores Cel. 8. Não se aplica 9. Sem informação

EXAMES DE IMAGEM

1. Radiologia Convencional 2. Ultrassonografia 3. Cintilografia / Gamagrafia 4. Radiologia Intervencionista 5. Tomografia computador. 6. Ressonância Magnética 8. Não se aplica 9. Sem informação

ENDOSCOPIA E CIRURGIA EXPLORADORA

1. Endoscopia 2. Cirurgia Exploradora 8. Não se aplica 9. Sem informação

ANATOMIA PATOLÓGICA

1. Citologia 2. Histologia da Metástase 3. Histologia do Tumor Primário 8. Não se aplica 9. Sem informação

19. BASE MAIS IMPORTANTE DO DIAGNÓSTICO

1. Exame Clínico e /ou Patologia. Clínica 2. Exames por Imagem 3. Endoscopia 4. Cirurgia Exploradora/ Necrópsia 5. Citologia ou Hematologia 6. Histologia da Metástase 7. Histologia do Tumor primário 9. Sem informação

20. LOCALIZAÇÃO TOPOGRÁFICA

21. TIPO HISTOLÓGICO

22. LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA PROVÁVEL

23. MAIS DE UM TUMOR PRIMÁRIO

1. Não 2. Sim 3. Duvidoso

24. ESTADIAMENTO

25. TNM

26. LOCALIZAÇÃO DE METÁSTASE À DISTÂNCIA

27. DATA DO INÍCIO DO TRATAMENTO NO HOSPITAL

28. PRINCIPAL RAZÃO PARA NÃO REALIZAÇÃO DO TRATAMENTO NO HOSPITAL

0. Recusa do Tratamento 1. Doenças Avançadas 2. Outras Doenças Associadas 3. Falta de Condições Clínicas 4. Abandono de Tratamento 5. Complicações do Tratamento 6. Óbito 7. Outros 8. Não se aplica 9. Sem informação

29. TRATAMENTO RECEBIDO NO HOSPITAL

1. Nenhum 2. Cirurgia 3. Radioterapia 4. Quimioterapia 5. Hormonioterapia 6. Transplante de Medula Óssea 7. Outro 9. Sem informação

30. ESTADO DA DOENÇA AO FINAL DO TRATAMENTO NO HOSPITAL

1. Sem Evidência da Doença (Remissão Completa) 2. Remissão Parcial 3. Doença Estável 4. Doença em Progressão 5. Fora de Possibilidade Terapêutica 6. Óbito 8. Não se Aplica 9. Sem Informação

31. DATA DO ÓBITO

32. CAUSA IMEDIATA DA MORTE

33. CAUSA BÁSICA DA MORTE

34. NECRÓPSIA

1. Não foi realizada 2. Foi realizada 9. Sem informação

35. SEGUIMENTO

1. SIM 2. NÃO

36. CÓDIGO DO REGISTRADOR



Projeto: "Fatores prognósticos para o câncer de mama"
Fonte dos dados: Hospital do Câncer / Instituto Nacional de Câncer
Responsável: Ana Lucia Amaral Eisenberg (Serviço de Anatomia Patológica/HC)

01. PRONTUÁRIO: _____

03. NOME: _____

21 b. GRAU HISTOLÓGICO:

1. BEM DIFERENCIADO OU GRAU I
2. MODERADAMENTE DIFERENCIADO OU GRAU II
3. POUCO DIFERENCIADO OU GRAU III
9. SEM INFORMAÇÃO

29. TRATAMENTO RECEBIDO (SÓ PREENCHER EM CASOS TRATADOS FORA DO INCA):

1. NENHUM
2. CIRURGIA
3. RADIOTERAPIA
4. QUIMIOTERAPIA
5. HORMONIOTERAPIA
6. TMO
7. OUTRO _____
9. SEM INFORMAÇÃO

29 b. ORDEM DO TRATAMENTO RECEBIDO: _____

37. ESTADO DA DOENÇA AO FINAL DO ÚLTIMO SEGUIMENTO (no prontuário):

1. SEM EVIDÊNCIA DE DOENÇA (REMISSÃO COMPLETA) (SEGUIR PARA O ITEM 38)
2. REMISSÃO PARCIAL (SEGUIR PARA O ITEM 38)
3. DOENÇA ESTÁVEL (SEGUIR PARA O ITEM 38)
4. DOENÇA EM PROGRESSÃO (SEGUIR PARA O ITEM 38)
5. FPT (SEGUIR PARA O ITEM 38)
6. ÓBITO (SEGUIR PARA O ITEM 37b)
8. NÃO SE APLICA (SEGUIR PARA O ITEM 38)
9. SEM INFORMAÇÃO (SEGUIR PARA O ITEM 38)

37 b. CAUSA DO ÓBITO:

1. POR CÂNCER
2. NÃO CÂNCER
3. NÃO INFORMADO

38. DATA DO ÚLTIMO SEGUIMENTO OU DATA DO ÓBITO (no prontuário): ____/____/____

39. TAMANHO DO TUMOR (PATOLOGIA): _____ cm;

88. NÃO SE APLICA (NEOADJUVANTE)

99 SEM INFORMAÇÃO

39 B. TAMANHO DO TUMOR (CLÍNICO, NA 1ª CONSULTA): _____ cm;

99 SEM INFORMAÇÃO

40. TOTAL LINFONODOS COMPROMETIDOS/TOTAL DE LINFONODOS EXAMINADOS: ____ / ____

99/99 SEM INFORMAÇÃO

41. IDADE MENARCA: _____ anos;

99 SEM INFORMAÇÃO

42. IDADE MENOPAUSA: _____ anos;

8 NÃO SE APLICA (pré-menopausa);

9 SEM INFORMAÇÃO

43. NÚMERO DE GESTAÇÕES: _____;

99 SEM INFORMAÇÃO

44. NÚMERO DE PARTOS: _____;

99 SEM INFORMAÇÃO

45. NÚMERO DE ABORTOS: _____;

99 SEM INFORMAÇÃO

46. IDADE DO PRIMEIRO PARTO A TERMO: _____ anos;

8 NÃO SE APLICA;

9 SEM INFORMAÇÃO

47. AMAMENTAÇÃO:

1. SIM

2. NÃO

9. SEM INFORMAÇÃO

PARA TODAS AS PACIENTES CUJA DATA DO ÚLTIMO SEGUIMENTO FOI ANTERIOR
A 30 DE JUNHO DE 1999 (EM CASO DE ÓBITO, SEGUIR PARA O ITEM 51).

48. BUSCA ATIVA DA PACIENTE:

1. TELEFONE

2. CARTA

3. TELEGRAMA

4. VISITA DOMICILIAR

5. HOSPITAL DE APOIO

6. DOCUMENTO DE ÓBITO

8. OUTRA _____

9. NÃO FOI POSSÍVEL LOCALIZAR A PACIENTE

49. ESTADO DA PACIENTE NA BUSCA ATIVA:

1. VIVA (SEGUIR PARA O ITEM 50)

2. MORTA (SEGUIR PARA O ITEM 49 b)

9. SEM INFORMAÇÃO (SEGUIR PARA O ITEM 50)

49. b.. CAUSA DO ÓBITO:

1. POR CÂNCER

2. NÃO CÂNCER

3. NÃO INFORMADO

50. BUSCA ATIVA: DATA DO ÚLTIMO SEGUIMENTO (PARA PACIENTE VIVA) OU
DATA DO ÓBITO: ____/____/____

51. ESTADO DA PACIENTE (TRANSCREVER O ITEM 37 OU 49):

1. VIVA (ITEM 37 ≠ 6 OU ITEM 49 = 1)

2. MORTA (ITEM 37 = 6 OU ITEM 49 = 2)

9. SEM INFORMAÇÃO

51 b. CAUSA DO ÓBITO (TRANSCREVER O ITEM 37 b OU 49 b): _____

52. DATA DO ÚLTIMO SEGUIMENTO OU ÓBITO(TRANSCREVER DO ITEM 38 OU 50):____/____/____

NOME DO ENTREVISTADOR: _____ DATA: ____/____/ 2001

OBSERVAÇÕES:



**Projeto: "Fatores prognósticos para o câncer de mama"
Instruções para o preenchimento do questionário**

A fonte de dados usada para coleta das informações será a dos prontuários do INCA. Este modelo é chamado de prontuário único pois cada paciente utilizará o mesmo para consulta ambulatorial, cirurgia, quimioterapia, radioterapia, alta hospitalar etc.

Pesquisaremos em prontuários dos anos de 92 a 96. É preciso ter atenção à posição das folhas que ficam dentro dos prontuários. Nos mais antigos, encontraremos:

- folha de seguimento para dados colhidos no ambulatório.
- Folha de evolução para dados colhidos no ambulatório ou internação.

Já nos prontuários mais novos só encontraremos folha de evolução para qualquer evento. Estas folhas aparecerão separadas por folhas coloridas da seguinte forma:

- Rosa: internação
- Azul: ambulatório
- Amarela: exames

Preenchimento dos Itens:

01. PRONTUÁRIO e 03.NOME

Você deverá conferir se o n^o do prontuário e o nome na listagem são iguais aos do prontuário que você tem em mãos.

21 b. GRAU HISTOLÓGICO (BIÓPSIA).

Esta informação será encontrada no laudo da anatomia patológica.

Caso não haja a informação utilize 9. SEM INFORMAÇÃO

Caso haja mais de um exame sempre optar pelo de pior grau.

Quando antes da cirurgia a paciente foi tratada com quimioterapia neoadjuvante, usar NÃO SE APLICA (8) para o grau histológico e para o tamanho do tumor, se esta for a única informação.

Quando tem biópsia antes da quimioterapia considerar o grau histológico da biópsia.

Carcinoma Medular e Carcinoma Lobular, "NA MAIORIA " das vezes, não tem grau.

37. ESTADO DA DOENÇA AO FINAL DO ÚLTIMO SEGUIMENTO (no prontuário)

É importante estar atento pois, queremos saber sobre o estado da paciente e não o da doença.

Você encontrará esta informação na folha de evolução, sumário de alta ou espelho da AIH.

Caso não haja a informação utilize 9. SEM INFORMAÇÃO

Se constar que o paciente não se tratou no INCA utiliza 8.NÃO SE APLICA

FPT significa fora de possibilidade terapêutica.

38. DATA DO ÚLTIMO SEGUIMENTO OU DATA DO ÓBITO (no prontuário)

Esta informação será encontrada na folha de evolução ou sumário de alta.

39. TAMANHO DO TUMOR (PATOLOGIA/BÍÓPSIA).

Esta informação será encontrada no laudo da anatomia patológica. Não servem os números referentes à "elipse de pele", "tamanho da peça", "peça cirúrgica"

Caso não haja a informação utilize 99. SEM INFORMAÇÃO

39 B. TAMANHO DO TUMOR (CLÍNICO, NA 1ª CONSULTA)

Verificar a informação que consta na 1ª consulta.

Caso não haja a informação utilize 99 SEM INFORMAÇÃO.

40. TOTAL LINFONODOS COMPROMETIDOS/TOTAL DE LINFONODOS EXAMINADOS

Esta informação será encontrada no laudo da anatomia patológica.
Caso não haja a informação utilize 99/99 SEM INFORMAÇÃO.

AS INFORMAÇÕES A SEGUIR SERÃO ENCONTRADAS NA FOLHA DE ANAMNESE, DA MASTOLOGIA OU 1ª EVOLUÇÃO

41. IDADE MENARCA

Esta informação refere-se à idade em que houve a 1ª menstruação
Caso não haja a informação utilize 99 SEM INFORMAÇÃO.

42. IDADE MENOPAUSA

Esta informação refere-se à idade em que a mulher parou de menstruar.
Utilizar 8 NÃO SE APLICA para mulheres fora da idade da menopausa, isto é, até 45/50 anos
Caso não haja a informação utilize 9 SEM INFORMAÇÃO

43. NÚMERO DE GESTAÇÕES

Esta informação refere-se ao nº de gravidez que a mulher teve.
Caso não haja a informação utilize 99 SEM INFORMAÇÃO
Caso apareça a informação da forma a seguir, 3/2, lê-se 3 gestações e 2 filhos ou 3/5, lê-se 3 gestações e 5 filhos, isto é a mulher teve filhos gêmeos.

44. NÚMERO DE PARTOS

Esta informação refere-se ao nº de partos que a mulher teve.
Caso não haja a informação utilize 99 SEM INFORMAÇÃO

45. NÚMERO DE ABORTOS

Esta informação refere-se ao nº de abortos espontâneos ou provocados que a mulher teve.
Caso não haja a informação utilize 99 SEM INFORMAÇÃO

46. IDADE DO PRIMEIRO PARTO A TERMO

Esta informação refere-se idade que a mulher tinha quando teve o seu 1º filho.
Caso nº de partos tenha sido igual a zero, utilize 8 NÃO SE APLICA
Caso não haja a informação utilize 9 SEM INFORMAÇÃO

47. AMAMENTAÇÃO

Utilizar SIM para as mulheres que amamentaram e NÃO para os demais, mesmo que a mulher não tenha tido filhos. Caso não haja a informação utilize 9 SEM INFORMAÇÃO

TIPOS DE CÂNCER/CARCINOMAS/ADENOCARCINOMAS QUE SERÃO ESTUDADOS

- Carcinoma Ductal Infiltrante (8500/3)
- Carcinoma Lobular Infiltrante (8520/3)
- Carcinoma Juvenil da Mama (8502/3)
- Carcinoma Papilar /Papilífero (8503/3, 8050/3, 8260/3)
- Carcinoma Meduar (8510/3)
- Carcinoma Ductal e Lobular Infiltrante (8522/3)
- Carcinoma Inflamatório (8530/3)
- Doença de Paget e Cancer Ductal Infiltrante (8541/3)
- Carcinoma Mucinoso "geralmente não tem grau" (8480/3)
- Tumor Filóides ou Cistossarcoma Filóides (Filóides) Histologicamente Maligno (9020/3)

CASOS QUE NÃO SERÃO INCLUÍDOS (ELIMINADOS)

- Carcinomas Intra-Ductais, Intra Lobulares, "in situ", NÃO INVASORES.
- Diagnóstico anterior a 1992
- Recidiva ou 2º Tumor Primário.
- Casos sem tratamento.

PARA TODAS AS PACIENTES CUJA DATA DO ÚLTIMO SEGUIMENTO FOI ANTERIOR A 31 DE DEZEMBRO DE 2001 (EM CASO DE ÓBITO, SEGUIR PARA O ITEM 51).

48. BUSCA ATIVA DA PACIENTE:

1. TELEFONE
2. CARTA
3. TELEGRAMA
4. VISITA DOMICILIAR
5. HOSPITAL DE APOIO
6. DOCUMENTO DE ÓBITO
8. OUTRA _____
9. NÃO FOI POSSÍVEL LOCALIZAR A PACIENTE
49. **ESTADO DA PACIENTE NA BUSCA ATIVA:**

1. VIVA
2. MORTA
9. SEM INFORMAÇÃO

50. **DATA DO ÚLTIMO SEGUIMENTO (PARA PACIENTE VIVA) OU DATA DO ÓBITO:**
____/____/____ (na BUSCA ATIVA):

51. **ESTADO DA PACIENTE (TRANSCREVER DO ITEM 37 OU 49):**

1. VIVA (ITEM 37 = 6 OU ITEM 49 = 1)
2. MORTA (ITEM 37 = 6 OU ITEM 49 = 2)
9. SEM INFORMAÇÃO

52. **DATA DO ÚLTIMO SEGUIMENTO OU DO ÓBITO (TRANSCREVER DO ITEM 38 OU 50):**

____/____/____

NOME DO ENTREVISTADOR: _____ DATA: ____/____/____

OBSERVAÇÕES:

Anexo 6

Projeto: “Fatores prognósticos do Câncer de mama feminino no Hospital do Câncer (HC) / INCA”

Roteiro de ligações telefônicas (a serem feitas, sempre, com prontuário ao lado):

1. Certificar-se que o número que atendeu é o mesmo discado;
2. Perguntar se a pessoa “Fulana de Tal” pode atender;
3. Identificar-se e comentar o objetivo do telefonema (por exemplo: eu sou Beltrana, trabalho no INCA e nós aqui, no Instituto, estamos desenvolvendo um trabalho sobre câncer de mama e para tal precisamos entrar em contato com estas pacientes que foram tratadas no HC, para tomarmos conhecimento do que aconteceu com elas, já que nós perdemos o contato desde __/__/__ - data da última informação do prontuário);
4. Se a paciente estiver viva, procurar falar com a mesma, caso não seja possível, ou se ela tiver morrido, perguntar quem está dando as informações e qual o grau do parentesco;
5. Se a paciente estiver viva perguntar:
 - a) O que a levou a não procurar mais o INCA;
 - b) Se ela está fazendo acompanhamento em outro hospital ou com outro médico;
 - c) Se está bem de saúde;
 - d) Se ela tem conhecimento sobre a doença, se está em atividade ou não;
 - e) Sugerir que ela volte ao hospital para ser revista, explicando que o atendimento está sendo feito pelo HLGL (fornecer endereço, telefone e todas as informações necessárias)
6. em caso de óbito perguntar se a pessoa sabe informar:
 - a) a data do óbito;
 - a.1) nos casos onde a pessoa não souber informar a data precisa, tentar, sempre, relacionar o óbito com alguma data relevante – datas festivas, feriados, aniversários, última data de comparecimento no hospital, etc... – (para tentar avivar a memória ou para se tentar chegar o mais próximo possível da data real);
 - a.2) se a pessoa só souber o ano do falecimento, considerar a data do óbito 01/07/ano informado ou, nos casos em que a paciente morreu no mesmo ano de sua última visita ao hospital, considerar uma data cujo mês seja a mediana entre o último mês de comparecimento ao hospital e o final deste tal ano (considerar o dia 15 deste tal mês);
 - a3) se a pessoa só souber informar o mês e o ano, considerar o dia 15/mês informado/ano informado;
 - b) a causa da morte (perguntar de que a paciente morreu e, também, se a doença em questão estava em atividade ou não);
 - c) se a paciente fazia acompanhamento ou tratamento em outro hospital ou com outro médico;
7. agradecer pela atenção e pelas informações dadas, se colocando ao dispor para qualquer dúvida.

Anexo 7

Rio de Janeiro, de de 2001

Prezada Sr.a,

Trabalhamos no Instituto Nacional do Câncer (INCA) e estamos realizando uma pesquisa com pacientes atendidas em nossos hospitais.

Uma das etapas de nossa pesquisa é saber do seu estado de saúde desde o último comparecimento ao Hospital do Câncer.

Por isso, pedimos a gentileza de nos enviar pelo correio, o mais rápido possível, a carta - resposta que se encontra abaixo, com as informações solicitadas.

Sua participação será muito importante para nós e para você!

Desde já, muito obrigada,
Ana Lucia Eisenberg
Pesquisadora

cortar aqui-----

MINISTÉRIO DA SAÚDE - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA)

Carta - resposta n.º _____/_____/_____ Data de hoje: ____/____/2001

Nome: _____

- () Continuo com acompanhamento no INCA.
- () Não retornei mais ao INCA, porém faço acompanhamento em outro hospital.
- () Não retornei mais ao INCA e não faço hospital. acompanhamento em outro

Caso a Sra. _____ não possa responder, solicitamos a um amigo ou familiar que informe o motivo:

- () mudou-se para a rua _____ n.º ____/____
Bairro _____ Tel. para contato: _____
- () está internada no Hospital _____
- () faleceu no dia ____/____/____
- () qualquer outra informação sobre a paciente _____

Responsável pela informação:

Nome: _____

Relação de amizade ou parentesco: _____

Anexo 8

Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública
Doutorado em Saúde Pública – Sub-área Epidemiologia Geral
Tese: “Sobrevida de cinco anos para pacientes com câncer de mama, linfonodos axilares negativos”
Doutoranda: Ana Lucia Amaral Eisenberg; Orientador: Professor Sérgio Koifman
Fonte dos dados: Instituto Nacional de Câncer/ Hospital do Câncer I.

1. **PRONTUÁRIO:** _____ 2. **NOME:** _____
3. **DATA DE NASCIMENTO:** ___/___/___ 4. **IDADE:** _____ anos
5. a. **Nº BX:** _____ b. **Nº PC:** _____ c. **Nº PC:** _____ d. **Nº PC:** _____
6. **DATA DO 1º DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO:** ___/___/___
7. **TIPO DE PEÇA:** 1 TUMORECTOMIA 2 QUADRANTECTOMIA
3 SEGMENTECTOMIA 4 CENTRALECTOMIA 5 MASTEC. SIMPLES
6 MASTEC. À PATEY 7 MASTEC. À MADDEN 8 MASTEC. RADICAL
8. **LADO:** 1 DIREITO 2 ESQUERDO 3 BILATERAL
9. **LIMITES CIRÚRGICOS:** 1 LIVRES 2 COMPROMETIDOS 3 SEM INF.
10. **TAMANHO DO TUMOR:** _____ cm (maior diâmetro) SEM INFORMAÇÃO
11. **DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO:** _____
12. **FORMAÇÃO TÚBULOS:** 1 75% ou + (1pt) 2 entre 10 e 75% (2pts)
3 < 10% (3pts) 4 prejudicado
13. **PLEOMORFISMO NUCLEAR:** 1 leve (1pt) 2 moderado (2pts)
3 intenso (3pts) 4 prejudicado
14. **NÚMERO DE MITOSES:** 1 até 9/hpf (1pt) 2 de 10 a 19/hpf (2pts)
3 + 20/hpf (3pts) 4 prejudicado
15. **TOTAL DE PONTOS:** _____ prejudicado
- 15a. **GRADUAÇÃO (ELSTON):** 1 BEM (I) 2 MODERADO (II) 3 POUCO (III)
16. **CONCORDÂNCIA NA GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA :** SIM NÃO
17. **INVASÃO VASCULAR E/OU LINFÁTICA:** 1 PRESENTE 2 AUSENTE
18. **MULTICENTRICIDADE:** 1 SIM 2 NÃO 3 BILATERAL
19. **COMPROMETIMENTO PELE E/OU MAMILO:** 1 SIM 2 NÃO 3 S/INF.
20. **TOTAL DE LINFONODOS EXAMINADOS:** _____

21. RECEPTOR DE ESTROGÊNIO:

POSITIVO NEGATIVO

22. RECEPTOR DE PROGESTERONA:

POSITIVO NEGATIVO

23. C-*erbB2*:

POSITIVO NEGATIVO

24. MIB-1/Ki-67 :

POSITIVO NEGATIVO

25. p53:

POSITIVO NEGATIVO

Anexo 9 – Modelo multivariado de Cox n° 4, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I/ INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis estratos	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente < 60 vs. ≥ 60 anos	0,557	0,243	5,267	1	0,02	1,75 (1,09-2,81)
Tipo de peça parcial vs. radical	0,780	0,407	3,669	1	0,06**	2,18 (0,98-4,85)
Comprometimento de pele não vs. sim	1,197	0,257	21,652	1	0,000	3,31 (2,00-5,48)
Invasão vascular não vs. sim	0,909	0,243	13,948	1	0,000	2,48 (1,54-4,00)
MIB-1 negativo vs. positivo	0,714	0,264	7,295	1	0,007	2,04 (1,22-3,43)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: harzard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; **significância limítrofe; valores do modelo: -2 log likelihood = 745,805; $\chi^2 = 58,532$; graus de liberdade = 5; p-valor = 0,000

OBS 1: Modelo semelhante ao modelo da tabela 16.1, acrescido da variável *comprometimento de pele*.

OBS 2: Subtraindo-se do valor do teste -2 log *likelihood* dos modelos univariados (das variáveis que compõem o modelo) o valor do teste -2 log *likelihood* deste modelo (745,805), obtém-se uma -2 log *likelihood* de no mínimo 33,191, portanto, significativo, com $p < 0,01$.

Anexo 10 – Modelo multivariado de Cox n° 5, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis (estratos)	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl#	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente < 60 vs. ≥ 60 anos	0,736	0,265	7,690	1	0,006	2,09 (1,24-3,51)
Modelo de tratamento (3) cir c/ ou s/ Rxt e/ ou Qt* vs. Qt pré-cirúrgica*	0,746	0,349	4,575	1	0,03	2,11 (1,06-4,17)
Comprometimento de pele não vs. sim	1,149	0,273	17,716	1	0,000	3,16 (1,85-5,39)
Invasão vascular não vs. sim	0,861	0,244	12,425	1	0,000	2,37 (1,47-3,82)
MIB-1 negativo vs. positivo	0,710	0,265	7,171	1	0,007	2,04 (1,21-3,42)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: harzard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; *com ou sem hormonioterapia; cir: cirurgia; c/ ou s/: com ou sem; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; valores do modelo: -2 log likelihood = 745,906; χ^2 = 53,431; graus de liberdade = 5; p-valor = 0,000

OBS 1: Modelo semelhante ao modelo da tabela 16.1, acrescido da variável *modelo de tratamento (3)*.

OBS 2: O valor do teste -2 log *likelihood* deste modelo foi de 745,906 e a diferença para os modelos univariados é de, no mínimo, 33,09, portanto, modelo significativo com $p < 0,01$.

Anexo 11 – Modelo multivariado de Cox n° 6, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis estratos	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl#	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente						
< 60 vs. ≥ 60 anos	0,790	0,270	8,593	1	0,003	2,20 (1,30-3,74)
Modelo de tratamento (3)						
cir c/ ou s/ Rxt e/ ou Qt* vs. Qt pré-cirúrgica*	0,774	0,347	4,978	1	0,03	2,17 (1,10-4,28)
Comprometimento de pele						
não vs. sim	1,021	0,273	13,966	1	0,000	2,78 (1,63-4,75)
Grau histológico						
Grau 1 – (bem) - referência	–	–	5,188	2	0,08**	1,00
Grau 2 (moderada/)	0,664	0,549	1,464	1	0,2 NS	1,94 (0,66-5,70)
Grau 3 (pouco)	1,126	0,572	3,879	1	0,05**	3,08 (1,01-9,46)
Invasão vascular						
não vs. sim	0,619	0,263	5,531	1	0,02	1,86 (1,11-3,11)
MIB-1						
negativo vs. positivo	0,538	0,275	3,841	1	0,05	1,71 (1,00-2,93)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: harzard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; *com ou sem hormonioterapia; cir: cirurgia; c/ ou s/: com ou sem; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; ** significância limítrofe; NS: não significativo; bem: bem diferenciado; moderada/: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado; valores do modelo: $-2 \log \text{likelihood} = 740,288$; $\chi^2 = 59,049$; graus de liberdade = 7; p-valor = 0,000

OBS 1: Modelo semelhante ao modelo da tabela 16.1, acrescido das variáveis *comprometimento de pele e grau histológico*.

OBS 2: Os estratos 1 e 3 da variável grau histológico obtiveram significâncias estatísticas limítrofes, enquanto que o estrato grau 2 não foi significativo. Esta variável foi mantida no modelo devido sua importância.

OBS 3: Subtraindo-se do valor do teste $-2 \log \text{likelihood}$ dos modelos univariados (das variáveis que compõem o modelo) o valor do teste $-2 \log \text{likelihood}$ deste modelo (740,288), obtém-se uma $-2 \log \text{likelihood}$ de no mínimo 36,987, portanto, significativo, com $p < 0,01$.

Anexo 12 – Modelo multivariado de Cox n° 7, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis (estratos)	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl#	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente < 60 vs. ≥ 60 anos	0,803	0,270	8,878	1	0,003	2,23 (1,32-3,79)
Tratamento recebido (3) cir c/ ou s/ Rxt e/ ou Qt* vs. Qt pré-cirúrgica*	0,770	0,347	4,925	1	0,03	2,16 (1,09-4,26)
Comprometimento de pele não vs. sim	1,070	0,272	15,521	1	0,000	2,92 (1,71-4,96)
Grau histológico grau 1, bem + grau 2, mod vs. grau 3, pouco	0,531	0,269	3,887	1	0,05	1,70 (1,003-2,88)
Invasão vascular não vs. sim	0,677	0,262	6,655	1	0,01	1,97 (1,18-3,29)
MIB-1 negativo vs. positivo	0,611	0,271	5,087	1	0,02	1,84 (1,08-3,13)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: harzard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; **significância limítrofe; *com ou sem hormonioterapia; cir: cirurgia; c/ ou s/: com ou sem; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; bem: bem diferenciado; mod: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado; valores do modelo: -2 log likelihood = 741,977; $\chi^2 = 57,359$; graus de liberdade = 6; p-valor = 0,000

OBS 1: Modelo semelhante ao modelo da tabela 16.1, acrescido das variáveis *modelo de tratamento (3)* e *grau histológico*. Este modelo contém as mesmas variáveis do modelo do anexo 11, diferindo apenas pela estratificação da variável *grau histológico* (aqui grau 1 e grau 2 formam aglutinados em um mesmo estrato).

OBS 2: A variável grau histológico obteve significância estatística limítrofe.

OBS 3: O valor do teste -2 log *likelihood* deste modelo foi de 741,977 e a diferença para os modelos univariados é de, no mínimo, 37,019, portanto, modelo significativo com $p < 0,01$.

Anexo 13 – Modelo multivariado de Cox n° 8, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

Variáveis estratos	B	Desvio padrão	Estatística Wald	gl#	p-valor	Exp (B) – HR (IC-95%)
Idade da paciente						
< 60 vs. ≥ 60 anos	0,797	0,272	8,581	1	0,003	2,22 (1,30-3,78)
Tratamento (3)						
cir c/ ou s/ Rxt e/ ou Qt* vs. Qt pré-cirúrgica*	0,865	0,348	6,200	1	0,01	2,38 (1,20-4,70)
Comprometimento de pele						
não vs. sim	0,914	0,268	11,613	1	0,001	2,49 (1,47-4,20)
Grau histológico						
Grau 1 – (bem) – referência	–	–	8,249	2	0,02	1,00
Grau 2 (moderada/)	0,852	0,540	2,487	1	0,12 NS	2,35 (0,81-6,77)
Grau 3 (pouco)	1,407	0,567	6,384	1	0,01	4,09 (1,37-12,17)
Invasão vascular						
não vs. sim	0,589	0,265	4,947	1	0,03	1,80 (1,07-3,03)

B: beta; gl: graus de liberdade; p-valor: significância estatística; Exp (B): exponencial de beta (B) = HR: harzard ratio; IC-95%: intervalo de confiança de 95%; NS: não significativo; *com ou sem hormonioterapia; cir: cirurgia; c/ ou s/: com ou sem; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; bem: bem diferenciado; moderada/: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado; valores do modelo: -2 log likelihood = 744,335; $\chi^2 = 55,001$; graus de liberdade = 6; p-valor = 0,000

OBS 1: Modelo semelhante ao modelo da tabela 16.2, acrescido da variável comprometimento de pele.

OBS 2: O estrato grau 2 da variável *grau histológico* não obteve significância estatística, porém foi mantida no modelo devido à grande importância desta variável.

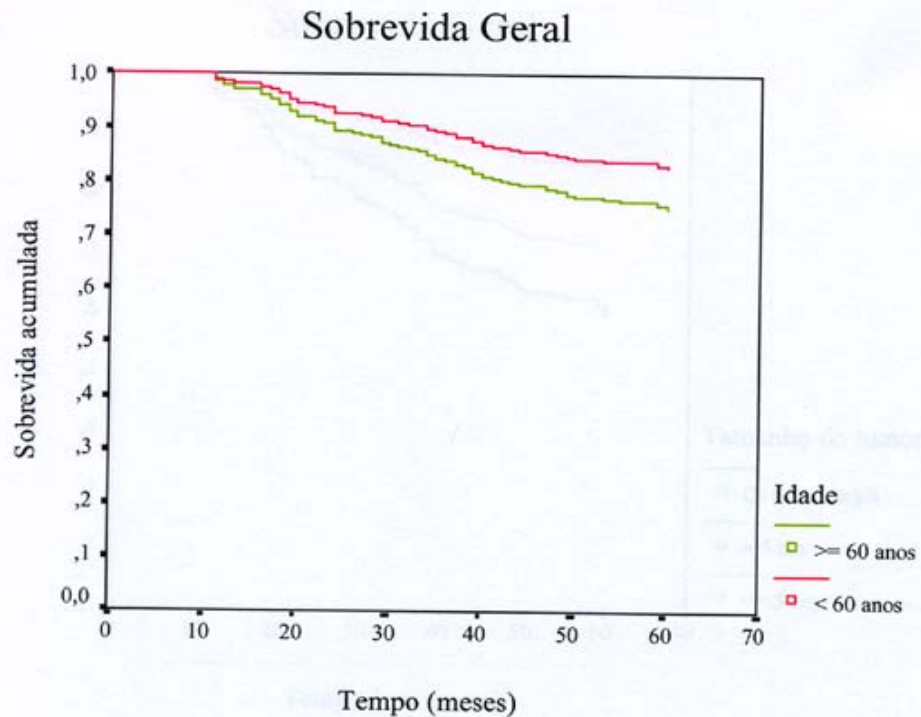
OBS 3: O valor do teste -2 log *likelihood* deste modelo foi de 744,335 e a diferença para os modelos univariados é de, no mínimo, 32,94, portanto, modelo significativo com $p < 0,01$

Anexo 14 – Valores das *hazard ratio* das variáveis estudadas obtidas nos modelos de Cox (univariado e oito multivariados), coorte hospitalar de câncer de mama, HCI/INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

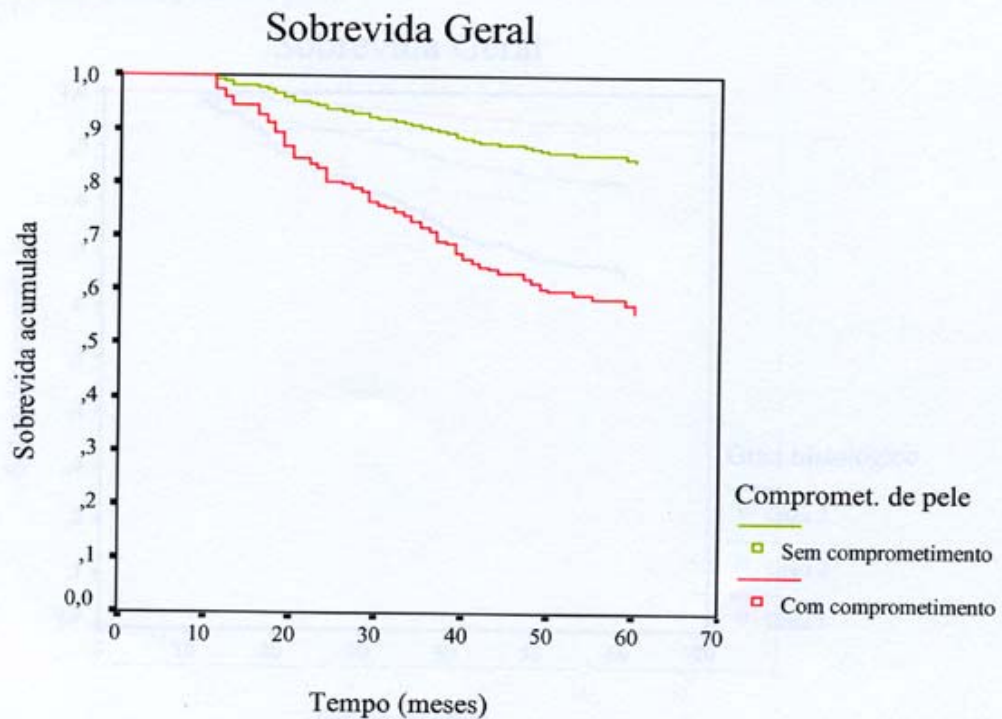
Variáveis/Modelos	Cox univariado	Cox Modelo 1	Cox Modelo 2	Cox Modelo 3	Cox Modelo 4	Cox Modelo 5	Cox Modelo 6	Cox Modelo 7	Cox Modelo 8
Idade da paciente < 60 vs. ≥ 60 anos	1,51	1,74	2,08	2,27	1,75	2,09	2,20	2,23	2,22
Modelo de tratamento 3 Cir c/ ou s/ Rxt e/ ou Qt* vs. Qt pré-cir*	2,81	–	–	–	–	2,11	2,17	2,16	2,38
Modelo de tratamento 4 Cir c/ ou s/ Qt* (referência)	1,00	–	1,00	–	–	–	–	–	–
cir + Rxt*	0,48	–	0,41	–	–	–	–	–	–
Cir + Rxt + Qt*	0,17	–	0,24	–	–	–	–	–	–
Qt pré-cirúrgica*	2,04	–	2,33	–	–	–	–	–	–
Tipo de peça parcial vs radical	2,87	–	–	–	2,18	–	–	–	–
Comprometi/o pele não vs. sim	3,33	3,78	–	–	3,31	3,16	2,78	2,92	2,49
Tamanho do tumor (corte em 5 cm)									
5 cm – (referência)	1,00	–	–	1,00	–	–	–	–	–
> 5 cm	2,02	–	–	1,84	–	–	–	–	–
Qt pré-cirúrgica#	2,88	–	–	3,47	–	–	–	–	–
Grau histológico									
Grau 1 – (bem) – (referência)	1,00	–	1,00	1,00	–	–	1,00	–	1,00
Grau 2 (moderada/)	3,04	–	2,73	2,64	–	–	1,94	–	2,35
Grau 3 (pouco)	6,59	–	4,79	4,25	–	–	3,08	–	4,09
Grau histológico grau 1 + grau 2 vs. grau 3	–	–	–	–	–	–	–	1,70	–
Invasão vascular não vs. sim	2,63	2,45	1,83	1,81	2,48	2,37	1,86	1,97	1,80
MIB-1 neg. vs. positivo	2,07	2,15	–	–	2,04	2,04	1,71	1,84	–

cir: cirurgia; c/ ou s/: com ou sem; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; * com ou sem hormonioterapia; # tamanho do tumor não avaliado devido à Qt pré-cirúrgica; bem: bem diferenciado; moderada/: moderadamente diferenciado; pouco: pouco diferenciado; neg. negativo

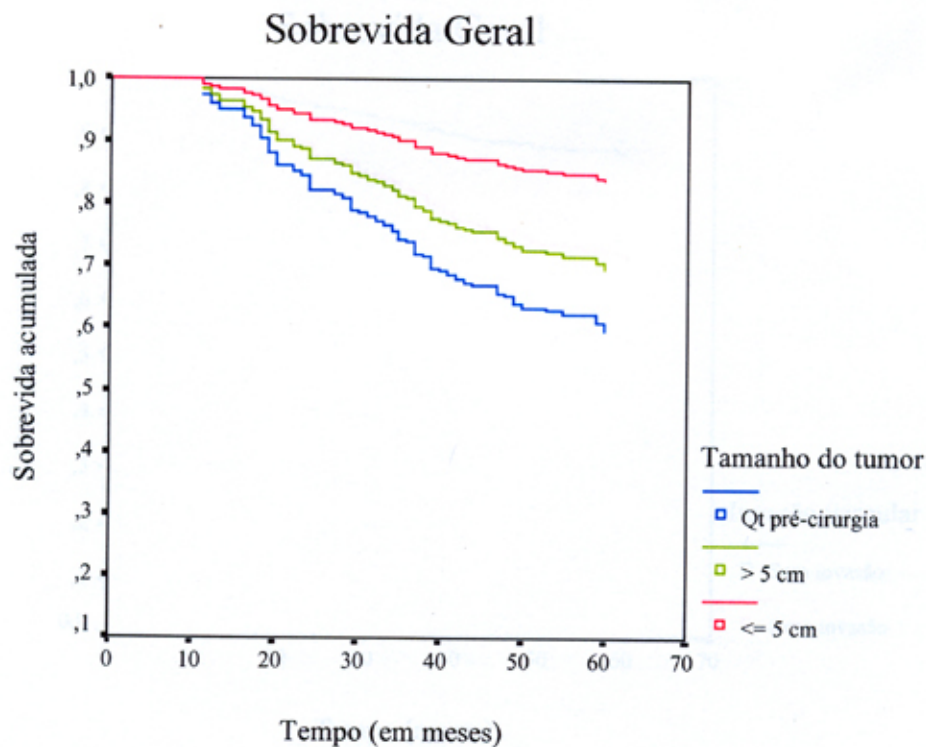
Anexo 15 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável idade da paciente, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



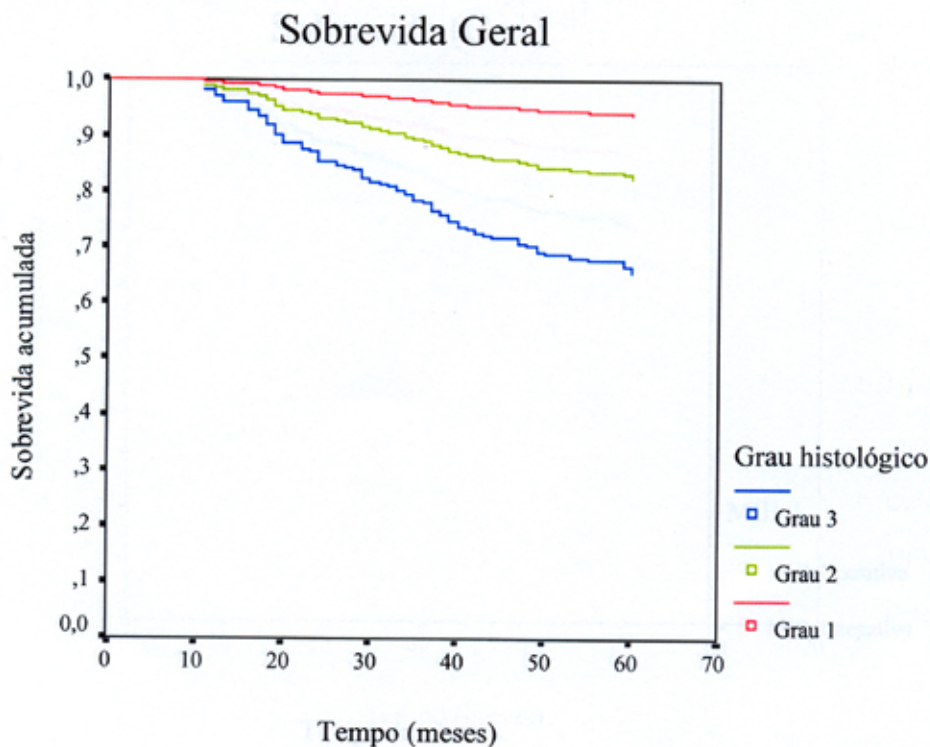
Anexo 16 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável comprometimento de pele, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



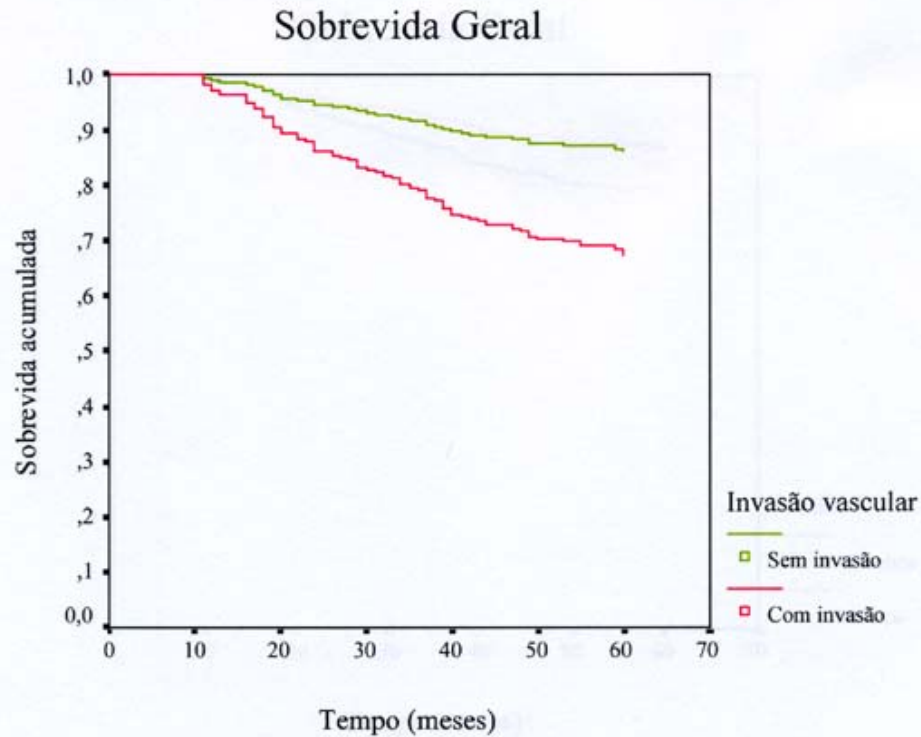
Anexo 17 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável tamanho do tumor (corte em 5,0 cm), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



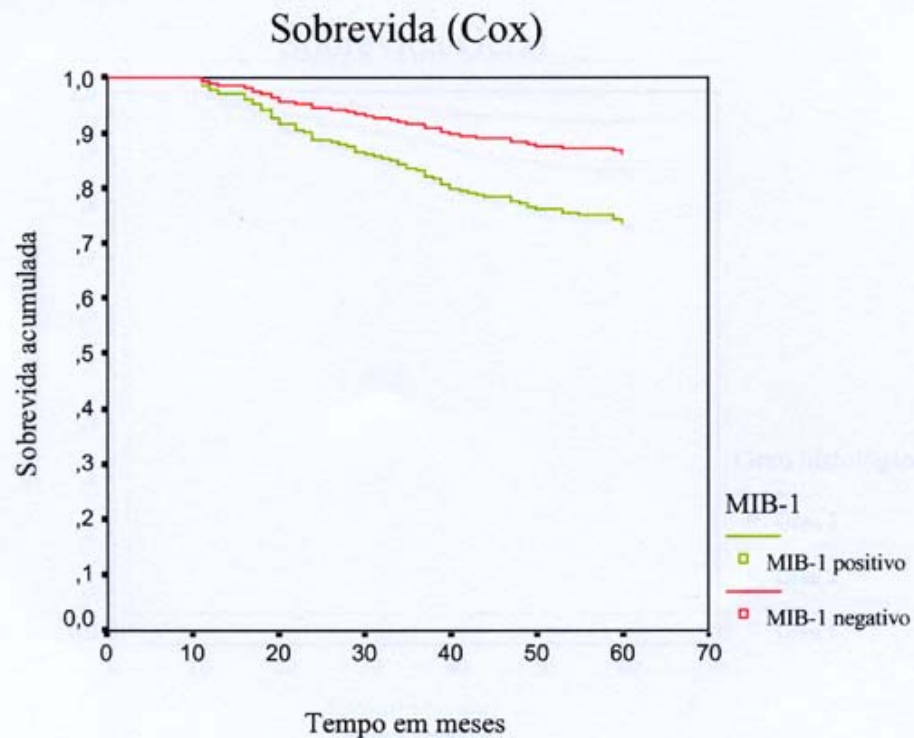
Anexo 18 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável grau histológico, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



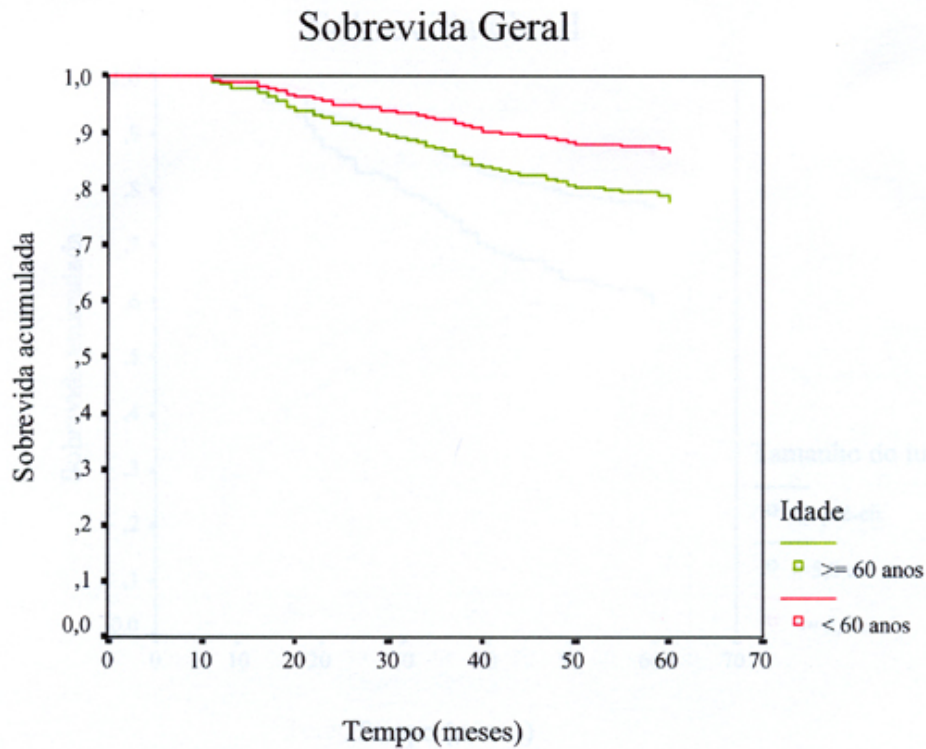
Anexo 19 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável invasão vascular, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



Anexo 20 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox univariado, segundo a variável MIB-1, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ

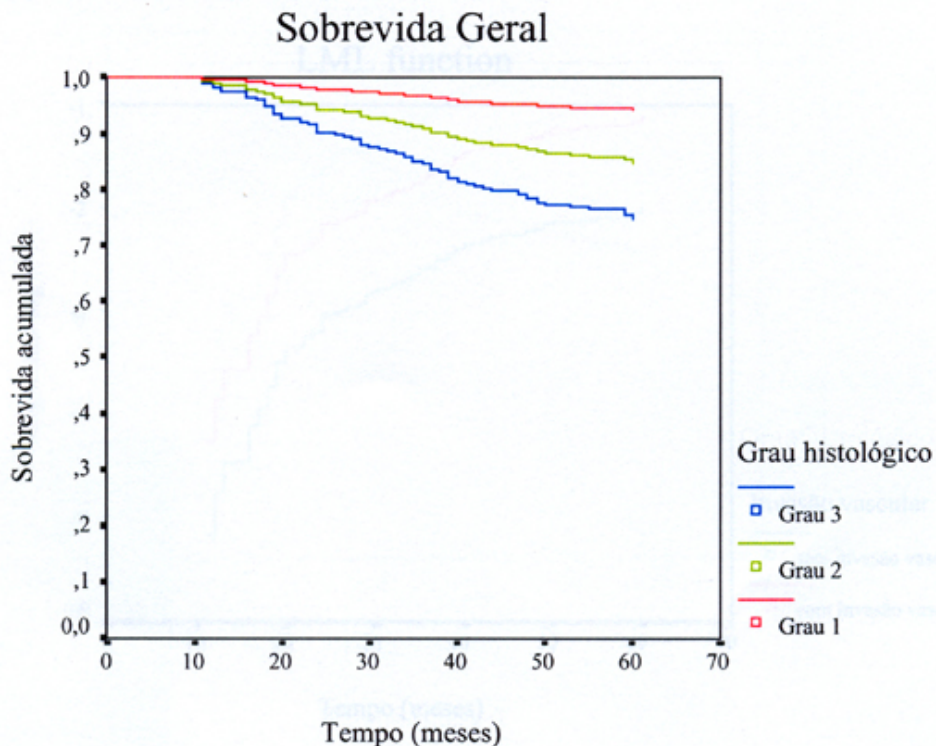


Anexo 21 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox multivariado (número 1)*, segundo a variável idade da paciente, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I/ INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



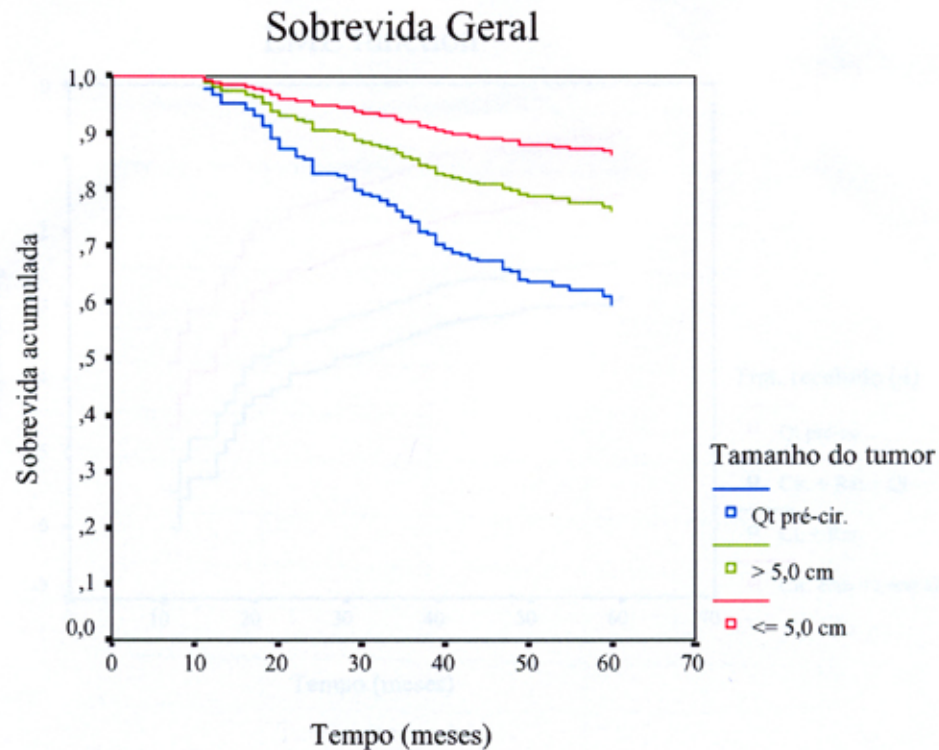
* Tabela 16.1

Anexo 22 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox multivariado (número 2)*, segundo a variável grau histológico, coorte hospitalar de câncer de mama, HC I/ INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



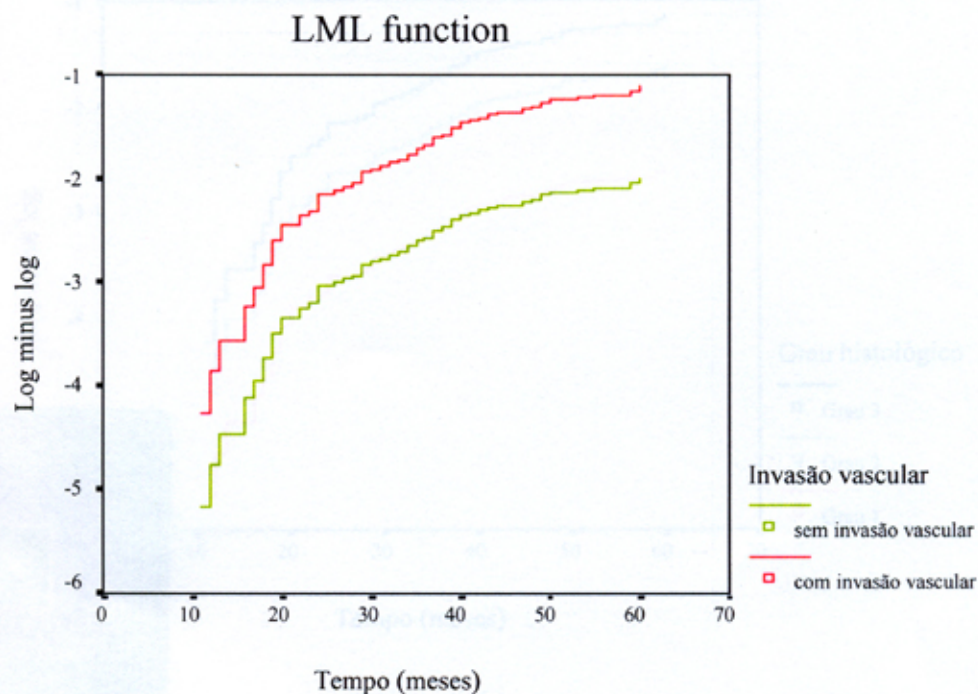
* Tabela 16.2

Anexo 23 – Curvas de sobrevida de 5 anos, modelo de Cox multivariado (número 3)*, segundo a variável tamanho do tumor (ponto de corte em 5,0 cm), coorte hospitalar de câncer de mama, HC I / INCA, 1992-1996, Rio de Janeiro, RJ



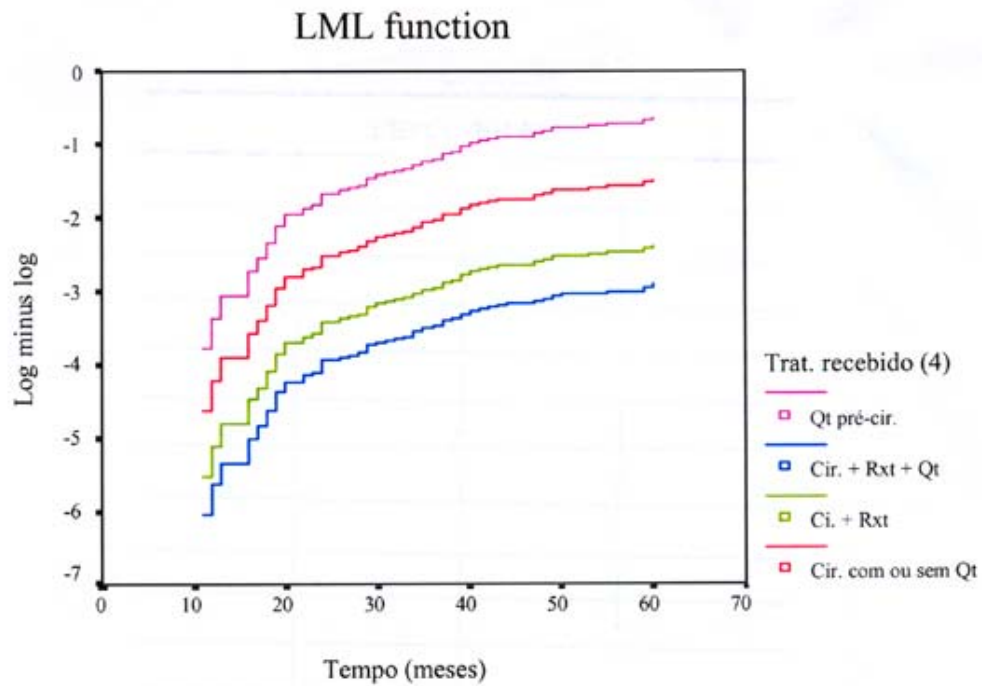
* Tabela 16.3

Anexo 24 – Gráfico *log minus log function* (modelo número 1)*, segundo a variável invasão vascular: as variáveis se mantiveram inalteradas ao longo do tempo



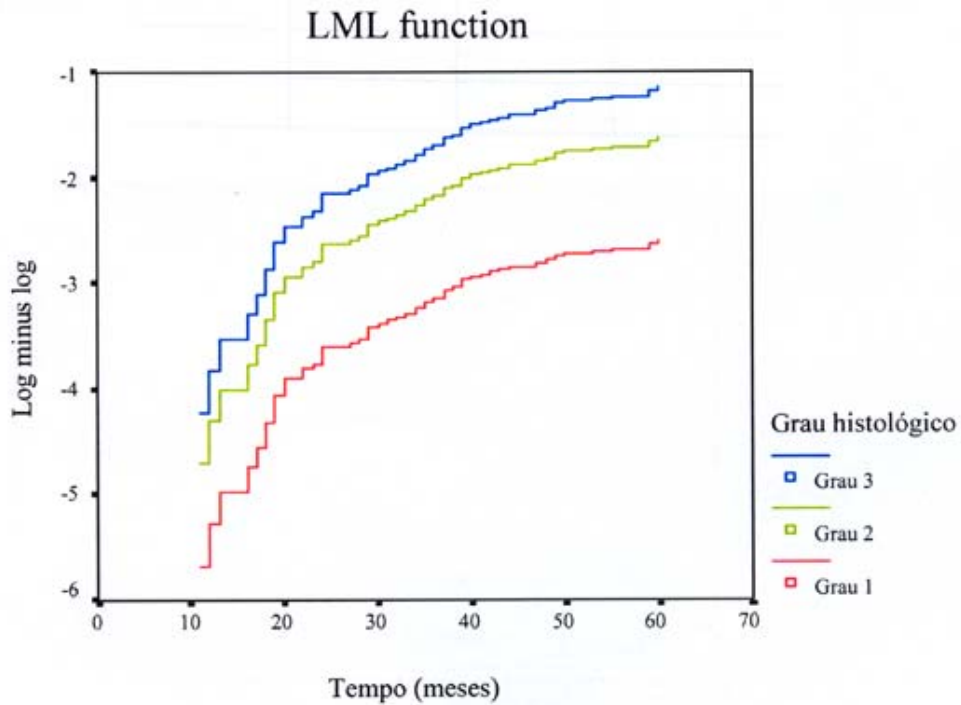
*Tabela 16.1

Anexo 25 – Gráfico *log minus log function* (modelo número 2)*, segundo a variável tratamento recebido (4): as variáveis se mantiveram inalteradas ao longo do tempo



* Tabela 16.2

Anexo 26 – Gráfico *log minus log function* (modelo número 3)*, segundo a variável grau histológico: as variáveis se mantiveram inalteradas ao longo do tempo



* Tabela 16.3