

**Estudo da sobrevivência das doentes com cancro da
mama, atendidas nas Unidades de Oncologia do Centro
Hospitalar Médio Ave, EPE.**



MARTA HELENA DE OLIVEIRA NOVAIS DA SILVA

Dissertação de Mestrado em Oncologia

2010

MARTA HELENA DE OLIVEIRA NOVAIS DA SILVA

**Estudo da sobrevivência das doentes com cancro da mama,
atendidas nas Unidades de Oncologia do Centro Hospitalar
Médio Ave, EPE.**

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Oncologia submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador - Professor Doutor Carlos Lopes

Categoria - Professor Catedrático

Afiliação - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
da Universidade do Porto.

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Instituto Português de Oncologia do Porto

Jefferson Medical College / Thomas Jefferson University – USA

A manhã começa,
como um zumbido, sem pressa,
o coração faz circular o afecto,
os pulmões espalham palavras de ternura,
os rins filtram ódios e angústias,
o conhecimento inunda o cérebro,
os músculos empurram a inércia,
vamos lá,
a vida está pronta para continuar!

DEDICATÓRIA



“Muitas vezes ... não conseguimos aliviar completamente o problema de alguém, mas estando ao seu lado, tomando o seu partido, o que quer que façamos faz diferença.”

Com carinho, dedico este trabalho a todas as mulheres com cancro da mama, procurando dar o meu contributo para um futuro mais próspero.

À minha mãe e irmã, a minha gratidão pelo constante apoio, carinho e incentivo na procura de “algo mais e de ir sempre mais além ...”.

Ao Agostinho, amigo e companheiro, pelo apoio incondicional, paciência e carinho. À sua força positiva devo grande parte do meu sucesso.

Aos meus filhos, Duarte e Guilherme, que apesar de ter aberto mão de parte do meu tempo como mãe em prol da minha formação profissional, me contagiaram sempre com a sua alegria e compreensão. Obrigada!

Aos meus sogros, Arminda e Vitorino, pela ajuda, dedicação e paciência, que nas horas de ausência foram um importante apoio para os meus filhos.

À memória do meu pai que, apesar de não se encontrar entre nós, foi ao longo do percurso da minha vida um pilar de ajuda e força de motivação para caminhar sempre mais.

AGRADECIMENTOS

“Ao olhar para trás, recordamo-nos dos inteligentes, dos engenhosos, do que é espectacular mas, acima de tudo, lembramo-nos dos que foram amáveis.”

Pamela Dugdale

A elaboração de um trabalho desta índole exige esforço, interesse e muita dedicação.

Para que tenha êxito é indispensável que se disponibilizem apoios e orientações válidas, o que só é possível pela participação e contribuição de inúmeras pessoas.

Exprimir em palavras todo o meu respeito, admiração e gratidão a essas pessoas, que directa ou indirectamente, me ajudaram a levar até ao fim mais esta etapa da minha vida, é muito difícil ...

Ao Professor Doutor Carlos Lopes, que aceitou ser orientador desta tese, pela disponibilidade e rigor científico demonstrados, pelas críticas pertinentes e valiosas sugestões e pelo constante incentivo.

À Dra. Helena Rodrigues, Dra. Maria Manuel Aguiar e Dr. Joaquim Anselmo, pelo encorajamento à realização da tese, apoio e amizade e por terem sempre acreditado em mim.

À Dra. Fátima Marques pela simpatia, disponibilidade e agilização, a nível do arquivo clínico, na dispensa dos processos clínicos para a colheita dos dados dos doentes e, ao Dr. David Silva pela ajuda e disponibilidade prestada.

Aos funcionários administrativos, especialmente à D. Amenaia Costa, pela inestimável ajuda em várias etapas desta caminhada.

À Dra. Rosa Vallinoto, companheira nesta trajetória, pela amizade, apoio e solidariedade demonstrada ao longo deste período e pelo constante incentivo e força. O meu mais sincero obrigado!

A todos os colegas que tive o prazer de conhecer ao longo destes dois anos, agradeço o apoio e a agradável convivência.

Às doentes anónimas que contribuíram com as suas doenças e os seus dados. Sem elas este trabalho não se concretizaria.

ABREVIATURAS

CHMA.....	Centro Hospitalar Médio Ave
SG.....	Sobrevivência Global
SL.....	Sobrevivência Livre de Progressão
INE.....	Instituto nacional de estatística
RE.....	Receptores de Estrogéneos
RP.....	Receptores de Progesterona
QT.....	Quimioterapia
IPN.....	Índice Prognóstico de <i>Nottingham</i>
CDI.....	Carcinoma Ductal Invasor
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
RORENO.....	Registo Oncológico Regional do Norte
ROR-Sul.....	Registo Oncológico Regional do Sul
G.....	Grau histológico
Nº.....	Número
EPE.....	Entidade Pública Empresarial
PLV.....	Permeação Linfovascular
OMS.....	Organização Mundial de Saúde
HR.....	<i>Hazard Ratios</i>
EUROCARE.....	European cancer registry-based study of cancer patient's survival and care

ÍNDICE

O CENTRO HOSPITALAR DO MÉDIO AVE, EPE	1
RESUMO/ABSTRACT	3
INTRODUÇÃO.....	7
Epidemiologia do cancro da mama	9
Factores preditivos e prognósticos no cancro da mama.....	11
Sobrevivência e cancro da mama	23
OBJECTIVOS.....	29
Relevância do Estudo	31
Pergunta de Investigação.....	31
Objectivos	32
RESULTADOS	43
Descrição das participantes	45
Análise da Sobrevivência Global (SG).....	51
Análise de sobrevivência livre de progressão (SL)	61
DISCUSSÃO	69
CONCLUSÃO	81
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
ANEXOS.....	103

ÍNDICE DAS FIGURAS

Figura 1	Área geográfica de influência do CHMA.....	1
Figura 2	Taxas de incidência mundial de cancro da mama na mulher.....	9
Figura 3	Taxas de incidência mundial de cancro da mama na mulher.....	11
Figura 4	Índice Prognóstico de <i>Nottingham</i>	19
Figura 5	Prognóstico baseado no IPN.....	20
Figura 6	Sobrevivência relativa aos 5 anos (Europa).....	23
Figura 7	Sobrevivência relativa aos 5 anos (Portugal).....	24
Figura 8	Comparação de sobrevivências relativas a 5 anos (ajustadas para a idade) para tumores da mama (sexo feminino).....	24
Figura 9	Seleccção da amostra em estudo.....	36
Figura 10	Sobrevivência global no CHMA.....	51
Figura 11	Curvas de sobrevivência global por Unidade Oncologia.....	52
Figura 12.1	Curvas de sobrevivência global (I).....	57
Figura 12.2	Curvas de sobrevivência global (II).....	58
Figura 12.3	Curvas de sobrevivência global (III).....	59
Figura 13	Sobrevivência livre de progressão.....	61
Figura 14	Curvas de sobrevivência livre de progressão.....	67

ÍNDICE DAS TABELAS

Tabela 1	Factores prognósticos ou preditivos para o cancro da mama.....	12
Tabela 2	Principais tipos histológicos de cancro da mama, segundo a OMS...	13
Tabela 3	Sobrevivência relativa aos 5 anos por estadio ao diagnóstico, 1999-2006, mulheres de todas as raças.....	26
Tabela 4	Distribuição do número de novos casos / ano.....	45
Tabela 5	Tipos histológicos de carcinoma da mama.....	46
Tabela 6.1	Descrição dos Participantes.....	47
Tabela 6.2	Descrição dos Participantes – Classificação TNM.....	48
Tabela 6.3	Descrição dos Participantes – Tratamento efectuado.....	48
Tabela 6.4	Descrição dos Participantes – Recidiva.....	49
Tabela 7.1	Cálculo das taxas de sobrevivência global aos 5 anos e 10 anos, estratificadas pela idade, estado reprodutivo e marcadores moleculares.....	53
Tabela 7.2	Cálculo das taxas de sobrevivência global aos 5 anos e 10 anos, estratificadas por topografia do tumor, estadio, IPN.....	54

Tabela 7.3	Cálculo das taxas de sobrevivência global aos 5 anos e 10 anos, estratificada pelo tratamento efectuado.....	55
Tabela 8.1	<i>Hazard Ratio</i> bruto e ajustado e os respectivos intervalos de confiança a 95% para a morte (regressão de Cox).....	56
Tabela 8.2	<i>Hazard Ratio</i> bruto e ajustado e os respectivos intervalos de confiança a 95% para a morte (regressão de Cox).....	57
Tabela 9.1	Cálculo da probabilidade de sobreviver sem recidiva de cancro da mama aos 5 anos e 10 anos, estratificado pela idade, estado reprodutivo e tipo de tumor.....	62
Tabela 9.2	Cálculo da probabilidade de sobreviver sem recidiva de cancro da mama aos 5 anos e 10 anos, estratificado pelos marcadores moleculares e estadio do tumor.....	63
Tabela 9.3	Cálculo da probabilidade de sobreviver sem recidiva de cancro da mama aos 5 anos e 10 anos, estratificado pelo IPN e tratamento realizado.....	64
Tabela 10.1	<i>Hazard Ratio</i> bruto e ajustado e os respectivos intervalos de confiança a 95% para a recidiva (regressão de Cox) (I).....	65
Tabela 10.2	<i>Hazard Ratio</i> bruto e ajustado e os respectivos intervalos de confiança a 95% para a recidiva (regressão de Cox) (II).....	66

ÍNDICE DOS ANEXOS

Anexo 1	Autorização da Comissão de Ética Hospitalar e da Direcção Clínica do CHMA.....	105
Anexo 2	Questionário para a colheita de informações dos processos clínicos.....	107
Anexo 3	Estadiamento anatomo-patológico do carcinoma da mama – pTMN.....	115
Anexo 4.1	Variáveis obtidas dos dados colhidos e estratificações utilizadas, coorte hospitalar de cancro da mama, 1995-2004, CHMA, EPE (I).....	117
Anexo 4.2	Variáveis obtidas dos dados colhidos e estratificações utilizadas, coorte hospitalar de cancro da mama, 1995-2004, CHMA, EPE (II).....	118
Anexo 4.3	Variáveis obtidas dos dados colhidos e estratificações utilizadas, coorte hospitalar de cancro da mama, 1995-2004, CHMA, EPE (III).....	119

O CENTRO HOSPITALAR DO MÉDIO AVE, EPE



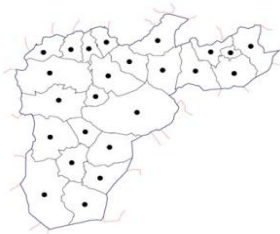
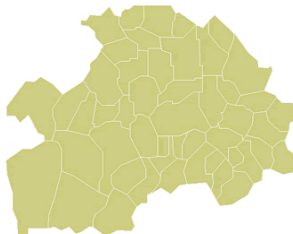
O Centro Hospitalar do Médio Ave, EPE (CHMA), criado a 28 de Fevereiro de 2007, resultou da fusão de dois hospitais da região do Vale do Ave, o Hospital Conde de São Bento, de Santo Tirso e o Hospital de S. João de Deus, EPE, de Vila Nova de Famalicão.

A área geográfica de influência abrange os concelhos de Santo Tirso, Trofa e Vila Nova de Famalicão, perfazendo um total de 237.544 habitantes, segundo os indicadores demográficos do INE (Censos de 2001).

O CHMA integra duas Unidades Hospitalares, uma localizada em Santo Tirso e a outra em Vila Nova de Famalicão.

Em ambas as Unidades funciona uma Unidade de Oncologia com Hospital de Dia, que assegura o tratamento de quimioterapia.

Figura 1 - Área geográfica de influência do CHMA

Concelho de Santo Tirso	Concelho da Trofa	Concelho de V. N. de Famalicão
		
24 Freguesias 72.396 Habitantes	8 Freguesias 37.581 Habitantes	49 Freguesias 127.567 Habitantes



RESUMO/ABSTRACT

RESUMO

Introdução: Em Portugal, o cancro da mama é um importante problema de saúde pública. Nas mulheres é o cancro mais incidente e é o que apresenta maior taxa de mortalidade.

A análise da situação da saúde é fundamental, sobretudo na área da doença oncológica, onde a avaliação da sobrevivência é dos parâmetros mais utilizados para avaliar resultados. A comparação das estimativas de sobrevivência pode ajudar a identificar prioridades e sugerir medidas para melhorar a sobrevivência dos doentes com cancro.

Objectivos: Determinar a sobrevivência global (SG) e a sobrevivência livre de progressão (SL) aos 5 e 10 anos e respectivos factores prognósticos e, segundo variáveis seleccionadas, construir modelo(s) multivariado(s) preditor(es) da sobrevivência de mulheres com cancro da mama.

População e Métodos: Foram seleccionadas 445 doentes com cancro da mama, atendidas e seguidas nas Unidades de Oncologia do Centro Hospitalar Médio Ave, EPE, Portugal, entre 1 de Janeiro de 1995 e 31 de Dezembro de 2004. Realizou-se um estudo coorte retrospectivo descritivo.

Resultados: A taxa de SG aos 5 anos foi de 92% e aos 10 anos foi de 89%. A taxa de SL foi de 87% aos 5 anos e de 76% aos 10 anos. Foram factores prognósticos para a SG: idade, estado reprodutivo, receptores hormonais, estadio TNM, tamanho do tumor, IPN e tumor de não triplo negativo. Para a SL foram: estadio TNM, estadiamento ganglionar, IPN, tumor de não triplo negativo e cirurgia conservadora. Na análise multivariada, mostraram efeito independente, na SG - a idade, o tamanho e o estadiamento ganglionar do tumor; e na SL - o tumor de triplo negativo, o estadio TNM e o estadiamento ganglionar.

Conclusão: Observou-se uma taxa de sobrevivência superior à registada na maioria dos estudos publicados. A descentralização dos cuidados de oncologia, com a possibilidade de um acesso mais rápido e, por conseguinte a hipótese de estabelecer um diagnóstico mais precoce, e a abordagem multidisciplinar, podem estar na origem destes bons resultados.

Palavras-chave: Análise de Sobrevivência; Cancro da Mama; Factores Prognósticos

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a major public health problem in Portugal. In women it is the most prevalent cancer, with the highest mortality rate. The analysis of the health status is fundamental, especially in the area of oncologic disease, where the assessment of survival is the most commonly used parameter to evaluate treatment success. Comparison of the survival curve is useful to identify priorities and suggest measures to improve survival of cancer patients.

Objectives: To determine the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) at 5 and 10 years and their prognostic factors and, according to selected variables, build survival predictor multivariate model(s) of women with breast cancer.

Methods: We selected 445 patients with breast cancer, treated and followed at the Oncology Unit of Centro Hospitalar Médio Ave, EPE, Portugal, between January 1, 1995 and December 31, 2004. We conducted a descriptive retrospective cohort study.

Results: The rate of overall survival at 5 years was 92% and 89% at 10 years. The rate of SL was 87% and 76% at 5 and 10 years respectively. The prognostic factors for OS were: age, reproductive status, hormone receptor, TNM stage, tumor size, IPN and non triple negative tumors. TNM stage, lymph node staging, IPN, non triple negative tumor and conservative surgery were prognostic factors for PFS. Multivariate analysis showed an independent effect on OS for: age, size and lymph node staging of the tumor. For PFS: triple-negative tumors, the TNM stage and lymph node staging showed independent effect.

Conclusion: There was a survival rate greater than that recorded in most studies. The decentralization of oncology care, with the possibility of faster access and therefore the possibility of establishing an early diagnosis and a multidisciplinary approach, may justify these results.

Keywords: Survival Analysis; Breast Cancer; Prognostic Factors



INTRODUÇÃO

As doenças oncológicas são um dos grandes desafios colocados à Medicina do século XXI, quer pelo seu aumento progressivo, quer pelo forte impacto negativo (psicológico, social e económico) que têm na vida das pessoas.

O cancro é a segunda maior causa de morte em Portugal, logo a seguir às doenças cardiovasculares, e o seu peso percentual no total de mortes revela um aumento constante e progressivo.

O cancro da mama representa um grave problema de saúde pública, pela alta incidência, morbilidade, mortalidade e pelo elevado custo no tratamento.

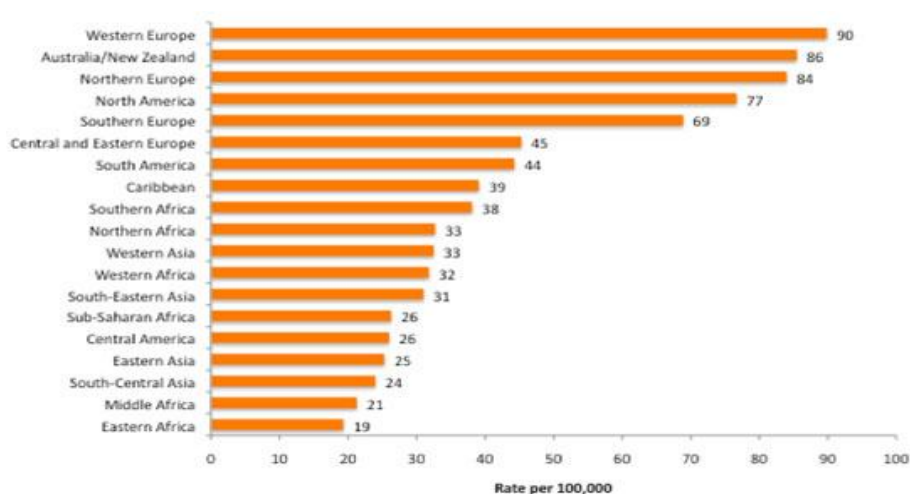
O conhecimento dos factores que influenciam o diagnóstico, o tratamento e a sobrevivência tem sido objectivo de vários estudos.

Epidemiologia do cancro da mama

O cancro da mama é o tumor maligno mais frequente nas mulheres, sendo a primeira causa de morte no sexo feminino. Em 2008 foram diagnosticados cerca de 1,4 milhões de novos casos em todo o mundo. Isto representa cerca de 11% de todos os casos de cancro e aproximadamente 23% de todos os tumores malignos na mulher. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]

A maior taxa de incidência de cancro da mama é observada na Europa, Austrália, Nova Zelândia e América do Norte (figura 2). [2]

Figura 2 - Taxas de incidência mundial de cancro da mama na mulher



Adaptado do GLOBOCAN 2008

O cancro da mama é a 5ª causa de morte por cancro a nível mundial, contudo continua a ser a causa mais frequente de morte por cancro nas mulheres (450.000 mortes por ano, 14% do total de mortes nas mulheres). [2]

A combinação de uma elevada incidência e de um prognóstico favorável, faz com que o cancro da mama seja o tumor com maior prevalência, estimando-se que em todo o mundo se encontrem vivas aproximadamente 4,4 milhões de mulheres a quem foi diagnosticado cancro da mama nos últimos cinco anos. [6]

Além das variações geográficas na incidência do cancro da mama, têm sido detectadas variações ao longo do tempo. A sua taxa de incidência tem vindo a aumentar na maioria dos países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento, e os aumentos têm sido maiores onde as taxas eram previamente mais baixas. Tem havido um aumento anual de 0,5% na taxa de incidência em todo o mundo e estima-se que isto resulte em 2,1 milhões de novos casos em 2030. [2,8]

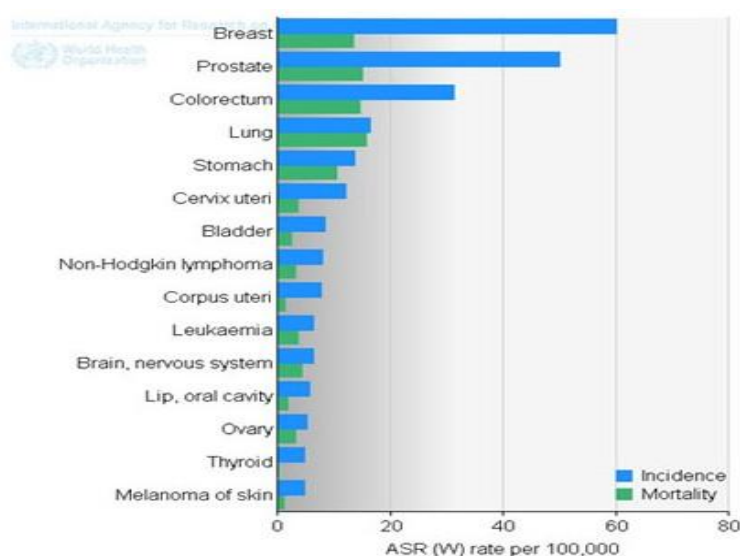
A incidência de cancro da mama, a nível mundial, ajustada à idade é de 122,9 / 100.000 mulheres. [9]

O risco individual de uma mulher desenvolver cancro da mama ao longo da sua vida é estimado em 12% (aproximadamente 1 em cada 8 mulheres) e o risco de morte pode ser de até 5% (aproximadamente 1 em cada 20 mulheres). [10]

Na Europa, o cancro da mama é o 3º cancro mais incidente, com 370 000 novos casos por ano (12,8% do total de cancros) e ocupa o 4º lugar em relação à mortalidade (com cerca de 130 000 mortes por ano). [11]

Em Portugal, em 2008, foram registados 5333 novos casos de cancro da mama, sendo que 3211 ocorreram em mulheres com menos de 65 anos, e houve 1537 óbitos associados a esta patologia. A sua incidência nas mulheres foi de 60/100.000 (figura 3). [2]

Quanto ao sexo, a prevalência do cancro da mama nos homens em relação às mulheres é de 1 para 70 a 130 (homens / mulheres), em todo o mundo, por conseguinte, o ambiente endócrino associado ao sexo feminino é um forte factor de risco, assim como a idade em que se diagnostica o cancro. [12,13]

Figura 3 – Taxas de incidência mundial de cancro da mama na mulher

Adaptado do GLOBOCAN 2008

A incidência do cancro da mama aumenta rapidamente durante a quarta década de vida. Após a menopausa, continua a aumentar a incidência, embora de forma mais lenta. Segundo o *SEER*, em 2003-2007, a média de idade ao diagnóstico foi 61 anos. Aproximadamente 0,0% foram diagnosticados antes dos 20 anos; 1,9% entre os 20 e os 34 anos; 10,5% entre os 35 e os 44 anos; 22,6% entre os 45 e os 54 anos; 24,1% entre os 55 e os 64 anos; 19,5% entre os 65 e os 74 anos; 15,8% entre os 75 e os 84 anos e 5,6% em doentes com mais de 85 anos de idade. [9]

Ainda não existem métodos ou técnicas de prevenção primária para o cancro da mama, porém o diagnóstico precoce e o consequente tratamento menos agressivo e menos mutilante são as únicas armas disponíveis até o momento para aumentar a sobrevivência, melhorar a qualidade de vida e até obter a cura das pacientes [14]

Factores preditivos e prognósticos no cancro da mama

A entidade clínica “cancro da mama” engloba um grupo heterogéneo de tumores. Vários marcadores clínico-patológicos têm sido utilizados para determinação do prognóstico e para definir a necessidade de terapêutica adjuvante.

São considerados factores preditivos os marcadores que indicam o grau de resposta de um tumor a um determinado tratamento.

Os factores prognósticos são definidos como os marcadores que estão associados à sobrevivência global ou sobrevivência livre de doença. Assumem especial importância na identificação dos doentes que beneficiariam de terapêutica adjuvante sistémica. [15]

Na tabela 1 resumem-se as recomendações sobre factores prognósticos e preditivos para o cancro da mama, elaborados durante uma conferência patrocinada pelo Colégio Americano de patologistas. [16-18]

Tabela 1 – Factores prognósticos ou preditivos para o cancro da mama

Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3
Factores prognósticos ou preditivos já comprovados (múltiplas evidências na literatura)	Factores promissores como prognósticos ou preditivos já comprovados (algumas evidências na literatura)	Factores que ainda não foram suficientemente estudados para demonstrar valor prognóstico ou preditivos
Estadio TNM	Marcad. prolif. celular (MIB-1)*	Ploidia do DNA
Tipo histológico	c-erbB-2 (HER2/neu)	Angiogénese 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

É consensual, na literatura, que os factores prognósticos mais reproduzíveis são: características demográficas como a idade, a menopausa e a etnia; características do tumor, como o tamanho tumoral, o estado ganglionar, o subtipo histológico e os marcadores biológicos, que medem ou que estão associados a processos biológicos supostamente envolvidos na progressão tumoral (oncogenes alterados, genes supressores, factores de crescimento). [19-22]

Assim, os principais marcadores de prognóstico são: a idade, o tamanho, a invasão ganglionar, o grau histológico, os receptores hormonais de estrogénios e progesterona e o HER2. [23]

Tipo histológico

Existe uma ampla variedade de padrões morfológicos de cancro da mama e estes diferentes tipos histológicos, por si só, fornecem importantes informações prognósticas. [24] Existem vários estudos relativos ao valor prognóstico dos diferentes tipos histológicos. [24-26]

Aproximadamente 90% de todos os cânceros da mama ocorrem nos ductos ou nos lóbulos, denominando-se carcinoma ductal ou carcinoma lobular da mama. [13,24]

Os carcinomas são a maioria das neoplasias malignas da mama, sendo o carcinoma ductal invasor o tipo mais frequente, ocorrendo em 70 a 80% de todos os casos e, sendo o que apresenta pior prognóstico. O carcinoma lobular ocorre em 10 a 14% dos carcinomas mamários e tende a ser frequentemente multifocal e/ou multicêntrico. A bilateralidade é descrita em 6 a 28% dos casos. [24,26-30]

O carcinoma inflamatório apresenta uma frequência de 1 a 3% do total dos casos, sendo uma das formas mais agressivas, cuja apresentação clínica caracteriza-se pelo predomínio de alterações inflamatórias na pele da mama. [2,13]

Outros tipos de cancro da mama menos frequentes são: tipo medular, mucinoso, tubular e papilar, correspondendo a menos de 10% de todos os casos. Estes tipos histológicos são os que se correlacionam com um melhor prognóstico. [13]

O carcinoma *in situ* destaca-se pelo seu excelente prognóstico e taxa de cura de 98% quando submetido a tratamento locoregional.

Na tabela 2 apresenta-se a classificação dos principais tipos histológicos de cancro da mama, segundo a Organização Mundial de Saúde.

Tabela 2 – Principais tipos histológicos de cancro da mama, segundo a OMS

1. Tumores Epiteliais Não Invasivos
Carcinoma intraductal (<i>in situ</i>)
Carcinoma lobular <i>in situ</i>
2. Tumores Epiteliais Invasivos
Carcinoma ductal invasor
Carcinoma ductal invasor com componente intraductal predominante
Carcinoma lobular invasor
Carcinoma mucinoso
Carcinoma medular
Carcinoma papilar
Carcinoma tubular
Carcinoma cístico adenóide
Carcinoma secretor (juvenil)
Carcinoma apócrino
Carcinoma com metaplasia
Carcinoma cribriforme invasivo
Carcinoma inflamatório
Outros
3. Doença de Paget do mamilo
4. Outros tipos de tumores menos frequentes

Idade

A relação da idade com os factores prognósticos é controversa devido a inúmeros factores de confusão. [31-33] Um deles é a falta de consenso de idade cronológica para definir juventude e velhice no cancro da mama.

Actualmente aceita-se que as mulheres jovens tenham um prognóstico pior do que as mulheres com mais idade, mas é controverso se a idade jovem ao diagnóstico é um factor independente de mau prognóstico ou se a idade jovem está apenas associada com um perfil pior de factores de prognóstico. [34-38]

As mulheres jovens (com idade inferior a 35 anos) têm uma pior sobrevivência, tal como as mulheres com mais de 70 anos. Se no primeiro caso, a diminuição da sobrevivência parece estar dependente de factores biológicos do tumor, no segundo caso, parece dever-se mais à existência de comorbilidades e à tendência generalizada para realizar tratamentos menos agressivos. [39,40]

Contudo, o desenvolvimento do tratamento adjuvante (quimioterapia, hormonoterapia e imunoterapia) parece estar a diminuir o valor de mau prognóstico conferido pela idade jovem. [40]

Tamanho do tumor

O tamanho do tumor é um dos factores prognósticos mais importantes, mesmo após 20 anos de follow-up. [39, 41] Quando comparados os tumores com tamanho inferior ou igual a 2 cm, com aqueles com mais de 2 cm, o risco relativo de mortalidade é de 1,64. [42]

O tamanho do tumor também tem sido relacionado com a presença de invasão de gânglios linfáticos regionais. [43] Alguns autores mostraram uma relação nítida entre um maior tamanho do tumor e uma maior probabilidade de metástases em gânglios axilares, para além de uma redução na sobrevivência aos 5 anos. [44]

O tamanho do tumor também foi estudado como sendo um factor independente de prognóstico. Foram estudados doentes sem invasão ganglionar e a taxa de sobrevivência aos 10 anos para doentes com tumores de 2-5 cm foi de 66% comparada com 79% para os doentes com tumores inferiores a 1 cm. [39]

Relativamente à recidiva loco-regional, os doentes com tumores de maiores dimensões apresentaram uma maior evidência de recidiva tumoral. [45,46] Nos tumores com tamanho 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 doentes sem invasão ganglionar axilar, a taxa de recidiva em 5 anos foi de 11% para 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. [47]

Estadiamento ganglionar

O estadiamento ganglionar é um indicador importante da sobrevivência a longo prazo. [41,43]

Os doentes com metastização ganglionar têm uma mortalidade estimada 4 a 8 vezes superior do que os doentes sem envolvimento ganglionar. [41,48]

A quantidade de gânglios metastizados, também piora o prognóstico, sendo até um dos factores mais importantes detectados em estudos com análise estatística multivariada. [45] Os doentes com ≥ 10 gânglios metastizados tiveram uma mortalidade 70% superior aos 10 anos do que os doentes com 1-3 gânglios metastizados. [43]

Também a sobrevivência se relaciona com a quantidade de gânglios acometidos. Quando a axila é negativa para gânglios metastizados, a sobrevivência aos 10 anos atinge os 75%. Se houver comprometimento de 1 a 3 gânglios, a sobrevivência são de 63%, diminuindo para 42% se o número de gânglios comprometidos for de 4 a 9. Quando houver mais de 10 gânglios com metástases a sobrevivência não ultrapassa os 20%.

A recidiva loco-regional também é mais elevada em doentes com metastização ganglionar. [46] Em doentes sem metastização axilar, a taxa de recidiva local aos 10 anos foi de 12,1%, enquanto nos doentes com metastização ganglionar foi de 19,1%. [43]

Grau histológico

O sistema de classificação mais utilizado, a nível internacional, em que se relaciona a estrutura morfológica dos tumores com o seu grau de malignidade, é a classificação de *Scarff-Bloom-Richardson*, posteriormente modificada por *Elston e Ellis*. [49] Os tumores são classificados em bem diferenciados – G1, moderadamente diferenciados – G2 e pouco diferenciados – G3.

Em diversos estudos, têm sido encontradas associações significativas entre o aumento do grau histológico e a diminuição da sobrevivência. [39,41,50] Há uma tendência para pior prognóstico nas doentes com tumores grau 3. Estes doentes apresentam um risco relativo de 4,4 para diminuição do intervalo livre de doença quando comparadas às doentes com tumores de grau 1. O grau histológico tende a aumentar com o tamanho tumoral, com importante influência negativa no prognóstico. [15]

Assim, dependendo de outros factores prognósticos (tais como o estadiamento ganglionar e o tamanho do tumor), a sobrevivência cumulativa para os doentes com tumores de grau 1 foi de 90 a 94% aos 10 anos e de 30 a 78% nos doentes com grau 3. [39,51] O risco relativo de mortalidade dos tumores grau 3 versus tumores grau 1/2 é de 2,28. [42]

Os doentes com graus histológicos mais elevados, também apresentam uma maior probabilidade de recidiva loco-regional. [46]

Permeação linfovascular

A permeação linfovascular (PLV), caracterizada pela invasão de vasos sanguíneos e de vasos linfáticos por êmbolos tumorais, tem valor prognóstico nos doentes sem invasão ganglionar. [52]

Os doentes com cancro da mama sem invasão ganglionar, mas com permeação linfovascular apresentaram taxas de mortalidade superiores aos doentes sem permeação linfovascular e com diferenças significativas em análise uni e multivariada. [53]

A PLV tem também valor preditivo para metástases em gânglios axilares e para recidiva loco-regional. [54-56] *Rosen P. et al.*, mostraram uma taxa de recidiva loco-regional de 38% para doentes com cancro da mama em estadio I e com PLV, comparado com uma taxa de 22% para os doentes sem PLV. [27]

Receptores Hormonais

Os receptores de estrogénios (RE) e os de progesterona (RP) são factores preditivos de resposta ao tratamento hormonal, mas também são considerados importantes indicadores de prognóstico. A positividade para os RE e RP geralmente está relacionada com um melhor prognóstico, uma melhor resposta à quimioterapia e uma maior sobrevivência livre de progressão e/ou global. [46,57] Os doentes para os quais os tumores não são receptores hormonais positivos nem *HER2* negativos têm um pior prognóstico. [58]

O valor prognóstico dos receptores hormonais é maior nas mulheres em pós-menopausa. As doentes com tumores positivos para receptor da progesterona mostraram um maior intervalo de tempo livre de progressão e maior sobrevivência global. [59,60]

Em estudos de análise multivariada, juntamente com o número de gânglios linfáticos metastizados, o tempo livre de progressão e o grau histológico do tumor, a positividade para RE apresentou valor prognóstico independente. [45]

HER2

A proteína HER2 (c-erbB-2, HER2/neu ou oncogene neu) é um receptor transmembranar, sobre-expresso no cancro da mama em cerca de 25% dos casos, e tem actividade tirosinoquinase idêntica ao factor de crescimento epidérmico. É um proto-oncogene que está localizado na banda q21 do cromossoma 17. [61-63]

A família erbB/HER é composta por quatro receptores – EGFR/c-erbB1/HER1 T; c-erbB2/HER2/neu; c-erbB3/HER3 e c-erbB4-HER4. [63] Foi já estabelecida uma forte associação destes receptores com os carcinomas invasivos da mama, particularmente em dois dos seus subtipos moleculares: os que sobre-expressam HER2 e os carcinomas de tipo basal que sobre-expressam EGFR. [64]

Os tumores que sobre-expressam o HER2/neu estão habitualmente associados a um pior prognóstico e têm um valor preditivo no cancro da mama. [65] Contudo, o desenvolvimento de um anticorpo monoclonal, o trastuzumab, levou a um impacto significativo na sobrevivência destes doentes. [66]

Alguns autores têm encontrado associação entre o HER2/neu, grau de diferenciação e pior prognóstico. [67] Outros têm relacionado o HER2/neu e tumores com receptores hormonais negativos. [68]

Alguns autores evidenciaram resistência ao tratamento com tamoxifeno no grupo de doentes com RE positivos e HER2/neu positivo. [69]

P53

A proteína p53 é um gene supressor tumoral, localizado no cromossoma 17p13.1. O p53 selvagem tem a função de reparação do genoma alterado, inibindo a progressão de células da fase G1 para S no ciclo celular, com função de supressão tumoral. O p53 mutado perde estas características e contribui para a iniciação ou progressão tumoral, conferindo um pior prognóstico. [70-73]

A análise do p53 para além de ter importância na avaliação do prognóstico também tem valor preditivo na resposta à terapêutica – os tumores que não apresentem o p53 mutado têm melhor resposta à quimioterapia / radioterapia.

Shao et al. verificaram que a expressão do p53 no tumor e no plasma foi um factor de prognóstico independente em relação à sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global, sendo que 59% das doentes com recidiva e/ou metástases apresentavam p53 mutado. [73]

A mutação no p53 é o defeito genético mais detectado nos tumores sólidos em humanos. No cancro da mama está associada a tumores mais agressivos (tumores de maior

tamanho, tipo histológico ductal, alto grau nuclear e alto grau histológico, RE negativo) e piores prognósticos. [74-76]

Marcadores de proliferação celular – MIB-1 / Ki67

Dado que a proliferação celular rápida é uma característica fundamental para a agressividade biológica, os marcadores de proliferação celular têm sido avaliados no cancro da mama. [77] Nos doentes com cancro da mama, a proliferação celular está inversamente relacionada com a sobrevivência. [78]

O Ki67 é um anticorpo monoclonal que identifica antígenos em núcleos de células em fase proliferativa. A determinação da expressão do Ki67 tem-se tornado num dos métodos preferidos para avaliação da capacidade proliferativa das células tumorais. [77]

O índice de proliferação Ki67 demonstrou um valor prognóstico significativo em diversos estudos de cancro da mama. [79,80]

A expressão elevada de Ki67, que traduz um elevado índice proliferativo, tem sido associada a um tempo mais curto de sobrevivência livre de progressão e a diminuição da sobrevivência global. [81-84]

O anticorpo MIB-1, que é reactivo contra a proteína nuclear do Ki67, pode ser utilizado em tecidos incluídos em parafina, e confirmou em diversos estudos, o valor prognóstico do Ki67 e demonstrou uma boa correlação entre a marcação por MIB-1 e Ki67. [79,80,83-87]

O valor prognóstico do MIB-1 tem sido demonstrado mesmo em carcinoma *in situ*. [88] Tem sido encontrada elevada expressão do Ki67 nos tumores de triplo negativo e uma expressão variável nos tumores de tipo luminal. Nestes, a subdivisão entre luminal A e luminal B centra-se no índice proliferativo definido pelo Ki67: o tipo luminal A tem baixo índice proliferativo e o luminal B elevada proliferação. [89]

A expressão do Ki67 tem sido também associada a idades jovens e graus histológicos mais altos. [80]

Nos estudos de caracterização da expressão genica do cancro da mama, o Ki67 tem sido identificado como um dos genes envolvidos na predição de recidiva do cancro da mama. [90]

Tumores com RE positivo e com baixas taxas de proliferação celular tendem a apresentar melhor resposta ao tratamento hormonal, enquanto tumores com alto índice proliferativo mostram, geralmente, melhor resposta à quimioterapia. [91]

Índice Prognóstico de Nottingham (IPN)

Em 1982, *Haybittle et al.* publicaram um estudo de análise retrospectiva sobre a aplicação de um índice prognóstico em doentes com cancro da mama atendidas no hospital da cidade de *Nottingham* e no Instituto *Tenovus de Cardiff*, Reino Unido. Após análise multivariada para avaliar associação de factores prognósticos com recidiva e morte, somente três variáveis mantiveram efeito independente: o estadiamento ganglionar, o tamanho do tumor e o grau histológico. Assim, partindo destes dados propuseram a construção de um índice prognóstico usando somente estes factores. [92]

Em 1987, *Todd et al.* do grupo de *Nottingham* publicaram um estudo de confirmação do IPN, definindo-o: [93]

$$\text{IPN} = \text{tamanho do tumor} \times 0,2 + \text{grau histológico} + \text{estadiamento ganglionar}$$

Figura 4: Índice Prognóstico de Nottingham

O tamanho do tumor é medido em centímetros. A avaliação do grau histológico é feita pela classificação de *Scarff-Bloom* e *Richardson* que quantifica a atípia nuclear e percentagem de formação tubular/glandular encontradas por campos de grande aumento, definindo assim, grau 1, 2 e 3.

O estadiamento ganglionar é feito atribuindo um valor numérico de 1 a 3: 1 para os com gânglios negativos; 2 para os com envolvimento de até 3 gânglios axilares (nível 1) ou da cadeia mamária interna; 3 para os com envolvimento de 4 ou mais gânglios axilares (nível 3) ou qualquer gânglio de nível 1 com mamária interna simultaneamente. Alguns autores propuseram a seguinte modificação a este estadiamento ganglionar: 1 para os com gânglios axilares negativos; 2 para os com <50% de gânglios axilares positivos e 3 para os com >= 50% dos gânglios axilares positivos. [94]

A principal crítica feita ao longo dos anos a esta classificação é que ela pode ser subjectiva e dependente do observador. Baseado nisto, *Elston* e *Ellis* propuseram um protocolo mais rigoroso para aumentar o índice de concordância entre observadores diferentes quando se usa a classificação de *Scarff-Bloom* e *Richardson*. [95]

O IPN foi aplicado em inúmeras séries e tem demonstrado alta reprodutibilidade e confirmado o seu valor prognóstico. [97]

Galea et al. publicaram um estudo retrospectivo de 320 doentes e após a aplicação do IPN obtiveram três subgrupos de doentes: bom prognóstico (29%), moderado prognóstico

(54%) e mau prognóstico (17%), com sobrevivência em 15 anos de 80%, 42% e 13%, respectivamente. [96]

De acordo com o IPN foram definidas três categorias de doentes com prognósticos diferentes:

Bom prognóstico: IPN igual ou inferior a 3,4 Prognóstico moderado: IPN entre 3,4 e 5,4 Mau prognóstico: IPN igual ou superior a 5,4
--

Figura 5: Prognóstico baseado no IPN

Marcadores séricos – Ca 15.3

Há vários anos que a oncoproteína Ca 15.3 é relacionada ao cancro da mama. A dificuldade dos investigadores tem sido a sua real aplicabilidade no manejo dos doentes com cancro da mama.

Num estudo prospectivo em que foi feita a dosagem pré-operatória do Ca 15.3 em 600 doentes com o diagnóstico histológico confirmado de cancro da mama, foram estratificadas aquelas doentes cuja dosagem era superior a 30 Unidades/Litro. Estas doentes tiveram pior evolução clínica após acompanhamento por um período de 6,27 anos. Este efeito manteve-se após análise multivariada, permanecendo como factor prognóstico independente de outros. [98]

Outros factores de prognóstico

Muitos outros factores têm sido estudados e relacionados com o prognóstico no cancro da mama: Bcl2, BAG1, catepsina D, uPA, PAI1, vimentina, caderinas, integrinas, entre outros.

A positividade de Bcl2 com acção antiapoptótica confere melhor prognóstico às doentes. [99]

O BAG1 também tem acção de bloqueio da apoptose e quando está positiva está associada a aumento da sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global. [100]

A catepsina D, UPA e PAI1 são proteases sintetizadas por tecidos normais que podem ser expressas por alguns cancros da mama. São encontrados valores altos em um terço

dos tumores da mama e têm níveis mais altos em tumores com gânglios axilares positivos. [101,102]

A vimentina tem sido detectada em 17% dos tumores da mama e está relacionada com alta taxa de proliferação celular e pior prognóstico. [103]

A diminuição ou ausência da E-Caderina e Integrinas tem uma forte correlação com carcinomas indiferenciados e com metástases axilares e à distância. [104-107]

Perfis de expressão génica

Actualmente é possível a classificação molecular do cancro da mama baseada em perfis de expressão genica, tendo-se identificado 4 subgrupos de cancros com diferentes perfis de expressão genica – luminal A, luminal B, HER2 positivo e células basal. [66,108-110]

Também alguns marcadores imunohistoquímicos (RE, RP, Ki67 e HER2) podem replicar com boa correlação a classificação anterior. Assim, tumores tipo luminal A são positivos para RE e RP, têm baixo índice proliferativo e são negativos para HER2; os de tipo luminal B também são positivos para RE E RP e negativos para o HER2, mas diferem dos luminal A por terem elevado índice proliferativo. Os carcinomas HER2 positivos são os que têm amplificação deste gene, e os receptores hormonais podem ser positivos ou negativos. Os carcinomas de tipo células basal são os negativos para os RE, RP e HER2, são portanto carcinomas de triplo negativo, embora nesta categoria caibam também alguns carcinomas que não tenham origem em células basais.

Além de ter sido demonstrado o valor prognóstico desta classificação, actualmente têm também importância no que respeita à escolha da terapêutica mais adequada a cada doente. [111]

Os tumores do tipo basal (triplo negativos) são os que têm maior risco para doença sistémica, apresentam recidivas mais precoces, metastização mais cedo e menor sobrevivência, quando comparados com os tumores de não triplo negativos [23,112] Estes tumores apesar de não terem expressão de receptores hormonais ou de sobre-expressão de HER2 e de terem um pior prognóstico, são aparentemente sensíveis à quimioterapia. [113]

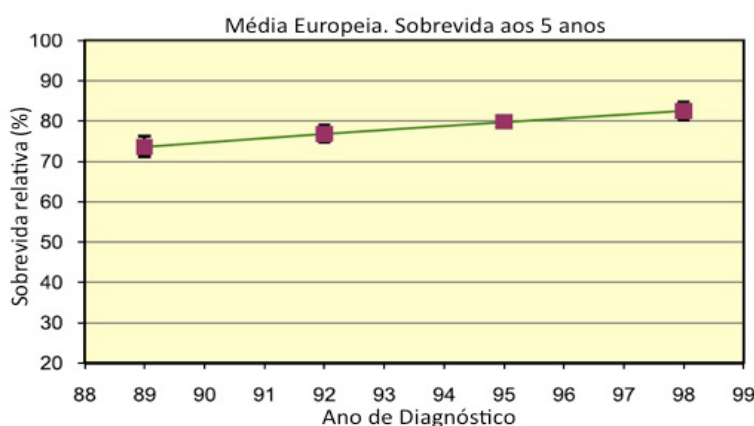
Os tumores com sobre-expressão HER2/neu estão habitualmente associados a um pior prognóstico do que os tumores do tipo luminal. [65]

Sobrevivência e cancro da mama

Estima-se que a sobrevivência média geral cumulativa, após cinco anos, seja de 65% (variando de 54% a 74%) nos países desenvolvidos, e de 56% (49% a 61%) para os países em desenvolvimento. Na população mundial, a sobrevivência média, após 5 anos, é de 61%. [2]

O valor médio europeu para a sobrevivência relativa a 5 anos para tumores da mama, segundo o EUROCORE, é de 82,2%. [114] A taxa de sobrevivência tem aumentado em toda a Europa (figura 6).

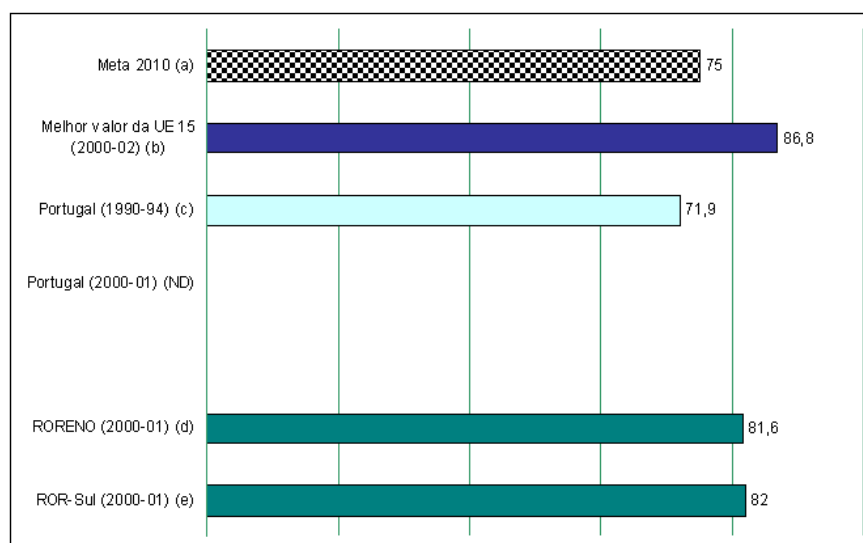
Figura 6 – Sobrevivência relativa aos 5 anos (Europa)



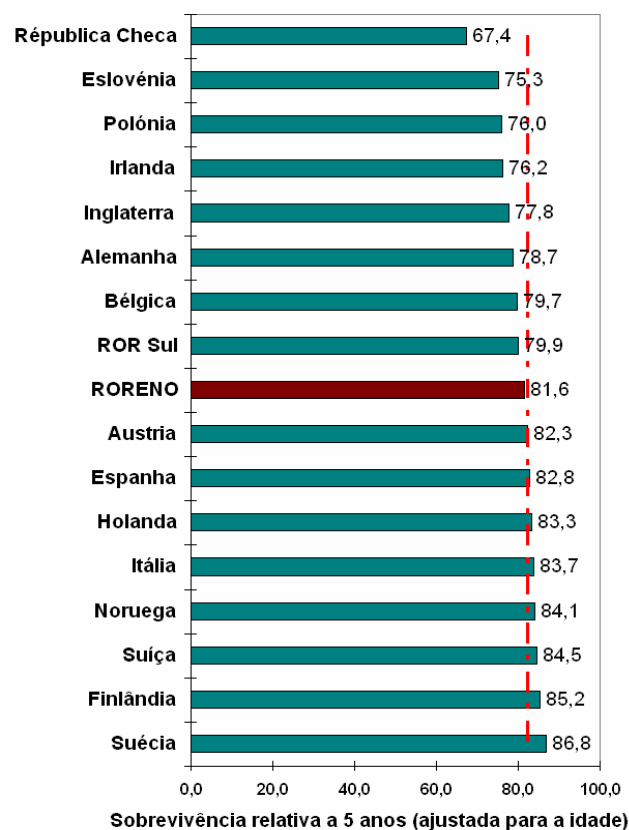
Adaptado de Verdecchia, A., e tal. Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999. Eur J Cancer, 2009. 45 (6): p.1042-66.

Em Portugal, nos casos de cancro da mama diagnosticados entre 1990 e 1994, a taxa de sobrevivência relativa a 5 anos foi de 71,9%. [6]

Verificou-se uma melhoria da mesma nos casos diagnosticados entre 2000 e 2001 - na região abrangida pelo RORENO (distritos de Braga, Bragança, Porto, Viana do Castelo e Vila Real) a taxa de sobrevivência foi de 81,6%, enquanto na região abrangida pelo ROR-Sul (distritos de Beja, Évora, Faro, Lisboa, Portalegre, Santarém, Setúbal e a Região Autónoma da Madeira) foi de 82 % (79,9% se ajustado à mesma população-padrão utilizada no RORENO) (figura 7,8). [115,116]

Figura 7 – Sobrevivência relativa aos 5 anos (Portugal)

Adaptado de Plano Nacional de Saúde 2004-2010, Vol.1, pág.58

Figura 8 – Comparação de sobrevivências relativas a 5 anos (ajustadas para a idade) para tumores da mama (sexo feminino)

Adaptado de Análise da sobrevivência: Principais cancros da região Norte 2000/2001.
IPO Porto – RORENO.

A mortalidade por cancro da mama estagnou e começou a diminuir no início dos anos 90. Esta tendência tem-se mantido nos anos mais recentes, com uma redução mais evidente nas mulheres de “meia-idade”. Esta queda na mortalidade, é atribuída por um lado ao rastreio mamográfico (permitindo diagnósticos mais precoces) e por outro lado a melhorias no tratamento oferecido.

Os estudos mostram uma melhoria da sobrevivência no carcinoma papilar quando comparado com o carcinoma ductal invasor. O carcinoma papilar representa cerca de 0,5% de todos os novos casos diagnosticados de cancro da mama. [117]

As mulheres jovens que desenvolvem cancro da mama têm piores taxas de sobrevivência em relação às mulheres que desenvolvem cancro numa fase mais tardia da vida. Vários estudos evidenciaram que diferenças nas características biológicas do tumor na mulher jovem (pré-menopausica) e na com mais idade (pós-menopausica) são responsáveis pelos diferentes prognósticos. [118]

Jemal et al. (2004) concluíram, baseados em dados de 1992 a 1999, que 63% das doentes com cancro da mama, nos EUA (todos os grupos etários e étnicos), são diagnosticadas quando os seus tumores estão localizados e a sobrevivência relativa de 5 anos para estas doentes é de 97%. [119]

O tamanho do tumor, o estadiamento ganglionar e o grau histológico têm sido descritos como os factores mais importantes para a sobrevivência a longo prazo, apesar da sua influência se esbater à medida que aumenta o follow-up.

A maioria dos autores também atribui valor prognóstico ao índice proliferativo

Embora parâmetros clínicos tenham sido historicamente usados para prever o potencial de sobrevivência, a avaliação patológica do tumor primário e dos seus gânglios loco-regionais tornou-se o “*gold standard*”.

Tanto os factores clínicos quanto os patológicos que predizem progressão tumoral e sobrevivência, são componentes essenciais na determinação do prognóstico e do tratamento, e estão incorporados no actual sistema TNM de estadiamento. Este estadiamento tem por finalidade determinar a extensão da doença e a tendência para a progressão do tumor e é decisivo na instituição da terapêutica adequada. Contudo, apesar de ser decisivo para a opção terapêutica e na predição da sobrevivência, apresenta deficiências, porque o poder de prognóstico é em grande parte derivado de medições físicas e biológicas, não considerando as questões do estilo de vida e as questões emocionais que se somam na multiplicidade de factores que contribuem para o agravamento do quadro clínico ou para a recidiva do tumor. [120]

Quanto mais precoce ocorrer o diagnóstico, melhores serão as condições de tratamento e maior a sobrevivência das mulheres afectadas (Tabela 3).

Tabela 3 - Sobrevivência relativa aos 5 anos por estadio ao diagnóstico, 1999-2006, mulheres de todas as raças

Estadio ao diagnóstico	Distribuição por estadio (%)	Sobrevivência aos 5 anos (%)
Localizado (confinado ao tumor primário)	60	98,0
Regional (metastização gânglios regionais)	33	83,6
Distante (metastização à distância)	5	23,4
Desconhecido	2	57,9

Adaptado de SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) – cancer statistics review 1999-2006, on the U.S. population. [29]

Nos Estados Unidos, por exemplo, as taxas de sobrevivência de 10 anos, no período de 1985 a 1995, relativas aos estádios 0, I, II, III e IV, foram respectivamente, 95%, 88%, 66%, 36% e 7%. [121]

A sobrevivência geral e livre de doença correlaciona-se directamente com o número de gânglios loco-regionais positivos. *Fisher et al.* mostraram que as doentes com gânglios negativos tiveram sobrevivência aos 5 e 10 anos de 78% a 65%, enquanto naquelas com 4 ou mais gânglios positivos, foi de 32% a 13% respectivamente. [122]

A determinação do grau histológico dos tumores é reconhecida como tendo um alto potencial para avaliar o prognóstico do cancro da mama e a sobrevivência geral está relacionada com este. A sobrevivência aos 20 anos foi estimada em 41% para o grau 1 (bem diferenciado), 29% para o grau 2 (moderadamente diferenciado) e 21% para o grau 3 (pouco diferenciado).

O tipo de tratamento é também um factor importante na estimativa da sobrevivência. Os avanços no tratamento loco-regional beneficiaram os doentes através do aumento das cirurgias conservadoras das mamas, aumento do controlo local, aumento da sobrevivência e aumento da qualidade de vida. [123,124]

Nos estudos mais recentes tem sido concluído que a recidiva loco-regional é um poderoso preditor independente de doença à distância. Contudo, especula-se se será uma causa de metastização à distância ou apenas um marcador precoce de um risco já existente. [42, 45, 125]

O controlo da recidiva local tem sido associado a uma redução da metastização à distância e à melhoria da sobrevivência relativa ao cancro da mama. [126]

A maioria das recidivas loco-regionais (>70%) ocorrem nos primeiros 5 anos após a cirurgia e quase todas (>90%) até aos 10 anos. Nas doentes submetidas a mastectomia, a recidiva loco-regional acontece habitualmente mais cedo do que nas doentes submetidas a cirurgia conservadora + radioterapia. [122]

A sobrevivência livre de progressão para os doentes com cancro da mama precoce submetidos a cirurgia conservadora varia entre os 90-97% aos 5 anos e entre 85-95% aos 10 anos. Na segunda década após o tratamento inicial, as recidivas loco-regionais continuam a ocorrer à taxa aproximada de 1% por ano. [127]

Na cirurgia conservadora, a taxa de recidiva esperada é de 10% a 25% aos 10 anos. [45,126,127]

A recidiva local após a mastectomia tipicamente ocorre nos primeiros 2 a 3 anos após a cirurgia e a sobrevivência aos 5 anos varia entre os 40% e os 70%, estimando-se a sobrevivência livre de progressão aos 5 anos entre 13% e 50%. [127, 128]

Após 20 anos de *follow-up*, não se detectaram diferenças significativas na sobrevivência global de mulheres submetidas a mastectomia ou a cirurgia conservadora. A associação de radioterapia e cirurgia conservadora permitiu melhorias substanciais na taxa de recidiva loco-regional. A incidência cumulativa de recidiva loco-regional na mama restante ipsilateral, 20 anos após a cirurgia, foi estimada em 14,3% para as mulheres submetidas a cirurgia conservadora e radioterapia adjuvante e de 39,2% para as mulheres submetidas apenas a cirurgia. [122,125]

Diversos estudos randomizados demonstraram que a sobrevivência global em doentes com cancro da mama precoce era semelhante para os doentes tratados com mastectomia ou com cirurgia conservadora e radioterapia. Assim, a cirurgia conservadora seguida de radioterapia foi aceite como opção *standard* no tratamento do cancro da mama precoce. [129]



OBJECTIVOS

Relevância do Estudo

A análise da situação da saúde é fundamental, na medida em que fornece evidências relevantes para a elucidação de pontos essenciais sobre a mesma, sobretudo na área da doença oncológica, onde a avaliação da sobrevivência é dos parâmetros mais utilizados para avaliar resultados e definir políticas de saúde mais adequadas e abrangentes.

Em Portugal, o cancro da mama é um importante problema de saúde pública, com tendência crescente de incidência e mortalidade, determinando a necessidade de estudos, quer sobre a situação de diagnóstico e tratamento, quer quanto a acções que aumentem a esperança de vida das mulheres que têm esta patologia.

Tendo em conta a inexistência de estudos anteriores de sobrevivência para o cancro da mama nos concelhos de V.N. Famalicão, Trofa e Santo Tirso, bem como a importância crescente desta patologia no quadro epidemiológico desta população, foi proposta deste estudo a análise da sobrevivência das mulheres com cancro da mama, que foram seguidas e tratadas no respectivo hospital de referência.

Foi também proposta deste estudo acrescentar, à literatura nacional, novos dados relacionados com a sobrevivência do cancro da mama, bem como analisar alguns factores prognósticos.

Pergunta de Investigação

Qual a sobrevivência aos cinco e aos dez anos e quais os factores prognósticos das mulheres com cancro da mama seguidas nas Unidades de Oncologia do CHMA, EPE?

Objectivos

Objectivo geral

- Determinar as características de sobrevivência aos cinco e dez anos, numa amostra hospitalar de doentes com cancro da mama.

Objectivos específicos

- Determinar a curva de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão de cinco e dez anos numa amostra hospitalar de doentes com cancro da mama.
- Determinar as curvas de sobrevivência, aos cinco e dez anos, segundo variáveis relacionadas com as características das doentes e características dos tumores, pelo método de kaplan-Meier e teste *log-rank*.
- Identificar através do modelo de riscos proporcionais de Cox, os preditores da sobrevivência das doentes e respectivos factores prognósticos.



POPULAÇÃO E MÉTODOS

Tipo de estudo

- Realizou-se uma análise retrospectiva de uma coorte hospitalar de doentes com cancro da mama, atendidas e tratadas nas Unidades de Oncologia de Famalicão e Santo Tirso, do Centro Hospitalar Médio Ave, EPE.
- Esta análise é apresentada de forma descritiva.
- O projecto deste trabalho foi apresentado e aprovado pela Comissão de Ética e Conselho de Administração do Centro Hospitalar Médio Ave, EPE. [Anexo 1]

Doentes e métodos

Seleccção de participantes

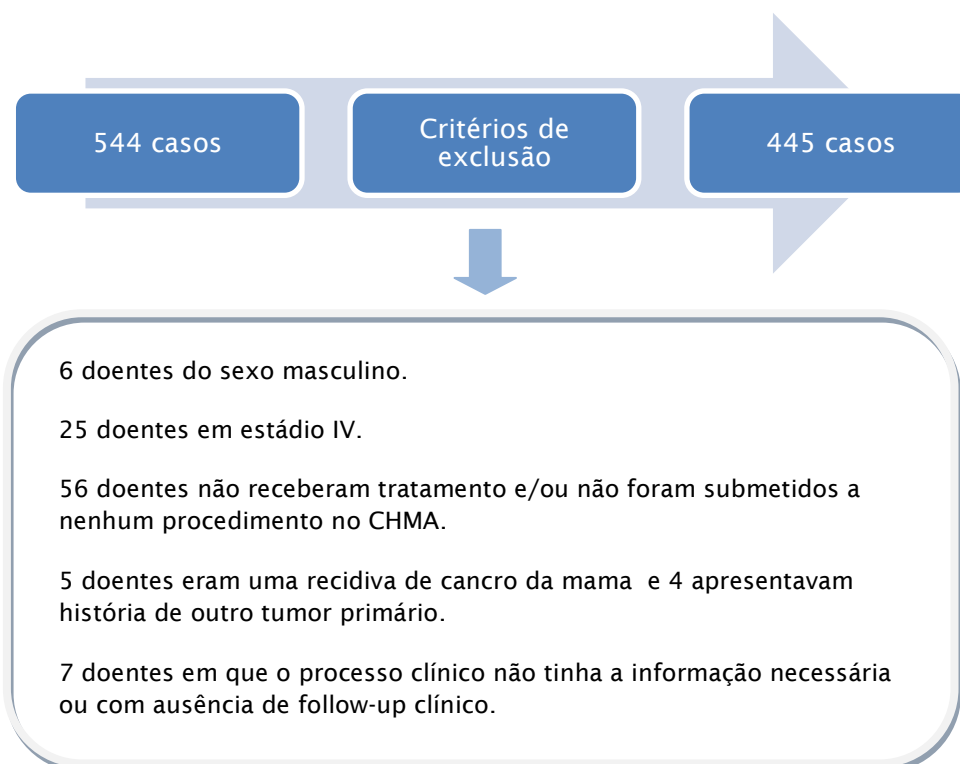
- A partir do registo hospitalar dos doentes com cancro admitidos nas Unidades de Oncologia do Centro Hospitalar Médio Ave, EPE (Famalicão e Santo Tirso) foram seleccionados 544 doentes com o diagnóstico histológico de cancro da mama no período de 1 de Janeiro de 1995 e 31 de Dezembro de 2004 (casos incidentes). Destes, foram incluídos no estudo 445 mulheres após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão (Figura 9).
- A amostra foi não aleatória consecutiva.

Critérios de inclusão:

- Doentes do sexo feminino, idade superior a 18 anos, com o diagnóstico histológico de cancro da mama, sem metastização à distância na altura do diagnóstico.
- Diagnóstico histológico de cancro da mama estabelecido entre 1 de Janeiro de 1995 e 31 de Dezembro de 2004.

Critérios de exclusão:

- Doentes do sexo masculino.
- Doentes com idade inferior a 18 anos.
- Doentes em estadio IV (com metástases à distância) na altura do diagnóstico.
- Doentes que não receberam tratamento e/ou não foram submetidos a nenhum procedimento no CHMA.
- Doentes com recidiva tumoral ou história de outro tumor primário.
- Doentes cujo processo clínico não tinha a informação necessária ou com ausência de follow-up clínico.

Figura 9 - Selecção da amostra em estudo

Colheita de dados – procedimentos

- Obtenção dos consentimentos da comissão de ética para a saúde e da administração do Centro Hospitalar Médio Ave, EPE.
- Após a aprovação do projecto, os processos clínicos dos doentes que se enquadraram nos critérios de inclusão foram analisados no Serviço de Arquivo Clínico Médico, nas Unidades Hospitalares de Famalicão e de Santo Tirso.
- Os dados clínicos e terapêuticos foram obtidos através da revisão desses processos clínicos.
- Para o início do seguimento dos doentes foi considerada a data do primeiro diagnóstico histológico dos casos, sendo esta considerada como o tempo zero (T_0), isto é, o início do seguimento dos doentes.
- O período de seguimento dos doentes foi definido em 60 meses, período recomendado geralmente pela literatura para o acompanhamento de sobrevivência em estudos oncológicos. [119] Foi também feito uma estimativa do seguimento até aos 120 meses.
- O tempo de sobrevivência global considerado compreendeu o intervalo entre a entrada do doente no estudo (T_0 = data do diagnóstico histológico = início de seguimento) e a ocorrência do óbito (evento) ou manter-se vivo (doente vivo aos 60 ou 120 meses, isto é, no término do seguimento ou doente perdido de seguimento e, portanto, sem informação sobre a sua situação vital). O tempo de sobrevivência livre de progressão compreendeu o intervalo entre o T_0 e data de ocorrência de recidiva ou manter-se vivo sem recidiva.
- Para os casos de doentes perdidos no seguimento, foi tomada em consideração a última data em que se dispunha de informações sobre o *status vital* do doente, nomeadamente a última ida ao hospital, visando minimizar o tamanho do erro e evitar a subestimação da real taxa de sobrevivência.

Nos casos em que havia dados de contacto telefónico no processo, foi realizado, sempre que possível, contacto telefónico com o doente ou a família para verificação do *status vital* do doente.

- Todas as informações e dados não constantes no processo clínico foram classificados como “sem informação”.
- A causa do óbito foi baseada nas certidões de óbito, quando disponíveis.

Instrumento para colheita de dados

As variáveis estudadas foram retiradas dos dados existentes nos processos clínicos das doentes e sumarizadas em formulários elaborados para o efeito. Em anexo apresenta-se o formulário de colheita de dados. [Anexo 2]

Variáveis

As variáveis obtidas dos processos clínicos para a análise descritiva dos casos são explanadas seguidamente e apresentam-se nas tabelas em anexo, assim como as estratificações utilizadas no estudo. [Anexo 3, 4]

Variáveis Primárias

- Tipo histológico de carcinoma
- Estadio TNM
- Tamanho do tumor
- Estadiamento ganglionar
- Receptores hormonais e HER2
- Metástases à distância
- Grau histológico
- IPN
- Tratamento realizado
- Sobrevivência global (meses)
- Sobrevivência livre de progressão / Tempo para a progressão (meses)

Variáveis Secundárias

À data de diagnóstico:

- Unidade do CHMA onde foram tratados
- Idade (anos)
- Antecedentes pessoais – idade da menarca, nº de gestações, nº de abortos, nº de partos, idade do primeiro parto, história de amamentação.

As informações sobre a idade foram agrupadas em intervalos de classe a partir dos 20 anos, resultando assim faixas para análise. Não foi observada nenhuma doente com idade inferior a 20 anos.

Quanto ao tipo histológico, os tumores foram classificados, segundo os critérios definidos pela OMS, em: carcinoma lobular *in situ* / invasor; carcinoma ductal (*in situ* / invasor / mucinoso – coloide / inflamatório / medular); doença de *Paget*; outros (carcinoma indiferenciado / cistosarcoma filóide / angiosarcoma / linfoma primário).

O grau histológico dos tumores, variável qualitativa, foi agrupado em 3 categorias – grau 1 (bem diferenciado), grau 2 (moderadamente diferenciado), grau 3 (pouco diferenciado) e desconhecido.

Os receptores hormonais, estrogénicos / progesterona e o HER2, variáveis qualitativas, foram agrupados em positivo *versus* negativo.

O tratamento cirúrgico considerado foi: mastectomia com ou sem esvaziamento axilar, cirurgia conservadora com ou sem esvaziamento axilar, dependendo do resultado da pesquisa do gânglio sentinela. É definido como tratamento cirúrgico conservador a cirurgia que remove o tumor primário, com margem de tecido normal. São enquadradas neste grupo, as tumorectomias (remoção do tumor com margem de tecido normal circunjacente de um centímetro) e as quadrantectomias (remoção de um quadrante da glândula mamária onde se localiza o tumor maligno) (Franco, 1997).

O gânglio sentinela é o primeiro gânglio linfático que recebe a drenagem linfática do tumor primário. Se apresenta tumor metastático, indica que outros gânglios linfáticos regionais podem estar metastizados, estando preconizada a realização de esvaziamento axilar. Se não contém tumor metastático, os outros gânglios linfáticos regionais também não estarão metastizados. Ocasionalmente pode existir mais que um gânglio sentinela.

Para o estadiamento do tumor foi utilizada a classificação preconizada pela *American Joint Committee on Cancer* – AJCC, 2010, denominada Sistema TNM de classificação dos tumores malignos. Esta classificação baseia-se na extensão anatómica da doença, considerando o tamanho do tumor primário (T), o comprometimento de gânglios regionais (N) e a presença de metástases à distância (M). [Anexo 3]

O estadiamento patológico baseia-se nos achados cirúrgicos e nos exames anatomo-patológicos da peça operatória, caracterizando a doença oncológica com maior precisão. O estadio inicial do cancro da mama, varia de 0 a IV, por ordem crescente de gravidade da doença. No presente estudo o estágio IV foi excluído.

Relativamente às modalidades de tratamento recebido pelas doentes, foram utilizadas dez estratificações para esta variável: (1) cirurgia sem hormonoterapia; (2) cirurgia + hormonoterapia; (3) cirurgia + radioterapia + hormonoterapia; (4) cirurgia + radioterapia sem hormonoterapia; (5) cirurgia + quimioterapia + hormonoterapia; (6) cirurgia + quimioterapia sem hormonoterapia; (7) cirurgia + quimioterapia + radioterapia + hormonoterapia; (8) cirurgia + quimioterapia + radioterapia sem hormonoterapia; (9) quimioterapia + hormonoterapia; (10) apenas hormonoterapia; apenas quimioterapia.

O tempo de seguimento, variável contínua, foi em meses, com máximo de 60 meses (5 anos) ou 120 meses (10 anos).

As informações sobre a idade da menarca foram colhidas de forma contínua e, para a análise, foram agrupadas em dois grupos. No grupo considerado o grupo de doentes com menarca precoce, foram incluídas as doentes com idade da menarca igual ou inferior a 10 anos. No outro grupo foram agrupadas as outras doentes, isto é, aquelas com idade da menarca superior a 10 anos.

As informações sobre a idade da menopausa também foram colhidas de forma contínua para as doentes na pós-menopausa; e o outro grupo foi o das doentes na pré-menopausa.

As informações sobre os números de gestações, partos e abortos também foram colhidas de forma contínua. Para a análise foram utilizadas as seguintes categorizações: nuligesta *versus* ≥ 1 parto; nulípara *versus* $= 1$ parto; nenhum aborto *versus* ≥ 1 aborto.

Também de forma contínua, foram colhidas as informações sobre a idade do primeiro parto porém, para a análise dos dados, as doentes foram agrupadas em dois estratos. Num deles, foram aglutinadas as doentes que tiveram o primeiro parto com 30 anos ou mais; no outro, as doentes com idade do primeiro parto antes dos 30 anos.

A história de amamentação foi utilizada da mesma forma em que é colhida – sim *versus* não.

Análise dos dados

- **Análise univariada descritiva**

Através do aplicativo *SPSS para Windows*, versão 18, foi realizada uma análise descritiva e univariada das variáveis mencionadas, visando determinar o padrão de distribuição das variáveis na coorte dos doentes em estudo.

- **Análise da sobrevivência**

Genericamente, a análise de sobrevivência é um conjunto de procedimentos estatísticos utilizados para a análise de dados, para os quais, a variável de interesse é o tempo decorrido até à ocorrência de um evento (*Kleinbaum, 1989*).

No presente estudo, o tempo de sobrevivência global, em meses, foi calculado a partir do tempo inicial da data de diagnóstico histológico, para contagem de seguimento, até à ocorrência de óbito ou da última consulta hospitalar. O evento de interesse foi o óbito decorrente da neoplasia ou distúrbio letal a ela associado, segundo a certidão de óbito.

Também se estimou o tempo de sobrevivência livre de progressão, em meses, calculado a partir do tempo inicial da data de diagnóstico histológico, para a contagem de seguimento, até à ocorrência de uma recidiva ou da última consulta hospitalar. O evento de interesse foi neste caso a recidiva decorrente da neoplasia.

Utilizando o método de *Kaplan-Meier* (*Kaplan & Meier, 1958* - método não paramétrico que permite a comparação entre diferentes categorias de uma variável durante o período de sobrevivência para o cancro de uma determinada localização) e o teste *log-rank* (para avaliação da significância estatística das diferenças entre as curvas de sobrevivência sob a forma de um teste Qui-quadrado), foram obtidas curvas de sobrevivência geral e sobrevivência livre de progressão para cada uma das variáveis estudadas.

Com base nos dados existentes também foi realizada uma estimativa da probabilidade de sobrevivência aos 10 anos.

- **Determinação de factores de prognóstico**

Os factores de prognóstico foram determinados usando-se a técnica multivariada de regressão de Cox (modelo de riscos proporcionais de Cox), utilizando-se apenas as variáveis que se mostraram estatisticamente significativas na análise de sobrevivência de *kaplan-Meier* (através do teste de *log-rank*).

Para avaliar a magnitude da associação com o tempo até à morte ou até à recidiva, calcularam-se os *Hazard Ratios* (HR). Os HR brutos e ajustados foram estimados através da regressão Cox.

Os modelos finais (ajustados) foram estimados pelo método “*step-wise forward Likelihood ratio test*”.

O tempo seguimento do estudo (até à morte) foi calculado pelo método de “*Reverse Kaplan-Meier*”.

O nível de significância estatística dos testes foi fixado em 0,05, sendo o valor de p menor ou igual a 0,05 adoptado como estatisticamente significativo.



RESULTADOS

Descrição das participantes

No período estudado, entre 1 de Janeiro de 1995 e 30 de Dezembro de 2004, cumpriram os critérios de inclusão neste estudo, um total de 445 mulheres.

O número de novos casos por ano teve incidência crescente e variou de 29 a 61 casos por ano (tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição do número de novos casos / ano

Total = 445	Ano	N	%
	1995	36	8,1%
	1996	29	6,5%
	1997	31	7,0%
	1998	40	9,0%
	1999	43	9,7%
	2000	47	10,6%
	2001	54	12,1%
	2002	45	10,1%
	2003	61	13,7%
	2004	59	13,3%

O tempo mediano de seguimento foi de 97 meses, aproximadamente 8 anos, variando entre os 74 (Percentil de 25) e os 120 meses (Percentil de 75). O tempo foi truncado à direita aos 120 meses.

Das 445 mulheres, 208 (46,7%) tinham entre 50-69 anos e 268 (60,2%) eram pós-menopausa. Cerca de 70% apresentavam carcinoma ductal invasor (tabela 5), 38,9% apresentavam um carcinoma moderadamente diferenciado (G2) e 35,9% pouco diferenciado (G3).

Em relação à localização do carcinoma, 51,4% dos tumores foram na mama esquerda e 51,8% no QSE.

Tabela 5 - Tipos histológicos de carcinoma da mama

Tipo histológico	N	%
Carcinoma ductal invasor	309	69,4%
Carcinoma lobular invasor	31	7,0%
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	35	7,9%
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	3	0,7%
Carcinoma misto *	27	6,1%
Carcinoma inflamatório	5	1,1%
Carcinoma medular	4	0,9%
Carcinoma papilar	8	1,8%
Carcinoma mucinoso	18	4,0%
Doença de Paget	3	0,7%
Outros	2	0,4%
* Carcinoma misto (lobular e ductal invasor)		
Total	445	100%

Setenta e sete por cento das mulheres apresentavam receptores hormonais de estrogéneos positivos e 69,7% receptores de progesterona positivos. O HER2 foi avaliado em 323 doentes e nestas, em 9,9% o HER2 era positivo.

Apenas 10% das doentes apresentavam tumor de triplo negativo.

O estadio TNM mais frequente à data do diagnóstico foi o estadio II (46,7%). Cerca de 85% das doentes apresentavam tumores T1 ou T2, com uma média de tamanho de 2,26 cm. Mais de metade das mulheres (64,7%) apresentavam carcinoma sem metástases em gânglios linfáticos (N0). O IPN entre 3,4 e 5,4 foi o mais frequente (51% das mulheres).

Em relação ao tratamento efectuado, 300 doentes realizaram mastectomia (67,4%) e 92,2% fizeram tratamento adjuvante para além do tratamento cirúrgico (quimioterapia e/ou radioterapia e/ou hormonoterapia).

Em 17,3% das doentes ocorreu recidiva tumoral, sendo que as mais frequentes foram à distância.

Nas tabelas 6 estão sumarizadas a descrição dos participantes.

Tabela 6.1 - Descrição dos Participantes

Total = 445		N	%
Unidade			
Famalicão		290	65,2%
Santo Tirso		155	34,8%
Idade			
20-49		159	35,7%
50-69		208	46,7%
≥ 70		78	17,5%
Estado reprodutivo			
Pré-menopausa		177	39,8%
Pós-menopausa		268	60,2%
Lateralidade			
Direita		215	48,6%
Esquerda		227	51,4%
Quadrante			
QSE		230	51,8%
QSI		76	17,1%
QIE		44	9,9%
QII		13	2,9%
TQS		35	7,9%
TQI		6	1,4%
Perimamilar		21	4,7%
TQE		11	2,5%
TQI		8	1,8%
Tipo histológico			
CDI		309	69,4%
Outros		136	30,6%
Grau de diferenciação histológica			
G1		110	25,3%
G2		169	38,9%
G3		156	35,9%
Receptores Hormonais Estrogeneos			
Positivos		327	77,3%
Negativos		96	22,7%
Receptores Hormonais Progesterona			
Positivo		295	69,7%
Negativo		128	30,3%
HER2			
Negativo		290	90,1%
Positivo		32	9,9%
Triplo Negativo			
Não		370	90,0%
Sim		41	10,0%

Tabela 6.2 - Descrição dos Participantes – Classificação TNM

Total = 445		N	%
Estadio TNM			
	0	36	8,1%
	I	129	29,0%
	II	208	46,7%
	III	72	16,2%
Tamanho do tumor			
	Tis	36	8,1%
	T1	185	41,6%
	T2	194	43,6%
	T3	20	4,5%
	T4	10	2,2%
Estadiamento ganglionar			
	N0	288	64,7%
	N1	100	22,5%
	N2	38	8,5%
	N3	19	4,3%
IPN			
	≤ 3,4	183	42,1%
	3,4 – 5,4	222	51,0%
	≥ 5,4	30	6,9%

Tabela 6.3 - Descrição dos Participantes – Tratamento efectuado

Total = 445		N	%
Cirurgia			
	Conservadora	145	32,6%
	Mastectomia	300	67,4%
Hormonoterapia adjuvante			
	Não	153	34,5%
	Sim	292	65,5%
Tipo de tratamento recebido			
Cirurgia		39	8,8%
Cirurgia + HT		71	15,9%
Cirurgia + RT + HT		73	16,4%
Cirurgia + RT		30	6,7%
Cirurgia + QT + HT		36	8,1%
Cirurgia + QT		17	3,8%
Cirurgia + QT + RT + HT		112	25,2%
Cirurgia + QT + RT		67	15,1%

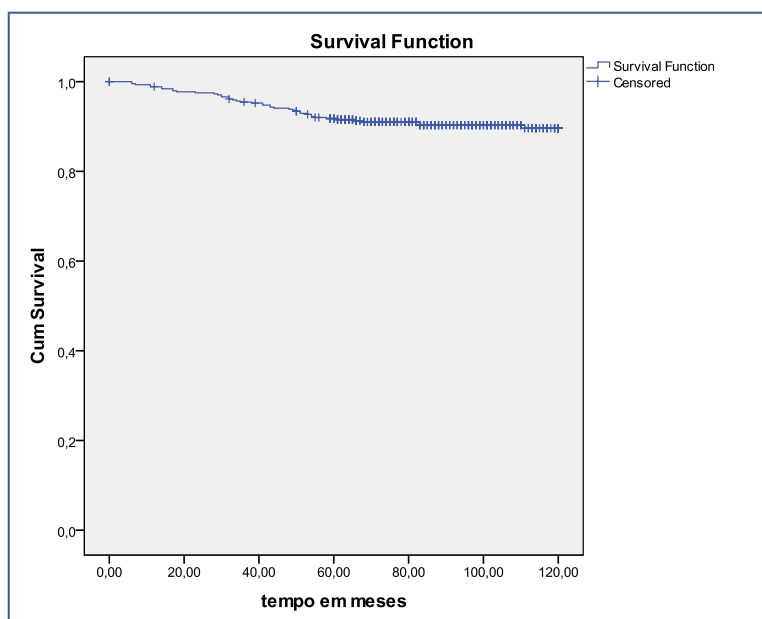
Tabela 6.4 - Descrição dos Participantes – Recidiva

Total = 445		N	%
Recidiva			
	não	368	82,7%
	sim	77	17,3%
Tipo de recidiva			
	Não	368	82,7%
	Locoregional	14	3,1%
	Distância	59	13,3%
	Locoregional + distância	4	0,9%
Recidiva na mama			
	não	431	96,9%
	sim	14	3,1%
Recidiva no fígado			
	não	429	96,4%
	sim	16	3,6%
Recidiva nos ossos			
	não	412	92,6%
	sim	33	7,4%
Recidiva no pulmão / pleura			
	não	410	92,1%
	sim	35	7,9%
Recidiva cerebral			
	não	438	98,4%
	sim	7	1,6%

Análise da Sobrevivência Global (SG)

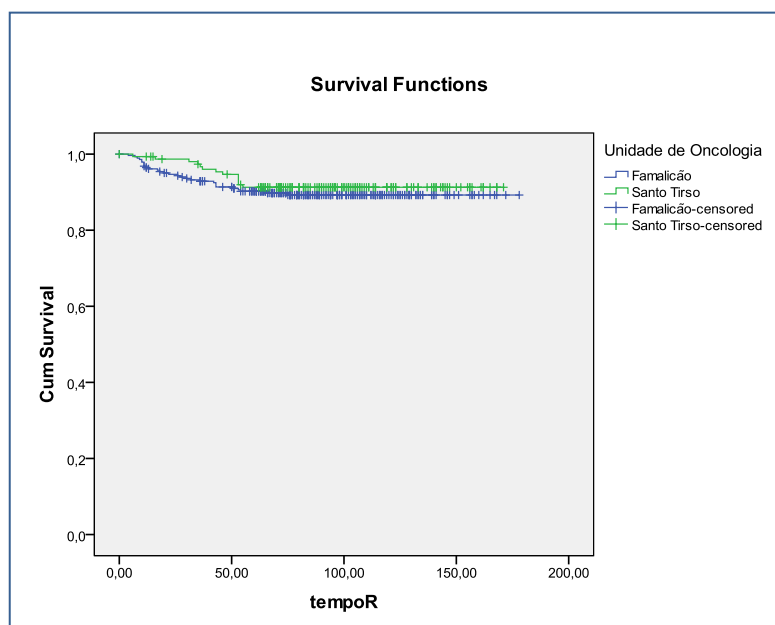
A curva de sobrevivência global mostra taxas de 92% (36 mortes) aos 5 anos e 89% (42 mortes) aos 10 anos. Verifica-se, também, que grande parte das mortes ocorreu nos primeiros 5 anos. Na figura 10 pode ser observada a curva de sobrevivência global das doentes.

Figura 10 - Sobrevivência global no CHMA



As curvas de sobrevivência global por Unidade de Oncologia (UF e UST) foram sobreponíveis, mostrando que a probabilidade de sobreviver em ambas as Unidades é semelhante, com uma mediana de tempo de sobrevivência de 161,98 meses (IC 95% - 156,45–167,52) na Unidade de Famalicão e de 159,57 (IC 95% - 153,6-165,54) na Unidade de Santo Tirso.

Na figura 11 apresentam-se as curvas de sobrevivência global por Unidade de tratamento do CHMA.

Figura 11 - Curvas de sobrevivência global por Unidade Oncologia

Quando avaliada a relação da SG com algumas variáveis clínico-patológicas verificou-se não existir relação estatisticamente significativa relativamente ao tipo histológico de carcinoma ($p=0,505$), grau de diferenciação histológica ($p=0,111$), HER2 ($p=0,523$), lateralidade da mama afectada ($p=0,075$), à topografia do tumor na mama (localização no quadrante) ($p=0,072$) e número de gânglios analisados ($p=0,135$).

O teste de *log-rank* mostrou que apresentavam um melhor prognóstico, com diferença estatisticamente significativa: as mulheres mais jovens ($p<0,001$), na pré-menopausa ($p=0,056$), com RE positivos ($p<0,001$), com RP positivos ($p=0,002$), com tumores de não triplo negativo ($p<0,001$), com estadios TNM iniciais mais baixos (0 e I) ($p<0,001$), com tamanho do tumor Tis ou T1 ($p<0,001$), sem metástases ganglionares à data de diagnóstico (N0) ($p<0,001$), com IPN $\leq 3,4$ ($p<0,001$), submetidas a cirurgia conservadora ($p=0,001$), e que tenham realizado tratamento de hormonoterapia adjuvante ($p=0,030$). As diferenças entre as curvas de sobrevivência nas diferentes estratificações para o tipo de tratamento realizado tiveram significância estatística ($p=0,001$). (Tabelas 7.1, 7.2 e 7.3).

Tabela 7.1 - Cálculo das taxas de sobrevivência global aos 5 anos e 10 anos, estratificadas pela idade, estado reprodutivo e marcadores moleculares

	5 anos		10 anos		
	N eventos acumulados	Probabilidade de sobreviver	N eventos acumulados	Probabilidade de sobreviver	Test log- rank
Total	36	92%	42	89%	
Idade					
20 – 49	4	97%	6	95%	p < 0,001
50 – 69	17	92%	20	89%	
≥70	15	80%	16	77%	
Estado reprodutivo					
Pré-menopausa	9	95%	11	93%	p = 0,056
Pós-menopausa	27	90%	31	87%	
Tipo histológico					
CDI	26	91%	31	89%	p = 0,505
Outro	10	92%	1	91%	
Grau de diferenciação histológica					
G1	4	96%	5	95%	p = 0,111
G2	14	91%	17	88%	
G3	17	89%	19	87%	
Receptores hormonais estrogeneos					
Positivos	19	94%	22	92%	p < 0,001
Negativos	16	83%	19	78%	
Receptores hormonais progesterona					
Positivos	17	94%	20	92%	p = 0,002
Negativos	18	86%	21	82%	
HER2					
Positivos	25	91%	28	89%	p = 0,523
Negativos	4	87%	4	87%	
Triplo Negativo					
Não	25	93%	28	92%	p < 0,001
Sim	9	78%	10	74%	

Tabela 7.2 - Cálculo das taxas de sobrevivência global aos 5 anos e 10 anos, estratificadas por topografia do tumor, estadio, IPN

		5 anos		10 anos		
		N eventos acumulados	Probabilidade de sobreviver	N eventos acumulados	Probabilidade de sobreviver	Test log- rank
Total		36	92%	42	89%	
Lateralidade						
Direita		21	90%	26	86%	p = 0,075
Esquerda		15	93%	16	92%	
Quadrante						
QSE		25	89%	30	85%	p = 0,072
QSI		5	93%	6	91%	
QIE		2	95%	2	95%	
Outro		4	96%	4	96%	
Estadio TNM						
0 / I		2	99%	2	99%	p < 0,001
II		14	93%	18	90%	
III		20	71%	22	67%	
Tamanho tumor						
T1		7	96%	7	96%	p < 0,001
T2		21	89%	25	86%	
T3 / T4		8	71%	10	60%	
Tis		0	100%	0	100%	
Estadiamento ganglionar						
N0		12	96%	12	96%	p < 0,001
N1		7	93%	12	85%	
N2		10	73%	10	73%	
N3		7	62%	8	54%	
Número de gânglios estudados						
<10		9	89%	9	87%	p = 0,135
10-20		25	93%	30	90%	
>20		3	76%	3	76	
IPN						
<= 3,4		3	98%	4	97%	p < 0,001
3,4 – 5,4		23	89%	27	87%	
≥ 5,4		9	69%	10	65%	

Tabela 7.3 - Cálculo das taxas de sobrevivência global aos 5 anos e 10 anos, estratificada pelo tratamento efectuado

	5 anos		10 anos		
	N eventos acumulados	Probabilidade de sobreviver	N eventos acumulados	Probabilidade de sobreviver	Test log- rank
Total	36	92%	42	89%	
Cirurgia					
Conservadora	4	97%	4	97%	p = 0,001
Mastectomia	32	89%	38	86%	
Hormonoterapia adjuvante					
Não	18	88%	21	85%	p = 0,030
Sim	18	94%	21	92%	
Tipo de tratamento recebido					
Cirurgia	3	92%	3	92%	p= 0,001
Cirurgia + HT	7	89%	7	89%	
Cirurgia + RT + HT	2	97%	2	97%	
Cirurgia + RT	0	100%	0	100%	
Cirurgia + QT + HT	3	92%	3	92%	
Cirurgia + QT	4	76%	4	76%	
Cirurgia+QT+ RT+HT	6	95%	9	90%	
Cirurgia + QT + RT	11	83%	14	76%	

Utilizando as variáveis estatisticamente significativas no teste *log rank* na análise de sobrevivência de *Kaplan Meier* e nos modelos univariados de *Cox*, foram realizados modelos multivariados para estimar o efeito conjunto de várias variáveis independentes na sobrevivência das doentes.

Nas tabelas 8.1 e 8.2, observam-se os modelos multivariados de *Cox* testados, estatisticamente significativos e cujas variáveis também se mostraram significativas.

De acordo com as tabelas, verificou-se que o risco de morte (HR) foi superior nas seguintes mulheres em relação às restantes: nas com idades entre os 50 e os 69 anos (HR=2,606, IC95%=(1,047-6,490) e nas com mais de 70 anos (HR=6,101, IC95%=(2,385-15,605)); nas pós-menopausa (HR=1,931, IC95%=(0,971-3,842)); nas com tumores de triplo negativo (HR=3,704, IC95%=(1,798-7,630)); nas com estadio TNM II (HR=7,498, IC95%=(1,740-32,514)) e estadio III (HR=29,812, IC95%=(7,008-126,823)); nas submetidas a mastectomia (HR=4,716, IC95%=(1,683-13,217)); nas que não realizaram tratamento adjuvante com hormonoterapia (HR=1,929, IC95%=(1,052-

3,529)); nas com tumores de tamanho maior que 2 cm - T2 (HR=4,183, IC95%=(1,809-9,674)) e T3 (HR=12,794, IC95%=(4,864-33,653)); nas com estadiamento ganglionar, à data de diagnóstico, N2 (HR=4,891, IC95%=(2,338-10,232)) e N3 (HR=8,057 IC95%=(3,612-17,957)); e nas com IPN entre 3,4 e 5,4 (HR=5,819, IC95%=(2,036-16,632) e IPN $\geq$ 5,4 (HR=18,064, IC95%=(5,663-57,634)).

Depois do ajuste verificou-se que apenas a idade, o uso de tratamento adjuvante com hormoterapia, o tamanho do tumor e o estadiamento ganglionar mantinham uma associação estatisticamente significativa com o risco de morte (Tabela 8.1 e 8.2).

Tabela 8.1 - Hazard Ratio bruto e ajustado e os respectivos intervalos de confiança a 95% para a morte (regressão de Cox)

	Hazard ratio bruto	Hazard ratio ajustado
Idade	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
20 – 49	1	1
50 – 69	2,606 (1,047 – 6,490)	3,310 (1,204 – 9,097)
≥ 70	6,101 (2,385 – 14,605)	7,009 (7,009 – 16,114)
Estado reprodutivo		
Pré-menopausa	1	
Pós-menopausa	1,931 (0,971 – 3,842)	
Triplo Negativo		
Não	1	
Sim	3,704 (1,798 – 7,630)	
Cirurgia		
Conservadora	1	
Mastectomia	4,716 (1,683 – 13,217)	
Tratamento de hormonoterapia adjuvante		
Não	1,926 (1,052 – 3,529)	2,586 (1,316 – 5,083)
Sim	1	1

Tabela 8.2 - Hazard Ratio bruto e ajustado e os respectivos intervalos de confiança a 95% para a morte (regressão de Cox)

	Hazard ratio bruto	Hazard ratio ajustado
Estadio TMN		
0 / I	1	
II	7,498 (1,740 – 32,514)	
III	29,812 (7,008 – 126,823)	
Tamanho do tumor		
Tis / T1	1	1
T2	4,183 (1,809 – 9,674)	2,173 (0,896 – 5,270)
T3 / T4	12,794 (4,864 – 33,653)	6,021 (2,211 – 16,400)
IPN		
≤ 3,4	1	
3,4 – 5,4	5,819 (2,036 – 16,632)	
≥ 5,4	18,064 (5,663 – 57,634)	
Estadiamento ganglionar		
N0/N1	1	1
N2	4,891 (2,338 – 10,232)	3,749 (1,650 – 8,518)
N3	8,057 (3,615 – 17,957)	7,052 (3,049 – 16,309)

Nas figuras 12.1, 12.2 e 12.3, apresentam-se as curvas de SG das doentes em função das variáveis analisadas.

Figura 12.1 - Curvas de sobrevivência global (I)

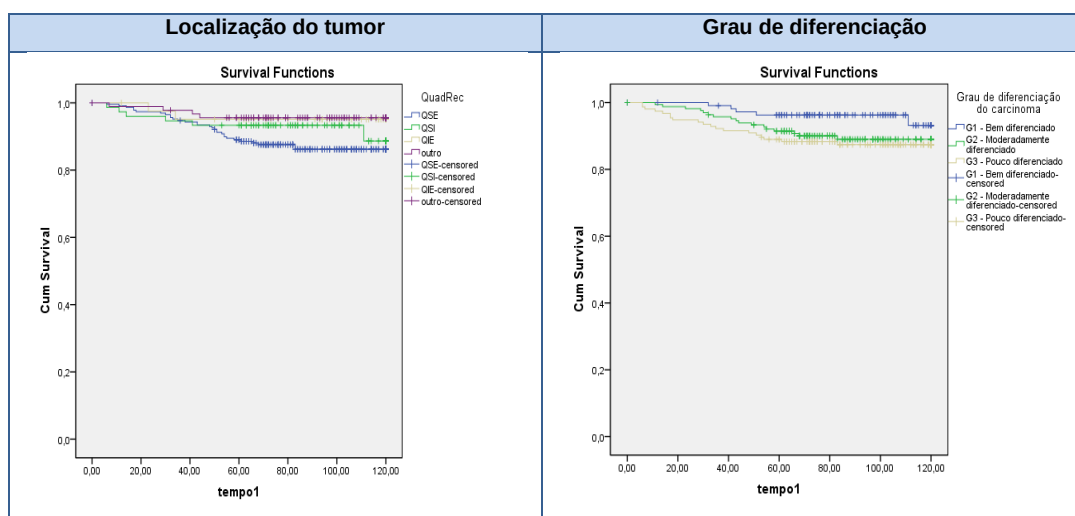


Figura 12.2 - Curvas de sobrevivência global (II)

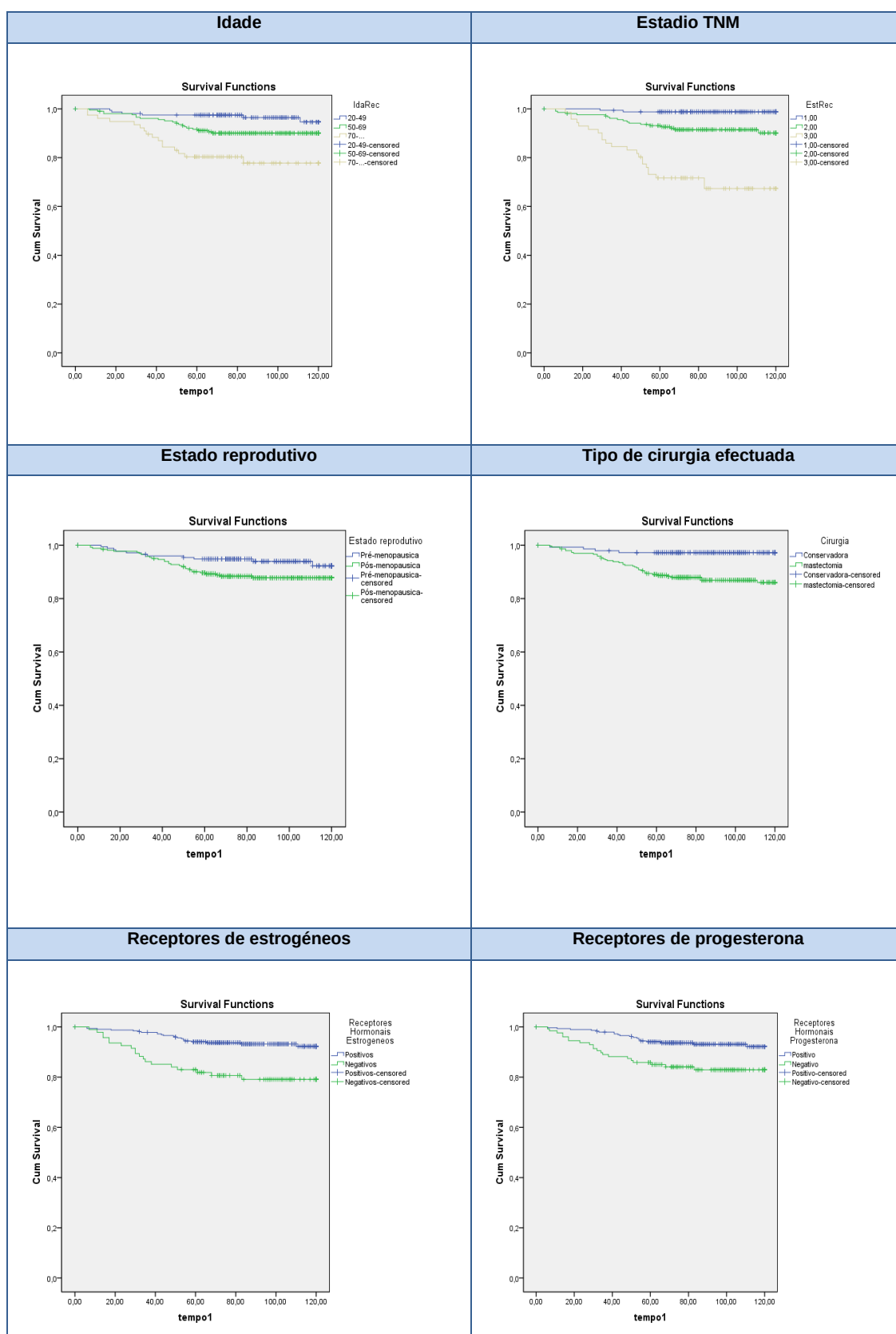
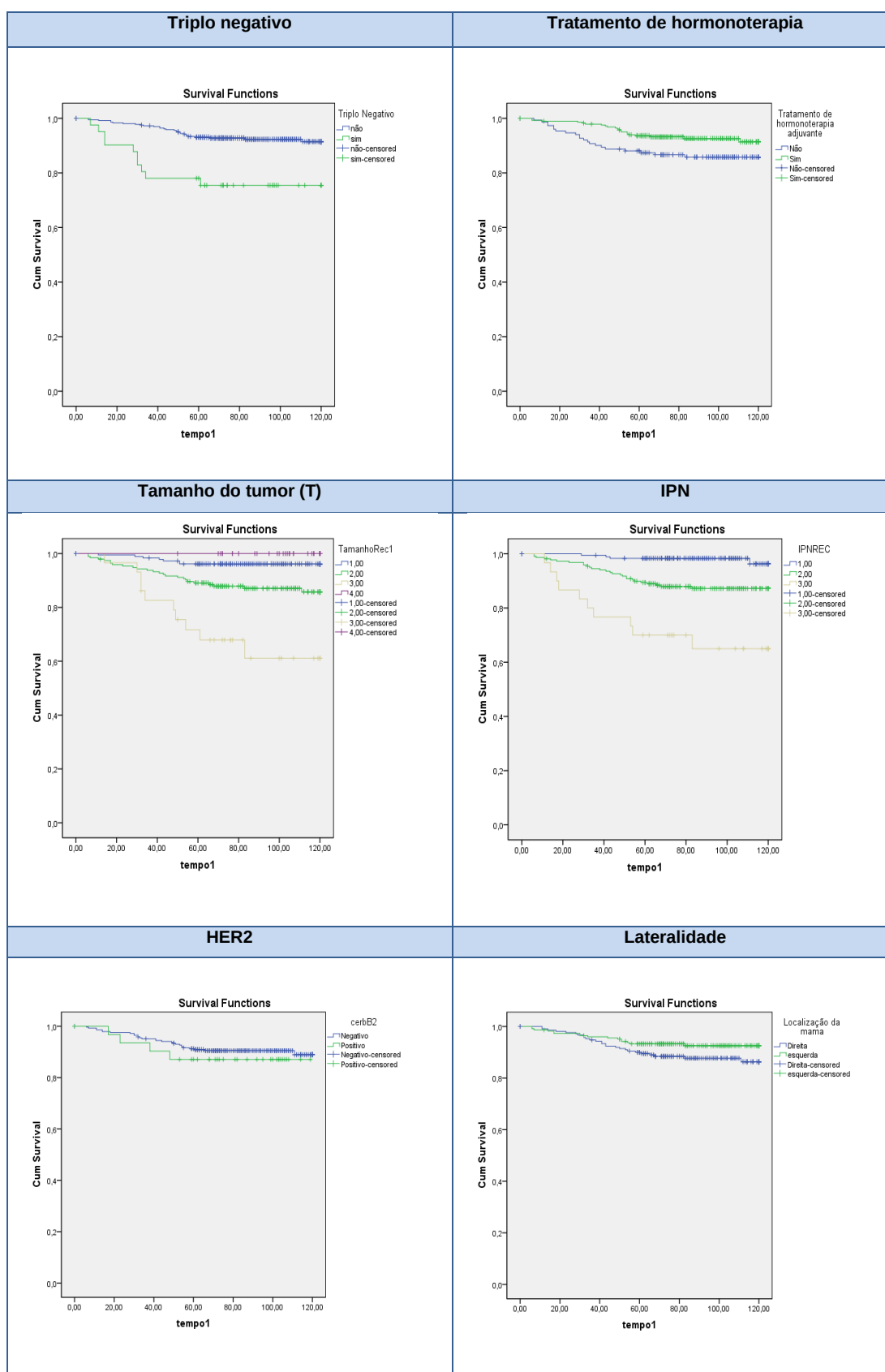


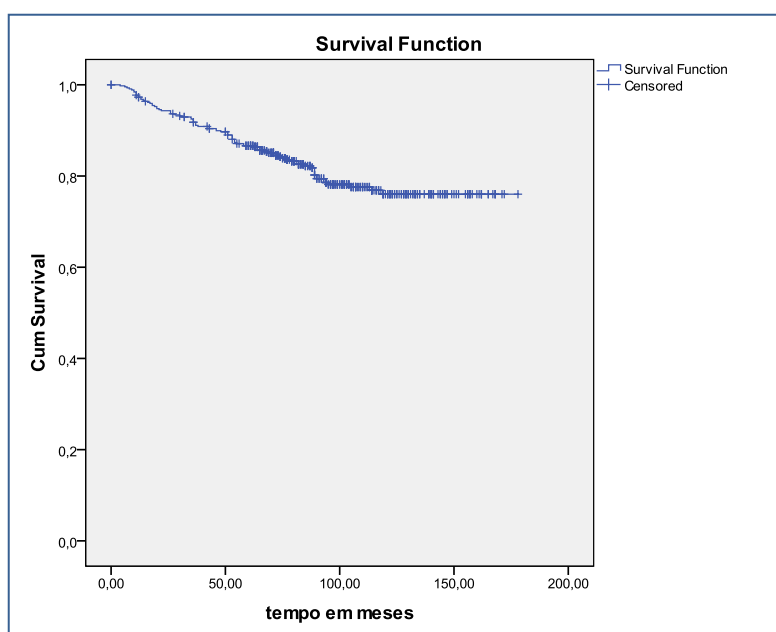
Figura 12.3 - Curvas de sobrevivência global (III)



Análise de sobrevivência livre de progressão (SL)

A curva de sobrevivência livre de progressão mostra que a probabilidade de sobreviver sem recidiva da doença aos 5 anos e 10 anos é de 87% (57 recidivas) e 76% (85 recidivas), respectivamente (Figura 13). Verifica-se que grande parte das recidivas ocorre nos primeiros 5 anos.

Figura 13 - Sobrevivência livre de progressão



Quando avaliada a relação da SL com algumas variáveis clínico-patológicas verificou-se não existir relação estatisticamente significativa relativamente à idade ($p=0,860$), ao estado reprodutivo ($p=0,713$), ao tipo histológico de carcinoma ($p=0,987$), ao grau de diferenciação histológica ($p=0,165$), ao HER2 ($p=0,729$), à lateralidade da mama afectada ($p=0,571$), à topografia do tumor na mama (localização no quadrante) ($p=0,118$) e número de gânglios analisados ($p=0,854$).

O teste de *log-rank* mostrou que apresentavam um melhor prognóstico, com menos probabilidade de recidiva e com diferença estatisticamente significativa: as mulheres com receptores hormonais de estrogéneos ($p<0,001$) e de progesterona ($p=0,002$) positivos, com tumores de não triplo negativo ($p<0,001$), com estadios TNM iniciais mais baixos (0 e I) ($p<0,001$), submetidas a cirurgia conservadora ($p=0,003$), que tenham realizado tratamento adjuvante com hormonoterapia ($p=0,034$), com tamanho do tumor Tis e T1 ($p=0,009$), sem metástases à data de diagnóstico ($p<0,001$) e com IPN menor que 3,4

($p < 0,001$). As diferenças entre as curvas de sobrevivência livre de progressão nas diferentes estratificações para o tipo de tratamento realizado tiveram significância estatística ($p < 0,001$). (Tabelas 9.1, 9.2 e 9.3).

Tabela 9.1 - Cálculo da probabilidade de sobreviver sem recidiva de cancro da mama aos 5 anos e 10 anos, estratificado pela idade, estado reprodutivo e tipo de tumor

	5 anos		10 anos		
	N eventos acumulados	Probabilidade de sobreviver	N eventos acumulados	Probabilidade de sobreviver	Test log- rank
Total	57	87%	85	76%	
Idade					
20 – 49	21	87%	29	79%	p = 0,860
50 – 69	26	87%	42	75%	
≥70	10	86%	14	75%	
Estado reprodutivo					
Pré-menopausa	26	85%	36	90%	p = 0,713
Pós-menopausa	31	88%	49	87%	
Tipo histológico					
CDI	43	86%	58	78%	p = 0,987
Outro	14	89%	27	74%	
Lateralidade					
Direita	28	86%	38	79%	p = 0,571
Esquerda	28	87%	46	75%	
Quadrante					
QSE	34	85%	51	73%	p = 0,118
QSI	11	85%	17	73%	
QIE	5	88%	5	88%	
Outro	7	92%	12	83%	

Tabela 9.2 - Cálculo da probabilidade de sobreviver sem recidiva de cancro da mama aos 5 anos e 10 anos, estratificado pelos marcadores moleculares e estadio do tumor

	5 anos		10 anos		
	N eventos acumulados	Probabilidade de sobreviver	N eventos acumulados	Probabilidade de sobreviver	Test log- rank
Total	57	87%	85	76%	
Grau de diferenciação histológica					
G1	6	94%	14	87%	p = 0,165
G2	23	91%	35	86%	
G3	26	86%	34	83%	
Receptores Hormonais Estrogéneos					
Positivos	30	90%	51	80%	p< 0,001
Negativos	26	72%	31	64%	
Receptores Hormonais Progesterona					
Positivos	26	91%	46	80%	p= 0,002
Negativos	30	76%	36	68%	
HER2					
Positivo	41	86%	57	76%	p = 0,729
Negativo	5	83%	7	70%	
Triplo Negativo					
Não	37	90%	61	79%	p< 0,001
Sim	15	63%	16	59%	
Estadio TNM					
0 / I	8	95%	13	90%	p< 0,001
II	22	89%	36	78%	
III	27	60%	36	40%	
Tamanho tumor					
T1	13	93%	25	83%	p = 0,009
T2	32	83%	43	74%	
T3 / T4	8	70%	10	57%	
Tis	4	89%	7	76%	
Estadiamento ganglionar					
N0	18	93%	30	87%	P<0,001
N1	16	84%	22	74%	
N2	15	59%	22	35%	
N3	8	54%	11	27%	

Tabela 9.3 - Cálculo da probabilidade de sobreviver sem recidiva de cancro da mama aos 5 anos e 10 anos, estratificado pelo IPN e tratamento realizado

	5 anos		10 anos		
	N eventos acumulados	Probabilidade de sobreviver	N eventos acumulados	Probabilidade de sobreviver	Test log- rank
Total	57	87%	85	76%	
IPN					
≤ 3,4	7	96%	18	86%	p< 0,001
3,4 – 5,4	35	84%	47	75%	
≥ 5,4	13	55%	18	33%	
Número de gânglios estudados					
<10	13	83%	16	76%	0,854
10-20	42	88%	67	76%	
>20	2	83%	2	83%	
Cirurgia					
Conservadora	10	93%	15	87%	p= 0,003
Mastectomia	47	89%	70	72%	
Tratamento de hormonoterapia					
Não	30	80%	39	71%	p = 0,034
Sim	27	90%	46	79%	
Tipo de tratamento					
Cirurgia	4	89%	6	80%	p<0,001
Cirurgia+HT	3	95%	6	87%	
Cirurgia+RT+HT	4	94%	12	78%	
Cirurgia + RT	1	97%	2	92%	
Cirurgia+QT+HT	6	83%	7	78%	
Cirurgia+QT	5	71%	6	63%	
Cirurgia+QT+RT+HT	14	87%	21	77%	
Cirurgia + QT + RT	20	69%	25	58%	

Nas tabelas 10.1 e 10.2, observam-se os modelos multivariados de Cox testados, estatisticamente significativos e cujas variáveis também se mostraram significativas e com efeito independente na sobrevivência livre de progressão das doentes.

Apresentam risco mais elevado de recidiva (HR), em qualquer momento, comparado com as restantes doentes, as mulheres cujos tumores têm as seguintes características: tumores de triplo negativo (HR=3,040, IC95%=(1,751-5,278)); com estadio TNM II (HR=2,293, IC95%=(1,216-4,323)) e III (HR=8,942, IC95%=(4,736-16,838)); submetidas a mastectomia (HR=2,301, IC95%=(1,317-4,021); que não tenham realizado tratamento adjuvante com hormonoterapia (HR=1,583, IC95%=(1,032-2,429)); com tamanho maior que 2 cm - T2 (HR=1,704, IC95%=(1,040-2,791)) e T3/T4 (HR=3,280, IC95%=(1,574-6,837)); com estadiamento ganglionar, à data de diagnóstico, N2 (HR=5,868, IC95%=(3,560–9,670)) e N3 (HR=6,322, IC95%=(3,286–12,162)); e com IPN entre 3,4 e 5,4 (HR=2,226, IC95%=(1,292 – 3,835) e $\geq 5,4$ (HR=8,195 IC95%=(4,259 – 15,769).

Depois do ajuste verificou-se que apenas as seguintes variáveis mantinham uma associação estatisticamente significativa com risco de recidiva: tumores de triplo negativo, estadio TNM e estadiamento ganglionar.

Tabela 10.1 - Hazard Ratio bruto e ajustado e os respectivos intervalos de confiança a 95% para a recidiva (regressão de Cox) (I)

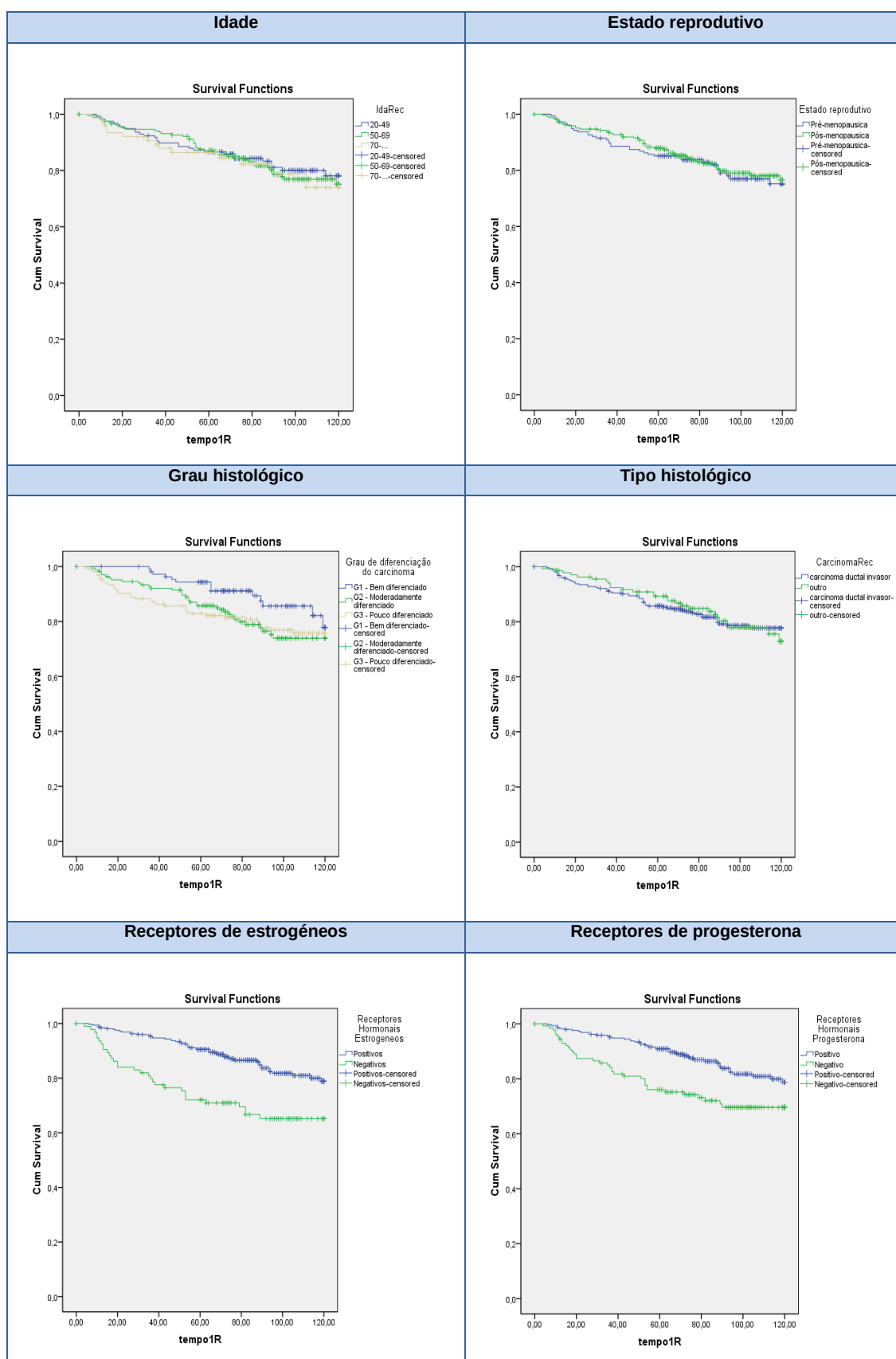
	Hazard ratio bruto	Hazard ratio ajustado
Triplo Negativo		
Não	1	1
Sim	3,040 (1,751 – 5,278)	3,390 (1,929 – 5,958)
Estadio TNM		
0 / I	1	1
II	2,293 (1,216 – 4,323)	3,004 (1,386 – 6,511)
III	8,942 (4,736 – 16,838)	3,702 (0,989 – 13,866)
Cirurgia		
Conservadora	1	
Mastectomia	2,301 (1,317 – 4,021)	
Tratamento de hormonoterapia adjuvante		
Não	1,583 (1,032 – 2,429)	
Sim	1	

Tabela 10.2 - Hazard Ratio bruto e ajustado e os respectivos intervalos de confiança a 95% para a recidiva (regressão de Cox) (II)

	Hazard ratio bruto	Hazard ratio ajustado
Tamanho tumor		
T1	1	
T2	1,704 (1,040 – 2,791)	
T3 / T4	3,280 (1,574 – 6,837)	
Tis	1,379 (0,596 – 3,189)	
Gânglios linfáticos regionais		
N0/N1	1	1
N2	5,868 (3,560 – 9,670)	4,200 (1,299 – 13,574)
N3	6,322 (3,286 – 12,162)	9,094 (1,134 – 14,784)
IPN		
≤ 3,4	1	
3,4 – 5,4	2,226 (1,292 – 3,835)	
≥ 5,4	8,195 (4,259 – 15,769)	

Na figura 14 apresentam-se as curvas de SL das doentes em função de algumas variáveis analisadas.

Figura 14. Curvas de sobrevivência livre de progressão





DISCUSSÃO

A melhor prova da eficácia dos cuidados de saúde prestados na área da Oncologia é fazer a contabilidade da estatística dos resultados explícitos na sobrevivência dos doentes. [116]

A eficiência dos cuidados será o resultado da comparação com as estatísticas emitidas pela comunidade científica.

O cancro da mama continua a ser um desafio para a Saúde Pública. É considerado cada vez mais uma doença crónica em vez de uma doença inevitavelmente fatal, sobretudo devido ao diagnóstico precoce e melhoria nos tratamentos verificados nos últimos anos, que ajudaram a prolongar a vida dos doentes. Em vários países desenvolvidos, a mortalidade por cancro da mama tem vindo a diminuir. [2,130,131-134]

A nível mundial, tem-se observado um aumento na incidência de cancro da mama, sendo que uma parte deste aumento, muito provavelmente, está relacionada com o uso crescente da mamografia através dos programas de rastreio. [135]

Neste estudo verificou-se uma tendência crescente no número de casos diagnosticados/ano, com uma variação de 6,7 e 8%, em 1996 e 1995 e de 13,2 e 13,6%, em 2004 e 2003, respectivamente.

A taxa de sobrevivência global para o cancro da mama no CHMA, nas doentes estudadas, aos 5 anos foi de 92% e aos 10 anos foi estimada em 89%. O tempo mediano de sobrevivência foi de 97 meses. Estes resultados são superiores às taxas de sobrevivência observadas na Europa (79%) e nos Estados Unidos (89% no geral e diferenciando por raça, 90,2% nas mulheres brancas e 77,5% nas mulheres negras). O país com melhor taxa de sobrevivência observada na Europa, foi a Suécia (86,8%). [2,9,116,136,137] Há um estudo de base hospitalar, realizado em Cuba, em que a taxa de sobrevivência aos 5 anos foi de 95,4%, superior à encontrada neste estudo. [137]

Em Portugal, segundo o EUROCORE-4, a taxa de sobrevivência relativa para todos os cancros nas mulheres foi de 54,9%. [138] Existem poucas publicações nacionais relacionadas com a sobrevivência associada ao cancro da mama.

A taxa de sobrevivência aos 5 anos de mulheres com cancro da mama diagnosticado entre 1990 e 1994, foi de 71,9%. Segundo o RORENO, a taxa de sobrevivência aos 5 anos, nos casos diagnosticados entre 2000 e 2001 na região Norte, foi de 83% no global e, nos Distritos de Braga e Porto, foi de 84%.

Para uma adequada interpretação das comparações de sobrevivência, para além população estudada, também devem ser considerados o nível sócio-económico, o período seleccionado para os estudos, os critérios de elegibilidade, os métodos adoptados para a análise e, também o estadio da doença e as terapêuticas efectuadas.

A exclusão das doentes com cancro da mama em estágio IV na selecção dos casos estudados, pode justificar, em parte, esta melhor taxa de sobrevivência.

A descentralização dos cuidados de oncologia, com a possibilidade de um acesso mais rápido e, por conseguinte, a hipótese de estabelecer um diagnóstico mais precoce, bem como a abordagem multidisciplinar, também podem estar na origem dos bons resultados obtidos neste estudo.

Analisando o risco de recidiva, observou-se que 17,3% das mulheres recidivaram no período estudado, sendo que a maioria das recidivas foi à distância (13,3%), com predomínio para os ossos, pulmão e/ou pleura. A recidiva loco-regional ocorreu em 3,1% das mulheres e em 0,9% houve recidiva local e à distância.

Diversos estudos demonstraram que o risco de recidiva local após o tratamento foi de 5-40% e que esta é um preditor de doença à distância. Destas mulheres, apesar dos avanços na terapêutica, 40% irão desenvolver progressão da doença e eventualmente morte. [42,45,46,125,129]

Neste coorte, a taxa de sobrevivência livre de progressão aos 5 anos foi de 87% e, aos 10 anos de 76%, o que foi ligeiramente superior ao reportado pela maioria das séries, com taxas de sobrevivência livre de progressão entre os 60 e os 70%. [127,139] A maioria das recidivas ocorreu nos primeiros 5 anos.

O tipo histológico predominante foi o ductal invasor (69,4%), achado semelhante a outros estudos realizados [18,28,29,140,141] Verificou-se que o tipo histológico do tumor não teve significância estatística na determinação das curvas de sobrevivência global ($p=0,505$) e nas curvas de sobrevivência livre de progressão ($p=0,987$).

Na determinação dos protocolos terapêuticos para o doente com cancro da mama, o conhecimento dos factores prognósticos é de fundamental importância, visto que permite a aplicação de diferentes modalidades terapêuticas, com intensidade e efectividades adequadas e individualizadas. [141,142]

Em relação aos factores prognósticos para o cancro da mama, a maioria dos resultados encontrados no presente estudo foram consistentes com a literatura. [143-146]

Nesta população, através da análise multivariada ajustada, pelo modelo de regressão de Cox, verificou-se que: a idade, o tamanho e o estadiamento ganglionar do tumor à data do diagnóstico e o tratamento adjuvante com hormonoterapia foram factores prognósticos independentes e com significância, na determinação da sobrevivência global das mulheres. Relativamente à sobrevivência livre de progressão foram: os tumores triplo negativos, estadio TNM e o estadiamento ganglionar. Estes resultados são concordantes com outros estudos.

O estadio TNM da doença à data do diagnóstico é geralmente o factor mais importante para determinar a sobrevivência dos doentes com cancro. [143] Os achados do presente estudo reafirmam a relação inversa entre a taxa de sobrevivência global e o estadio do cancro na altura do diagnóstico, tendo-se verificado haver significado estatístico ($p < 0,001$).

A taxa de sobrevivência global, aos 5 anos e 10 anos, no estadio 0 e I foi de 99%; no estágio II foi de 93% e 90%, respectivamente; e no estágio III foi de 71% e 67%, resultados ligeiramente superiores aos encontrados noutros estudos. [121,140,142,147]

Verificou-se também que a probabilidade de recidiva foi superior nos estadios mais avançados, os quais se associaram a piores sobrevivências livres de progressão, com significância estatística ($p \leq 0,001$). A probabilidade de sobreviver sem recidiva aos 5 anos para os tumores em estadio 0/I foi de 95%, diminuindo para 89% nos tumores em estadio II e para 60% nos em estágio III. Aos 10 anos essa probabilidade foi de 90% para o estágio I, 78% para o estágio II e apenas 40% para o estadio III.

A existência de um programa de rastreio bem organizado e implementado na população abrangida pelo estudo, pode justificar a presença de estadios mais precoces na altura do diagnóstico (29% das doentes apresentava estadio I e 46,7% tinham o estadio II), com consequentes melhores taxas de sobrevivência global e livre de doença, em comparação com outros estudos.

Também se verificou que a idade foi um factor de prognóstico, com valor estatístico, associado inversamente à sobrevivência global ($p \leq 0,001$), o que está de acordo com a maioria dos estudos. [18,116,140,141] Num estudo da sobrevivência do RORENO, realizado pelo IPO do Porto, também se observou uma sobrevivência global ligeiramente inferior no grupo etário com mais de 75 anos (79% aos 5 anos), contudo sem significado estatístico ($p \geq 0,05$). [116]

Com o modelo de Cox, na análise multivariada ajustada, também se corroborou a ideia do seu efeito independente na sobrevivência global, quando as outras variáveis foram controladas.

A maioria das doentes que participaram neste estudo (46,7%) tinha entre 50 e 69 anos. As melhores taxas de sobrevivência global foram associadas às idades mais jovens, sendo de 97% aos 5 anos e 95% aos 10 anos no grupo etário dos 20 aos 49 anos; e de 80% e 77% aos 5 e 10 anos, respectivamente, nas mulheres com mais de 70 anos. Não se observou relação entre a idade e a sobrevivência livre de progressão ($p=0,860$), o que contraria a maioria dos estudos. A idade das doentes tem sido descrita como um factor frequentemente associado a maior risco de recidiva e progressão da doença oncológica. [148]

O grau de diferenciação histológica não mostrou significância, como factor de risco, na avaliação das curvas de sobrevivência global ($p=0,111$) e sobrevivência livre de progressão ($p=0,165$), contrariamente ao relatado na literatura, embora existam controvérsias na mesma. [42,46]

Há dificuldades de reprodutibilidade na determinação deste factor, entre diferentes patologistas e entre diferentes serviços, devido à subjectividade de sua determinação, o que pode justificar estes dados não consensuais na literatura. [18,140,141]

Verificou-se uma tendência de pior prognóstico para os tumores grau 3, o que também está de acordo com diversos estudos, embora as taxas de sobrevivência global observadas tenham sido ligeiramente superiores. [39,41,50,51]

A taxa de sobrevivência global aos 5 e 10 anos para os tumores grau 1 foi de 96% e 95%, e para os tumores grau 3 foi de 89% e 87%, respectivamente.

Nesta coorte, o tamanho do tumor teve valor prognóstico estatístico ($p<0,001$) apenas na sobrevivência global, relacionando-se de forma inversa com a mesma. Após o ajuste com outras variáveis, na análise multivariada, verificou-se também ter um efeito independente na determinação da mesma. Este achado é unânime com os resultados da literatura, excepto no respeitante à sobrevivência livre de doença, em que os estudos mostram relação entre o tamanho do tumor e o risco de recidiva. [18,39,41,147]

A maioria das doentes (85,2%) apresentava tumores estadiados em T1 ou T2, com curvas de sobrevivência global aos 5 e 10 anos de 96% para os T1; 89% e 86%, respectivamente, para os T2; e 71 % e 60% para os T3.

Carter et al, observaram que à medida que o tamanho do tumor aumenta de menos de 2 cm para 5 cm ou mais, a sobrevivência global, em cinco anos, diminui de 96,3% para 82,2% para os casos sem metastização ganglionar. [14]

Os doentes com metastização ganglionar à data de diagnóstico apresentam piores prognósticos, sendo que o número de gânglios metastizados é importante na

determinação da sobrevivência. A sobrevivência está inversamente relacionada com o número de gânglios metastizados. [41,43,45,48,149]

Relativamente ao estadiamento ganglionar, a maioria das mulheres não apresentavam gânglios metastizados na altura do diagnóstico (64,7% eram N0), podendo isto ser justificado pela detecção mais precoce do tumor, implementada pelas medidas de rastreio.

Tal como esperado, observou-se que o estadiamento ganglionar foi um factor de prognóstico independente, com significância e relação inversa, nas taxas de sobrevivência global e livre de progressão ($p \leq 0,001$).

Para as doentes com gânglios sem metástases (N0) observaram-se taxas de sobrevivência global de 96% aos 5 e 10 anos e nas com envolvimento ganglionar mais marcado (N3) estas foram de 62% e 54%, respectivamente.

Após a aplicação do modelo de Cox e ajuste, verificou-se que o risco de progressão para a morte, nos doentes com N2 foi de 3,7 vezes superior, (IC 95% de 1,65-8,51), relativamente aos doentes N0 e para os N3 foi cerca de 7 vezes superior (IC 95% 3,049-16,30).

Também se verificou que as doentes com metastização ganglionar à data do diagnóstico apresentaram uma probabilidade de recidiva superior, que variou de quatro (para os N2) a nove vezes (para os N3), em relação aos doentes com tumores N0 (HR 4,2 com IC 95% de 1,299-13,574 nos N2; HR 9,09 com IC 95% de 1,134-14,784 nos N3).

Segundo alguns autores, a invasão axilar à data do diagnóstico é mesmo um dos mais fortes marcadores de prognóstico, independentemente do tamanho do tumor, do tipo de recidiva ou do tempo decorrido até à recidiva, pelo que especulam que o envolvimento ganglionar não é um mero evento decorrente da progressão do tumor, mas sim um marcador biológico de agressividade. [148]

O número de gânglios retirados na cirurgia mostrou não ter influência estatística na sobrevivência global ($p=0,135$) ou na sobrevivência livre de progressão ($p=0,854$). Não existe consenso na literatura quanto a este factor prognóstico.

O IPN, o qual, por ser calculado com base em 3 variáveis com valor prognóstico no cancro da mama, também mostrou associação significativa ($p < 0,001$) a piores taxas de sobrevivência global e a maior risco de recidiva, tal como esperado. Este índice tem sido aplicado em inúmeras séries e tem demonstrado alta reprodutibilidade e confirmado o seu valor prognóstico. [96,97]

Cerca de 93,1% das doentes apresentavam, na altura do diagnóstico, IPN $< 5,4$. Obtiveram-se boas taxas de sobrevivência global, aos 5 e 10 anos, nas doentes com IPN

$\leq 3,4$ (98% e 97%, respectivamente). Nas doentes com IPN $\geq 5,4$, as taxas de sobrevivência global foram de 69% aos 5 anos e de 65% aos 10 anos.

Em relação ao risco de recidiva, as doentes com IPN entre 3,4 e 5,4 e $\geq 5,4$ apresentaram maior risco de recidiva em comparação com as restantes doentes (se IPN 3,4-5,4 - HR=2,226, IC 95% 1,292-3,835; se IPN $\geq 5,4$ - HR=8,195, IC 95% 4,259-15,769, respectivamente).

Os receptores hormonais (RE e RP) são considerados importantes indicadores de prognóstico e a positividade para os mesmos está associada a melhores taxas de sobrevivência global e livre de progressão. O valor prognóstico dos receptores hormonais é maior nas mulheres pós-menopausa. [46,57]

Doentes com negatividade para ambos os receptores têm pior prognóstico do que aquelas com negatividade para apenas um deles.

Também neste estudo, a positividade dos receptores hormonais teve valor prognóstico, encontrando-se uma associação significativa entre a positividade dos mesmos e melhores taxas de sobrevivência global e livre de progressão ($p < 0,001$ para os RE e $p = 0,002$ para os RP). Aos 5 e 10 anos observaram-se taxas de sobrevivência global superiores a 90%, quando os RE e RP foram positivos, e estes dados são corroborados pela literatura.

Em relação aos RE verificou-se que a taxa de sobrevivência livre de doença aos 5 anos foi de 90% quando estes foram positivos e de 72% quando eram negativos; aos 10 anos estas foram de 80% e 64%, respectivamente. A associação entre o risco de recidiva e a negatividade dos receptores hormonais está bem descrita na literatura.

Apesar de na literatura estar descrito que os tumores que sobre-expressam o HER2 estão associados a um pior prognóstico [18,64,141,150], neste estudo verificou-se não haver associação significativa entre a positividade do HER2 e a sobrevivência global ($p = 0,523$) ou a sobrevivência livre de progressão ($p = 0,729$). Também Silva et al., num estudo realizado com 61 doentes com cancro da mama não metastático, diagnosticado em Goiás, não encontrou associação significativa entre o HER2 e a sobrevivência das doentes. [151]

Na literatura a sobre-expressão do HER2 ocorre em cerca de 15 a 25% dos cancros da mama e em algumas séries até um terço dos casos [63,152,153], diferindo dos dados encontrados (apenas 9,9% dos casos eram HER2 positivos). Isto pode também justificar as taxas de sobrevivência encontradas.

É largamente conhecida a correlação dos carcinomas de triplo negativos com a baixa diferenciação tumoral, alta taxa de proliferação celular e outras características desfavoráveis ao prognóstico das doentes com cancro da mama. [141]

Estes tumores, que são caracterizados pela negatividade para os receptores hormonais e HER2, representam cerca de 2 a 18% dos carcinomas invasivos da mama, e apresentam elevada agressividade e menor taxa de resposta aos tratamentos tradicionais, sem alvo molecular específico, representando por isso uma área de interesse cada vez maior, pois a caracterização do seu perfil molecular poderá conduzir à aplicação de terapias dirigidas. [64] Em algumas séries, este tipo de tumor representa 20 a 30% de todos os carcinomas da mama. [154,155]

Em diversos estudos, estão associados a pior prognóstico e a piores taxas de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, associando-se a um maior risco de recidiva tumoral, quer loco-regional, quer à distância.

Nesta série de doentes, os carcinomas de triplo negativo, constituíram 10% do total de doentes, o que está de acordo com a literatura, e observou-se que os mesmos apresentaram influência negativa na taxa de sobrevivência global e na taxa de sobrevivência livre de progressão, com significância estatística ($p < 0,001$).

As taxas de sobrevivência global aos 5 e 10 anos foram de 78% e 74%, respectivamente e verificou-se que 37% e 41% das doentes, aos 5 e 10 anos respectivamente, apresentaram recidiva tumoral. Estes achados vão de encontro com o publicado noutras séries, em que se confirma o comportamento biológico mais agressivo destes tumores e a elevada taxa de progressão da doença. [108]

Tal como descrito noutros estudos, os carcinomas de triplo negativos apresentaram graus histológicos mais elevados (68,3% são G3) e 43,9% apresentavam invasão ganglionar à data do diagnóstico. Neste grupo 56,1% das mulheres eram pós-menopausadas.

O estado reprodutivo (pré-menopausa / pós-menopausa) também mostrou diferença significativa ($p = 0,056$) na sobrevivência global, mas não na sobrevivência livre de progressão ($p = 0,713$). As mulheres na fase pós-menopausa (que corresponderam a 60,2% do total) mostraram piores taxas de sobrevivência global, sendo estas de 90% aos 5 anos e 87% aos 10 anos.

Diversos estudos têm apontado para uma sobrevivência semelhante entre os doentes submetidos a mastectomia e cirurgia conservadora. [139] Outros estudos, mais recentes, parecem demonstrar alguma vantagem na cirurgia conservadora associada a radioterapia. [128]

Nesta série, verifica-se que a mastectomia foi o tipo de cirurgia predominante, tendo sido realizada em 67,4% das doentes.

Observa-se vantagem da cirurgia conservadora no tempo de sobrevivência global, com significado estatístico. O tempo de sobrevivência global aos 5 anos foi de 97% para a cirurgia conservadora e de 89% para a mastectomia, e aos 10 anos foi de 97% e 86%, respectivamente.

A mastectomia também aparece associada a uma maior probabilidade de recidiva ($HR=2,301$ IC 95% 1,317-4,021), sendo esta de 11% aos 5 anos e de 28% aos 10 anos comparada com 7% e 13%, respectivamente aos 5 e 10 anos, na cirurgia conservadora.

Estes dados poderão ser explicados, não por diferenças biológicas ou no tratamento dos doentes, mas pela associação entre a realização de mastectomia a um grupo de doentes com tumores com pior prognóstico (tamanho, invasão ganglionar, grau histológico, estadio TNM e IPN). [128] Uma vez ajustado para estes factores, o benefício da cirurgia conservadora desaparece, sendo que a recidiva é semelhante nos dois tipos de cirurgia.

Em relação ao tipo de tratamento recebido, nesta coorte, observa-se que este esteve associado, com significado estatístico, ao tempo de sobrevivência global ($p=0,001$) e sobrevivência livre de progressão ($p<0,001$).

Os doentes tratados apenas com cirurgia obtiveram taxas de sobrevivência global, aos 5 e 10 anos de 92%, versus os tratados com cirurgia e radioterapia, cuja taxa de sobrevivência foi de 100%, aos 5 e aos 10 anos.

Em relação à sobrevivência livre de progressão observou-se também menor probabilidade de recidiva nas tratadas com cirurgia e radioterapia versus apenas cirurgia, com taxas de sobrevivência livre de progressão aos 5 e 10 anos de 89% e 80% para os tratados com cirurgia, e de 97% e 92% nos tratados com cirurgia e radioterapia.

Também nas doentes submetidas a cirurgia e com tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia, observaram-se melhores taxas de sobrevivência global e livre de progressão. Nas doentes em que associaram hormonoterapia ao tratamento adjuvante verificou-se melhores taxas de sobrevivência (SG aos 5 e 10 anos de 95% e 90% nos casos em que se associou a hormonoterapia versus 90% e 76% nos que não fizeram; SL aos 5 e 10 anos de 87% e 77% nas que fizeram hormonoterapia versus 69% e 58% nas que não fizeram). Estes dados estão de acordo com o relatado na literatura, em que está descrito pior sobrevivência nos tumores com receptores hormonais negativos, logo sem indicação para o tratamento adjuvante com hormonoterapia.

A localização topográfica mais frequente foi a mama esquerda (51,4%) e o quadrante supero-externo da mama (51,8%), tendo-se verificado não haver associação estatística destas variáveis com a sobrevivência, nem com o risco de recidiva.

Observa-se que os tumores localizados no QSE da mama obtiveram menores taxas de sobrevivência livre de progressão (89% aos 5 anos e 85% aos 10 anos) relativamente às outras localizações ($p=0,072$).

Não foram analisadas as outras variáveis (idade da menarca, nº de gestações, nº de abortos, nº de partos, idade do primeiro parto, história de amamentação) devido à presença de dados incompletos sobre as mesmas nos processos clínicos. Este facto realça a necessidade de rigor no registo da informação clínica e a existência de protocolos de preenchimento definidos para o efeito.



CONCLUSÃO

Continuando o cancro da mama a ser um importante problema de saúde pública, a problemática da sua abordagem continua a ter todo o interesse.

Melhor informação e conhecimento sobre factores de risco e um correcto investimento na prevenção, primária ou secundária, podem levar ao diagnóstico mais rápido da doença e ao consequente melhor prognóstico e sobrevivência para as mulheres afectadas.

Os estudos de sobrevivência nos doentes oncológicos continuam a ser a melhor forma de avaliar a qualidade e eficiência dos cuidados de saúde prestados. Têm como base a melhoria da prestação destes cuidados, e permitem a implementação de normas de actuação mais individualizadas a cada patologia e a cada população, e mesmo a cada Instituição de Saúde, sempre sob a orientação do “estado da arte” vigente.

A taxa de sobrevivência global para o cancro da mama no CHMA, nas doentes estudadas, aos 5 anos foi de 92% e aos 10 anos foi estimada em 89%. O tempo mediano de sobrevivência foi de 97 meses.

A taxa de sobrevivência livre de progressão aos 5 anos foi de 87% e aos 10 anos de 76%.

A taxa de sobrevivência global, encontrada nesta população, foi superior à registada na maioria dos estudos publicados, mas os critérios de inclusão dos doentes não foram os mesmos, o que provoca algum viés na comparação dos resultados obtidos. Na presente série foram excluídas as pacientes com cancro da mama em estadio IV à data de diagnóstico, o que pode contribuir à partida para a melhor taxa de sobrevivência observada.

A partir dos dados analisados, podemos concluir que os factores de prognóstico positivo, com significância na sobrevivência global, aos 5 e aos 10 anos, para o cancro da mama na população de estudo foram: a idade mais jovem ($p < 0,001$), pré-menopausa ($p = 0,05$), receptores hormonais positivos ($p < 0,001$), tamanho do tumor ≤ 2 cm ($p < 0,001$), ausência de comprometimento ganglionar (N0) ($p < 0,001$), estadios iniciais da doença (0 e I) ($p < 0,001$), IPN $\leq 3,4$ ($p < 0,001$) e tumores de não triplo negativo ($p < 0,001$).

Relativamente à sobrevivência livre de progressão, verificou-se serem factores de prognóstico positivos, com significância: receptores hormonais positivos ($p < 0,001$), tumores de não triplo negativo ($p < 0,001$), estadio TNM mais precoce ($p < 0,001$), ausência de comprometimento ganglionar (N0) ($p < 0,001$), IPN $\leq 3,4$ ($p < 0,001$) e cirurgia conservadora ($p = 0,003$).

Na análise multivariada, a idade, o tamanho e o estadiamento ganglionar demonstraram efeito prognóstico independente na sobrevivência global. Relativamente à sobrevivência livre de progressão, apenas os carcinomas de triplo negativo, o estadio TNM e o estadiamento ganglionar demonstraram associação estatisticamente significativa.

Estes dados, permitem-nos concluir que os factores clínicos clássicos e os determinantes biológicos habitualmente associados com o prognóstico das doentes com cancro da mama, mantêm a sua expressão neste grupo de doentes.

Uma vez que estes resultados apresentam concordância com a literatura e as taxas de sobrevivência obtidas não foram inferiores às relatadas noutras séries, sendo mesmo ligeiramente superiores, reforça-nos a ideia que o doente poderá ser tratado, com a mesma garantia de qualidade, num hospital menos diferenciado, desde que a abordagem do mesmo se mantenha multidisciplinar e esta seja sempre de acordo com o estado da arte vigente.

A possibilidade de o doente estar mais perto da sua área de residência é uma mais-valia para o mesmo, com melhoria da sua qualidade de vida e proximidade com os familiares.

Os programas educativos e de detecção precoce devem ser implementados e aplicados de forma a prevenir os estadios mais avançados à data de diagnóstico, aspecto este importante no prognóstico e sobrevivência, tal como demonstrado.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paulinelli RR, Júnior RF, Curado MP, Sousa AA, (2003). A situação do câncer de mama em Goiás, no Brasil e no mundo: tendências atuais para a incidência e a mortalidade. Rev Bras Saúde Materno Infant.; 3 (1):17-24.
2. Breast Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>. Acesso em: Junho de 2010.
3. Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, Tretarre B, Arveaux P, Lesech J, et al, (2001). Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. Breast Cancer Res Treat; 70 (2):137-43.
4. American Cancer Society. Cancer reference information. 2005. Disponível em: <http://www.cancer.org>. Acesso em: Maio de 2010.
5. Sasco AJ, (2003). Breast cancer and environment. Horm Res; 60 Suppl 3:50.
6. Bastos J, Barros H, and Lunet N, (2007). Breast cancer mortality trend in Portugal (1955-2002). Acta Med Port; 20(2):139-44.
7. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Yongping Hao, Jiaquan Xu, Taylor Murray and Michael J. Thu, (2008). Cancer Statistics. CA Cancer J Clin, 2008; 58:71-96. Disponível em: <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content>. Acesso em: Junho de 2010.
8. Dey S, A.S. Soliman, and S.D. Merajver, (2009). Xenoestrogens may be the cause of high and increasing rates of hormone receptor positive breast cancer in the world. Med Hypotheses; 72 (6): p.652-6.
9. Surveillance Epidemiology and End Results. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Acesso em Maio de 2010.
10. Soerjomataram, I., et al, (2008) Na overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res Treat; 107 (3): 309-330.
11. Boyle P, and J Ferlay, (2005). Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol;16 (3): p.481-8.

12. Fentiman IS, (2001). Fixed and modifiable risk factors for breast cancer. *IJCP*; 55 (8): 527-30.
13. Henderson B, Feigelson H, (1997). Epidemiology and screening. In: Bonadonna GH, GN; Gianni, AM, editor. *Textbook of Breast Cancer: a clinical guide to therapy*. London: Martin Dunitz; p.349.
14. Carter LC et al, (1989). Relation of Tumor Size, Lymphonode Status and Survival in 24.740 Breast Cancer Cases. *Cancer*; 63 (1):181-87.
15. Paajanen H, Kyhala L, Varjo R, Rantala S, (2006). Effect of screening mammography on the surgery of breast cancer in Finland: A population-based analysis during the years 1985-2004. *Am surg.*; 72(2): 167-71.
16. Fitzgibbons P.L., Page D.L., Weaver D., Thor A.D., Allred D.C., Clark G.M., et al., (2000). Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*; 124(7): 966-78.
17. Hammond M.E., Fitzgibbons PL, Compton CC, Grignon DJ, Page DL, Fielding LP, et al, (2000). College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors-which how and so what? Summary document and recommendations for implementation. Cancer Committee and Conference Participants. *Arch Pathol Lab Med*; 124(7): 958-65.
18. Eisenberg A, (2004). 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). Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz.
19. Carter C, Allen C, Henson D, (1989). Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*; 63:181-7.
20. Clark G, (2002). Factores prognósticos e preditivos. In: Harris J, editor. *Doenças da mama*, 2 ed: Lippincott; 587-620.
21. Gerra I, Algorta J, Diaz de Otazu R, Pelayo A, Farinã J (2003). Immunohistochemical prognostic index for breast câncer in young women. *J Clin Pathol: Mol Pathol*; 56:323-7.

22. Hlupic L, Jakic-Razumovic J, Bozikov J, Coric M, Belev B, Vrbanec D (2004). Prognostic value of different factors in breast carcinoma. *Tumori*; 90:112-9.
23. Parikh, R., et al, (2008). Prognostic Value of Triple-Negative Phenotype at the Time of Locally Recurrent, Conservatively Treated Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*; p.8.
24. Elston, C. W. and I.O. Ellis, (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*; 19(5): 403-10.
25. Tabar L et al, (1999). Primary and adjuvant therapy, prognostic factors and survival in 1053 breast cancers diagnosed in a trial of mammography screening. *J Clin Oncol*; 29(12): p. 608-16.
26. Pinder S.E et al, (1998). The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer*; 83 (8): p. 1529-39.
27. 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. *J Clin Oncol*; 10: 1239-51.
28. Eisenberg A.L.A., Koifman S., (2000). Fatores prognósticos do câncer de mama. *Revista Brasileira de Mastologia*; 10, 75-87.
29. 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, p. 197.
30. 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 Clinicas de Porto Alegre. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetícia*; 16, 220-25.

31. Bonnier P, Romain S, Charpin C, Legeune C, Tubiana N, Martin P, et al, (1995). Age as prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer*; 62(2): 138-44.
32. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M., (2000). Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ*; 320(7233): 474-8.
33. Pierga JY, Girre V, Laurence V, Asselain B, Dieras V, Jouve M, et al, (2004). Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast*; 13(5): 369-75.
34. Rodrigues J, (2001). Fatores prognósticos do câncer de mama em mulheres na pré e pós-menopausa. *Rev Bras Mastol*; 11: 9-16.
35. Kroman N, Melbey M, Mouridsen H, (2002). Prognostic influence of age at diagnosis in premenopausal breast cancer patients. *Scand J Surg*; 91: 305-8.
36. Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B, 1986. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*; 315(9): 559-63.
37. Goldhirsch A, Gelber R, Yothers G, Gray RG, Bryant J, Gelber S, et al, (2001). Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*; 30: 44-51.
38. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, Jensen MB, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, et al, (2004). Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Obstet Gynecol Surv*; 59(5): 348-9.
39. Soerjomataram, I., et al, (2008). An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 107 (3): 309-330.
40. Kroman, N., et al, (2000). Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ*; 320(7233): 474-8.

41. Arriagada, R., et al, (2006). Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer*; 106(4): 743-50.
42. Whelan, T., et al, (1999). Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 43 (1): 25-38.
43. Weiss, R. B., et al, (2003). Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*; 21(9): 1825-35.
44. Yeatman, T. J. et al. Estadiamento do cancer de mama. In: A mama tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas. São Paulo. Manole LTDA. p. 377-99.
45. Schmoor, C., et al, (2000). Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol*; 18 (8): 1696-708.
46. Carreño, G. et al, (2007). Local recurrence after mastectomy for breast cancer: analysis of clinicopathological, biological and prognostic characteristics. *Breast Cancer Res Treat*; 102 (1): 61-73.
47. Mansour, E. G., Ravdin, P.M, Dressler, L., (1994). Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer*; 74: 381-400.
48. D'Eredita, G., et al, (2001). Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer*; 37(5): 591-6.
49. Elston, C. W. and I.O. Ellis, (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*; 19(5): 403-10.

50. Tabar, L., et al, (1999). Primary and adjuvant therapy, prognostic factors and survival in 1053 breast cancers diagnosed in a trial of mammography screening. *Jpn J Clin Oncol*; 29(12): 608-16.
51. Pinder, S.E., et al, (1998). The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer*; 83 (8): 1529-39.
52. Goldhirsch, A., et al, (2005). Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol*; 16(10): 1569-83.
53. Schoppmann, S.F., et al, (2004). Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Sur*; 240 (2): 306-12.
54. Colleoni M., Rotmensz M., Maisonneuve P., Sonsogni A., Pruneri G., Casadio C. et al, (2007). Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol*; 18: 1632-40.
55. Bhargava R., Dabbs D.J., (2007). Use of Immunohistochemistry in diagnosis of breast epithelial lesions. *Adv Anat Pathol.*; 14: 93-107.
56. Marinho V.F.Z., Metze K., Sanches F.S.F., Rocha G.F.S., Gobbi H., (2008). Marcadores moleculares em câncer de mama preditivos de metástases axilares. *Rev Assoc Med Bras*; 54(3): 203-7.
57. Haffty, B., et al. (2004). Molecular markers for prognosis after isolated postmastectomy chest wall recurrence. *Cancer*; 100(2): 252-263.
58. Chen XS, Ma CD, Wu JY, Yang WT, Lu HF, Wu J, Lu JS, Shao ZM, Shen ZZ, Shen KW (2010). Molecular subtype approximated by quantitative estrogen receptor, progesterone receptor and Her2 can predict the prognosis of breast cancer. *Tumori*; 96(1):103-10.
59. Eisenberg A (2001). Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão da literatura). *Ver Bras Cancerologia*; 47 (4):377-88.

60. Rodrigues J (2001). Fatores prognósticos do câncer de mama em mulheres na pré e pós-menopausa. *Rev Bras Mastol*; 11:9-16.
61. De Potter C.R., Schelfhout A.M.,(1995). The neu-protein and breast cancer. *Virchows Archive*, 426: 107-115.
62. Bacchi C.E., (2001). HER/neu (C-erbB-2) e câncer de mama. *Revista Brasileira de Mastologia*; 11: 143-150.
63. Milanezi F., Carvalho S., and Schmitt F.C., (2008). EGFR/HER2 in breast cancer: a biological approach for molecular diagnosis and therapy. *Expert Rev Mol Diagn*; 8(4): 417-434.
64. Silva F., et al, (2008). Basal-like carcinoma of the breast. *Acta Médica Portuguesa*; 21(4): 373-8.
65. Gobbi H., Rocha R.M., Nunes C.B., (2008). Predictive factors of breast cancer evaluated by immunohistochemistry. *J ras Patol Med Lab*; 44(2):131-140.
66. Romond E.H., et al., (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*; 353 (16): 1673-84.
67. Parkes HC., Lillycrop K., Howell A., Craig R.K., (1990). C-erb B2 mRNA expression in human breast tumors: comparison with c-erb B2 DNA amplification and correlation with prognosis. *Br J Cancer*; 61: 39-45.
68. Tandon A.K., Clark G.M., Chamness G.C., Ullrich A., McGuire W.L., (1989). Her-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol*; 7: 1120-8.
69. Knopp A.S., Bentzen S.M., Nielsen M.M, Rasmussen B.B., Rose C., (2001). Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*; 19(14): 3376-84.
70. Nagai M.A., (1995). Alterações genéticas em câncer de mama. *Revista Brasileira de Mastologia*; 5: 31-41.

71. Barbareschi M., (1996). Prognostic value of the immunohistochemical expression of p53 in breast carcinoma. A review of the literature involving over 9000 patients. *Applied Immunohistochemistry*; 4: 106-116.
72. Pascalicchio J.C., Fristachi C.E., Baracati F.F., (2001). Câncer de mama: fatores de risco, prognósticos e preditivos. *Ver Bras Mastol*; 11(2): 71-84.
73. Shao Z.M., Wu J., Shen Z.Z., Nguyen M. (2001). P53 mutation in plasma DNA and its prognostic value in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*; 7: 2222-7.
74. Elledge R.M., Allred D.C., (1994). The p53 tumor suppressor gene in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*; 32: 39-47.
75. Ozbun M.A., Butel J.S., (1995). Tumor supressor p53 mutations and breast cancer: a critical analysis. *Advances in Cancer Research*; 66: 71-141.
76. Simão T.A., Ribeiro F.S., Amorim L.M., et al., (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.
77. Colozza M., et al., (2005). Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann Oncol*; 16(11): 1723-39.
78. Weidner N., D.H. Moore, and Vartanian, (1994). Correlation of Ki67 antigen expression with mitotic figure index and tumor grade in breast carcinomas using the novel "paraffin"-reactive MIB1 antibody. *Hum Pathol*; 25(4): 337-42.
79. Veronese S.M., C. Maisano, and J. Scibilia., (1995). Comparative prognostic value of Ki-67 and MIB-1 proliferation indices in breast cancer. *Anticancer Res*; 15(6B): 2717-22.
80. Sahin A.A., et al., (1991). Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis. *Cancer*; 68(3): 549-57.
81. Veronese S.M., et al., (1993). Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer*; 71(12): 3926-31.

82. Viale G., et al., (2008). Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol*; 26(34): 5569-75.
83. Mirza A.N., et al., (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. *Ann Surg*; 235(1): 10-26.
84. Trihia H. et al., (2003). Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors – a surrogate marker? *Cancer*; 97(5): 1321-31.
85. Goodson w.h., et al., (2000). The prognostic value of proliferation indices: a study with in vivo bromodeoxyuridine and Ki-67. *Breast Cancer Res Treat*; 59(2): 113-23.
86. Locker A.P., et al, (1992). Ki67 immunoreactivity in breast carcinoma: relationships to prognostic variables and short term survival. *Eur J Surg Oncol*; 18(3): 224-9.
87. Clahsen P.C., et al, (1999). The utility of mitotic index, oestrogen receptor and ki-67 measurements in the creation of novel prognostic indices for node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol*; 25(4): 356-63.
88. Imamura H., et al, (1999). Prognostic significance of MIB1- determined proliferative activities in intraductal components and invasive foci associated with invasive ductal breast carcinoma. *Br J Cancer*; 79(1): 172-8.
89. Pinero-Madrone A., et al, (2008). Immunohistochemical characterisation of breast cancer: towards a new classification?. *Cir Esp*; 84(3): 138-46.
90. Raik S. et al, (2004). A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast. *N Engl J Med*; 351(27): 2817-26.
91. Schmitt F.C., Ponsa C.V., (2000). Fatores preditivos en la terapia del carcinoma de mama. *Revista de Senologia y Patologia Mamaria*; 13: 31-38.

92. Haybittle J.L., Blamey R.W., Elston C.W., Johnson J., Doyle P.J., Campbell F.C., et al., (1982). A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*; 45: 361-6.
93. Todd J.H., Dowle C., Williams M.R., Elston C.W., Ellis I.O., Hinton C.P., et al., (1987). Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*; 56: 489-92.
94. Rostgaard K., Mouridsen H.T., Vaeth M., Holst H., Olesen K.P., Lynge E., (2001). A modified Nottingham prognostic index for breast cancer patients diagnosed in Denmark 1978-1994. *Acta Oncol*; 40(7): 838-43.
95. Sundquist M., Thorstenson S., Brudin L., Nordenskjold B., (1999). Applying the Nottingham prognostic index to the Swedish breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 53(1): 1-8.
96. Galea M.H., Blamey R.W., Elston C.E., Ellis I.O., (1992). The nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 22: 207-2.
97. Carvalho F, Pincerato K. (2003). Diagnóstico anatomopatológico como base para a escolha terapêutica: critérios histológicos e fatores prognósticos. In: Pinotti JÁ, editor. *Câncer de mama inicial*. São Paulo: Fundação BYK; p.160.
98. Duffy M.J., Duggan C., Keane R., Hill A.D.K., McDermott E., Crown J. et al., (2004). High Preoperative CA 15-3 Concentrations Predict Adverse Outcome in Node-Negative and Node Positive Breast Cancer: Study of 600 Patients with Histologically Breast Cancer. *Clin Chem*; 50(3): 559-63.
99. Parton M., Dowsett M., Smith I., (2001). Studies of apoptosis in breast cancer. *Br Med J*; 322: 1528-32.
100. Turner B.C., Krajewska M., Takayama S., Gumbs A.A., Carter D., Rebbeck TR et al., (2001). BAG-1: a novel biomarker predicting long-term survival in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*; 19(4): 992-1000.
101. Harbeck N., Alt U., Berger U., Kruger A., Thomssen C., Janicke F. et al., (2001). Prognostic impact of proteolytic factors (urokinase-type plasminogen activator,

plasminogen activator inhibitor 1, and cathepsins B, D and L) in primary breast cancer reflects effects of adjuvant systemic therapy. *Clin Cancer Res*; 7: 2757-64.

102. Harbeck N., Kates R.E., Schmitt M. (1999). Clinical Relevance of Invasion Factors Urokinase-Type Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 for Individualized Therapy Decisions in Primary Breast Cancer Is Greatest When used in Combination. *J Clin Oncol*; 17(10): 3058-63.

103. Domagala W., Lasota J., Dukowicz A., Markiewski M., Striker G., Weber K., et al., (1990). Vimentin expression appears to be associated with poor prognosis in node-negative ductal NO breast carcinomas. *Am J Pathol*; 137(6): 1299-304.

104. Oka H., Shiozaki H., Kobayashi K., Inoue M., Tahara H., Kobayashi T. et al., (1993). Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res*; 53: 1696-1701.

105. Nagi C., Guttman M., Jaffer S., Qiao R., keren R., Triana A. et al., (2005). N Cadherin expression in breast cancer: correlation with an aggressive histologic variant – invasive micropapillary carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*; 94: 225-35.

106. Zutter M.M., Mazoujian G., Santoro S.A., (1990). Decreased expression of integrin adhesive protein receptors in adenocarcinoma of the breast. *Am J Pathol*; 137(4): 863-70.

107. Gui G.P.H., Wells C.A., Browne P.D., Yeomans P., Jordan S., Puddefoot J.R., et al., (1995). Integrin expression in primary breast cancer and its relation to axillary nodal status. *Surgery*; 117(1): 102-8.

108. Sorlie T., et al., (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*; 98(19): 10869-74.

109. Perou C.M., et al., (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*; 406(6797): 747-52.

110. Sorlie T., (2004). Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *European Journal of Cancer*; 40(18): 2667-2675.

111. Lauss M., et al., (2008). Consensus genes of the literature to predict breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat*; 110(2): 235-44.
112. Haffty B.G, et al, (2006). Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*; 24(36): 5652-7.
113. Rouzier R., et al., (2005). Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*; 11(16): 5678-85.
114. Brenner H, Francisci S, De Angelis R et al, (2009). Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. *Eur J Cancer*; 45:1028-1041.
115. ROR-Sul. Top 10, (2008). Os 10 tumores mais frequentes na população portuguesa adulta na região sul de Portugal, no período 2000/01. ROR-Sul ed. Lisboa: 35-144.
116. RORENO (2009). Análise da sobrevivência – Principais cancros da região Norte 2000/2001, IPO Porto: 35-38.
117. Pal SK, Lau SK, Kruper L, Nwoye U, Garberoglio C, Gupta RK, Paz B, Vora L, Guzman, E, Artinyan A, Somlo G (2010). Papillary carcinoma of the breast: an overview, *Breast Cancer Res Treat*.
118. Chia KS, Du WB, Sankaranarayanan R, Sankila R, Wang H, Lee J, Seow A, Lee HP, (2004). Do younger female breast cancer patients have a poorer prognosis? Results from a population-based survival analysis. *Int J Cancer*; 108 (5): 761-5.
119. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ & Thun MJ, (2004). Cancer statistics, 2004. *CA Cancer Journal for Clinicians*; 54:8-29.
120. Pereira, Waltair Maria Martins (2001); Mortalidade e sobrevida por câncer de mama, no estado do Pará. Tese de Mestrado. Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública.
121. Fremgen et al (1999). Clinical highlights from the national cancer database. *J Clin*; 49:145-58.

122. Fisher, B., et al., (2002). Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast. *N Engl J Med*; 347 (16): 1233-41.
123. Saurel CA, Patel TA, Perez EA (2010); Changes to adjuvant systemic therapy in breast cancer: a decade in review. *Clin Breast Cancer*;10 (3):196-208.
124. Reintgen C, Reintgen D, Solin LJ (2010), Advances in local-regional treatment for patients with early-stage breast cancer: a review of the field. *Clin Breast Cancer*;10(3):180-7.
125. Veronesi, U., et al., (1995). Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Nat Cancer Inst*; 87(1): 19-27.
126. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. *Lancet*, 2000. 355 (9217): 1757-70.
127. Vandersangen, M., et al., (2006). The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*; 32 (1): 34-38.
128. Fodor, J. et al., (2008). Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*; 17 (3): 302-8.
129. Céfaro, G., et al., (2006). Predictors of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Breast Cancer Res Treat*; 98 (3): 329-335.
130. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005), Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*; 55: 74-108
131. Bray F, McCarron P, Parkin M. (2004). The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res*; 6(6):229-39.

132. Matti SA. (2001). Adjuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the 7th International Conference, ST. Gallen. *Oncologist*; 6(4):376-85.
133. Urbain JL (2005). Breast cancer screening, diagnostic accuracy and health care politics. *J Ass Med Canad*; 172(2):210-1.
134. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun Mj (2007). Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*; 5(1):43-66.
135. Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, et al (2006). Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin*; 56(3):168-83.
136. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, et al (2004). Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer*; 100(4):715-22.
137. Arduino Verdecchia, Mariano Santaquilani and Milena Sant (2009). Survival for cancer patients in Europe. *Ann Ist Super Sanità*; 45 (3):315-324.
138. Franco Berrino, Arduino Verdecchia, Jean Michel Lutz, Claudio Lombardo, Andrea Micheli, Riccardo Capocaccia (2009). Comparative cancer survival information in Europe. *European Journal of Cancer*; 45: 901-908.
139. Van Tienhoven G. et al (1999). Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomized trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*; 35(1):32-8.
140. Vásquez T, Krygier G, Barrios E, Cataldi S, Vásquez A, Alonso R, et al (2005). Análisis de sobrevivencia de una población con cáncer de mama y su relación con factores pronósticos: estudio de 1.311 pacientes seguidas durante 230 meses. *Rev Med Urug*; 21:107-21.
141. Abreu E, Koifman S (2002). Factores pronósticos no câncer da mama feminina. *Rev Bras Cancerol*; 48:113-31.

142. Moraes A, Zanini R, Turchiello M, Riboldi J, Medeiros L. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio Janeiro, 22(10): 2219-2228.
143. Brito C, Portela M, Vasconcellos M (2009). Sobrevida de mulheres tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública*; 43(3): 481-9.
144. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ (2005). Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol*; 16(10):1569-83.
145. Marrazzoa A, Taormina P, David M, Riili I, Casà L, Catalano F, et al (2007). Survival of breast câncer patients. Our experience. *Chir Ital*; 59(3): 313-8.
146. Tamaki Y, Miyoshi Y, Noguchi S (2002). Adjuvant hormonal therapy. *Breast Cancer*; 9(3):185-9.
147. Moreno-de-Miguel LF, Pérez-Braojo I, Sánchez-Varela I, Rodríguez-Díaz R (1998). Cirurgia conservadora más radioterapia em el câncer temprano de mama en el INOR. *Ver Cuba Oncol*; 14:143-8.
148. Wapnir I (2006). Prognosis After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Locoregional Recurrences in Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Node-Positive Adjuvant Breast and Bowel Project Node-Positive Adjuvant Breast Cancer Trials. *J Clin Oncol*; 24(13):2028-2037.
149. Broet P, et al (1999). Analyzing prognostic factors in breast cancer using a multistate model. *Breast Cancer Res Treat*; 54(1): 83-9.
150. Tutt A, Ross G (2000). Commentary: much still to learn about relations between tumour biology, prognosis, and treatment outcome in early breast cancer. *BMJ*; 320:478-9.
151. Silva DM, Saddi VA, Momotuk EG (2002). Marcadores moleculares associados ao câncer de mama não metastático. *Ver Bras Cancerol*; 48:39-48.

152. Piccart-Gebhart M.J, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al (2005). Trastuzumab after Adjuvant Chemoterapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 353(16):1659-72.
153. Fritzgibbons 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, et al (2000). Prognostic factors in breast cancer. College of American pathologists Consenssus statement 1999. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*; 124: 966-978.
154. Carey L.A et al (2006). Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*; 295(21):2492-502.
155. Umemura S. et al (2005). Estrogen receptor-negative and human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer tissue have the highest Ki-67 labeling index and EGFR expression: gene amplification does not contribute to EGFR expression. *Oncol Rep*; 14(2):337-43.



ANEXOS

ANEXO 1**Autorização da Comissão de Ética Hospitalar e da Direcção Clínica do CHMA**

Requerimento (modelo 2) n.º _____
 Despacho Final: _____

Ex.ma Senhora Directora Clínica

Nome Marta Helena do Oliveira Norais Silva
 categoria profissional Assistente, a exercer funções no serviço de Medicina Unidade Oncológica
 com o n.º de contacto telefónico 918722548, E-mail marta.nsilva@vodafone.pt, ao abrigo do disposto na Lei n.º 46/2007, de 24 de Agosto,
 na qualidade de (1) Investigadora, para efeitos do trabalho
 de investigação (2) Investigadora de Oncologia - 1.ª de 1.º ano,
 para o que junta os documentos abaixo assinalados, vem, muito respeitosamente, requerer a V. Ex.ª se digne
 autorizar o acesso aos processos clínicos constantes da lista anexa e na modalidade abaixo assinalada.

Modalidades de acesso (assinalar uma hipótese)

☐	Com anonimização dos dados (3)
☐	Com consentimento dos titulares (4)
☒	Consulta de processos clínicos (5)

Declaro, sob compromisso de honra, (a) que não tornarei públicos dados que permitam a identificação dos titulares dos processos, (b) que me disponibilizo a fornecer, prévio ao deferimento, todos os esclarecimentos solicitados pelo Responsável pelo Acesso à Informação ou pela Comissão de Ética desta Unidade de Saúde, (c) que entregarei à Comissão de Ética um exemplar do trabalho qualquer que seja o destino que lhe seja dado e (d) que apenas iniciarei a investigação após ter conhecimento formal do deferimento.

Anexos

☒	Resumo/projecto do trabalho de investigação
☒	Lista de processos clínicos
☒	Questionários/inquéritos usados
☐	Modelo(s) de consentimento informado
☐	Parecer(es) do Director do Serviço / Orientador científico

→ o projeto será entregue
 juntamente
 com o parecer
 da comissão de ética

em Bragança, 19 de Junho de 2010

O Requerente

Marta Helena do Oliveira Norais Silva (assinatura conforme BI)

C.ética

Nada a opor

9/8/10

[Assinatura]

Notas explicativas

- (1) Função que exerce na Instituição, Aluno de (indicar curso), licenciado, mestre, doutorando, ou outro.
- (2) Indicar designação do trabalho.
- (3) A utilizar quando os dados podem ser recolhidos por pesquisa informática e fornecidos sem quaisquer elementos de identificação.
- (4) A utilizar quando o investigador tem contacto directo com os titulares dos dados, implicando uma consulta prévia, por parte da Instituição, sobre se os titulares autorizam o contacto para consentir.
- (5) A utilizar em situações em que não seja possível nenhuma das outras modalidades, e cujo interesse público seja confirmado pela Comissão de Ética. Implica que os processos não podem sair do Arquivo ou da Instituição, devendo, neste caso, ser devolvidos no prazo estipulado no despacho de deferimento e/ou logo após solicitação formulada pelo Responsável pelo Acesso à Informação ou pelo Responsável do Arquivo Clínico.
- (6) Anexar listagem de processos devidamente organizada por ordem numérica e nome.
- (7) A consulta de processos ocorre em sede de arquivo e permite a cedência de um nº de processos a combinar com o requisitante, de acordo com a disponibilidade do SGDC. Quando as datas definidas para consulta não forem cumpridas, o pedido de autorização deverá ser reformulado.

Requerimento n.º _____

Despachos intercalares:

Direcção de Serviço

Direcção Clínica

Autorizando a consulta de processos para a realização de tese de mestrado, respeitadas as condições de acesso e parecer da Comissão de Ética

26/06/2018

Comissão de Ética

Responsável pelo Acesso à Informação

Verificadas todas as condições para legitimar o acesso, nomeadamente a acurácia dos dados no tratamento que os dá o ICS dos dados. Há igualmente uma importância de interesse público do estudo. Agradecido o parecer da Comissão de Ética do CHMA.

CHMA *Talita* 16.7.2018
Elizma Marques
 RL - Responsável pelo

ANEXO 2

Questionário para a colheita de informações dos processos clínicos

Instruções para o preenchimento do questionário:

A fonte de dados usada para a colheita das informações será a dos processos clínicos hospitalares dos doentes.

O processo clínico no Centro Hospitalar Médio Ave, EPE (CHMA) é único, sendo o mesmo para a consulta em ambulatório e para o internamento, estando nele os dados relativos ao diagnóstico, aos tratamentos efectuados e follow-up.

Serão pesquisados os processos clínicos das doentes atendidas no CHMA, com o diagnóstico de cancro da mama, de 1 de Janeiro de 1995 a 31 de Dezembro de 2004. Será colhida a informação relativa ao *follow-up* de 5 e 10 anos (vivo, óbito, recidiva ou sem informação), assim como os dados relativos ao tumor, antecedentes e tratamentos efectuados.

Deve sempre ser conferido o nº do processo e o nome na listagem.

A data do diagnóstico é baseada na data da histologia. Relativamente ao grau histológico, caso haja mais que um exame optar sempre pelo de pior grau. Quando a doente fez tratamento neoadjuvante antes da cirurgia, o grau histológico a aplicar deverá ser o da biópsia, se este existir.

O carcinoma medular e o carcinoma lobular, na maioria das vezes não tem grau.

Os dados relativos ao tamanho do tumor e ao número de gânglios metastizados e o total de gânglios analisados deverão ser retirados do relatório da anatomia patológica.

A todos os dados não constantes no processo clínico e desconhecidos será utilizado “99 - Sem informação”.

Não serão incluídos no estudo (eliminados): recidivas á data do início do estudo ou 2º tumor primário, doentes não tratadas no CHMA, casos sem tratamento.

A causa de óbito será a existente na certidão de óbito se esta estiver disponível ou será considerado “ 99 – Sem informação”.

O estado do doente aos 60 ou 120 meses após o diagnóstico será avaliado se está vivo ou não, se teve ou não recidiva, recorrendo aos dados do processo clínico ou dados existentes no sistema informático hospitalar (SAM – sistema de apoio ao médico ou ALERT), relativamente à última visita hospitalar. Se não existentes e se possível, será contactado telefonicamente o doente ou a família.

Data de colheita de dados: ____ / ____ / ____

Nome do investigador: _____

Observações:

I. IDENTIFICAÇÃO :**Protocolo nº:** _____**Processo nº:** _____**Unidade:** Famalicão ___ Santo Tirso ___**Nome:** _____ **Profissão:** _____**Sexo:** masculino ___ ; feminino ___**Ano de diagnóstico:** _____**Data de Nascimento:** _____ **Raça:** caucasina __ ; negra __ ; hispânica __ ; asiática __ ; outra __**Morada:** _____ **Telefone:** _____ **Naturalidade:** _____**II. ANTECEDENTES :****Menarca:** ___ anos ; **Interlúnios:** ___ dias; **Cataménios:** ___ dias ; **Menopausa:** ___ anos**Pré-menopausica:** sim ___ não ___ ; **Pós-menopausica:** sim ___ não ___**Nº filhos:** ___; **Partos:** Eutócitos: ___ Distócitos: ___ ; **Abortos:** ___ (espontâneo: sim ___ ; não ___)**Idade da primeira gravidez de termo:** ___ anos **Aleitamento materno:** sim ___ não ___**Anticoncepcionais orais:** sim ___ (___ meses / anos); não ___**Terapêutica Hormonal de substituição:** sim ___ (___ meses / anos) ; não ___**História de outros tumores:** sim ___ (qual? _____) ; não ___**Outros antecedentes pessoais:** _____**Antecedentes familiares:** neoplasia da mama: não ___ sim ___ (mãe ___ ; avó ___ ; tia ___ ; irmã ___)

neoplasia ovário / endométrio: sim ___ não ___ ; outros _____

III. DIAGNÓSTICO :**Data de diagnóstico histológico:** _____**Idade ao diagnóstico:** ___ anos**Cancro da mama diagnosticado em exame de rastreio:** sim ___ não ___**Tipo histológico do tumor:****Carcinoma lobular:** ___ (in situ ___ ; invasivo ___; invasivo com componente in situ predominante ___)**Carcinoma ductal:** ___ (in situ: ___ ; invasivo ___ ; invasivo com componente in situ predominante ___ ;
mucinoso/coloide ___ ; inflamatório ___ ; medular com infiltrado linfocítico ___)**Doença do mamilo:** ___ (doença de Paget ___ ; doença de Paget com carcinoma intraductal ___ ;

Doença de Paget com carcinoma intraductal invasor ___)

Outros: carcinoma indiferenciado ___ ; cistosarcoma filóide ___ ; angiosarcoma ___ ; linfoma 1º ___)

IV. ESTADIO INICIAL À DATA DO DIAGNÓSTICO :

Localização: mama direita ____ ; mama esquerda ____ ; bilateral ____

QSE ____ ; QSI ____ ; QIE ____ ; QSE ____ ; peri-mamilar ____ ; outra ____

pT ____ G ____ N ____ M ____

Tumor primário (pT): Tx ____ ; T0 ____ ; Tis ____ ; T1 ____ ; T2 ____ ; T3 ____ ; T4 ____

(T1a ____ T1b ____ T1c ____) (T4a ____ T4b ____ T4c ____ T4d ____)

Gânglios linfáticos regionais (pN): Nx ____ ; N0 ____ ; N1mi ____ ; N1 ____ ; N2 ____ ; N3 ____

(N1a ____ N1b ____ N1c ____) (N2a ____ N2b ____) (N3a ____ ; N3b ____ N3c ____)

Total de gânglios comprometidos / Total de gânglios examinados: ____ / ____

Metástases à distância: Mx ____ ; M0 ____ ; M1 ____

SNC ____ ; Ósseas ____ ; Hepáticas ____ ; Pulmonares ____ ; Pele ____ ; Gânglios ____ ; outra ____

Estadio 0: ____ (Tis, N0, M0 ____)

Estadio I: ____ (T1, N0, M0 ____)

Estadio II A: ____ (T0, N1, M0 ____ ; T1, N1, M0 ____ ; T2 N0 M0 ____)

Estadio II B: ____ (T2, N1, M0 ____ ; T3, N0, M0 ____)

Estadio III A: ____ (T0, N2, M0 ____ ; T1,N2,M0 ____ ; T2,N2,M0 ____ ; T3,N1,M0 ____ ; T3,N2,M0 ____)

Estadio III B: ____ (T4,N0,M0 ____ ; T4,N1,M0 ____ ; T4,N2,M0 ____)

Estadio III C: ____ (qualquer T ____ , N3,M0)

Estadio IV: ____ (qualquer T ____ , qualquer N ____ , M1)

Grau de diferenciação: Gx ____ ; G1 ____ ; G2 ____ ; G3 ____ ; Sem informação ____

Receptores Hormonais:

Estrogêneos: Não determinado ____ ; Positivos ____ ; Negativos ____ ; Desconhecido ____

Progesterona: Não determinado ____ ; Positivos ____ ; Negativos ____ ; Desconhecido ____

Cerb B2: Não determinado ____ ; Negativo ____ ; Desconhecido ____ ; Positivo ____ (1+ ____ ; 2+ ____ ; 3+ ____)

FISH: positivo ____ ; negativo ____

V. TRATAMENTO :**Tratamento:** não ___ ; sim ___**Tratamento neoadjuvante:** sim ___ ; não ___

Quimioterapia: sim ___ (Qual? _____) ; não ___

Hormonoterapia: sim ___ (Qual? _____) ; não ___

Outros tratamentos recebidos no CHMA:

Cirurgia sem hormonoterapia ___

Cirurgia + hormonoterapia ___

Cirurgia + radioterapia + hormonoterapia ___

Cirurgia + radioterapia sem hormonoterapia ___

Cirurgia + quimioterapia + hormonoterapia ___

Cirurgia + quimioterapia sem hormonoterapia ___

Cirurgia + quimioterapia + radioterapia + hormonoterapia ___

Cirurgia + quimioterapia + radioterapia sem hormonoterapia ___

Quimioterapia apenas ___

Hormonoterapia apenas ___

Radioterapia: não ___ ; sim ___ (localização _____)

Data de início: _____ ; nº de sessões: _____ ; dose _____ Gy

VI. CIRURGIA :

Sim ___ ; não ___

Data da cirurgia: _____**Cirurgião:** cirurgia ___ ; ginecologia ___**Tipo de cirurgia:**

Mastectomia simples ___ ; mastectomia radical modificada ___

Conservadora ___ (tumorectomia ___ ; quadrantectomia ___)

Gânglio sentinela: sim ___ ; não ___ ; desconhecido

Esvaziamento axilar: sim ___ (___ gânglios) ; não ___ ; desconhecido ___

VI. QUIMIOTERAPIA :

Adjuvante: ____ ; Neoadjuvante ____ ; Paliativa ____

Qual?:

Antraciclina ____ ; Data: _____ ; _____

Antraciclina + taxanos ____ ; Data _____ ; _____

Taxanos ____ ; Data _____ ; _____

CMF ____ ; Data _____ ; _____

Capecitabina ____ ; Data _____ ; _____

Vinorelbina ____ ; Data _____ ; _____

Outra ____ ; Data _____ ; _____

Quantas linhas de quimioterapia : ____

VII. HORMONOTERAPIA :

Não ____ ; Sim ____ (Adjuvante: ____ ; Neoadjuvante ____ ; Paliativa ____)

Qual?

Tamoxifeno: não ____ ; sim ____ (data inicio: _____ ; data fim _____)

Exemestano: não ____ ; sim ____ (data inicio: _____ ; data fim _____)

Anastrozol: não ____ ; sim ____ (data inicio: _____ ; data fim _____)

Letrozol: não ____ ; sim ____ (data inicio: _____ ; data fim _____)

Outra: não ____ ; sim ____ (data inicio: _____ ; data fim _____)

VIII. FOLLOW-UP :**Estado da doença ao final do último seguimento:**

Data: _____

Sem evidência de doença (remissão completa) ____

Remissão parcial ____ ; Doença estável ____ ; Doença em progressão / Recidiva ____

Óbito ____ Sem informação ____

IX. FOLLOW-UP :**Óbito:** _____

Causa de óbito associado ao cancro : sim ____ ; não ____ ; desconhecido ____

Sobrevida geral (doente vivo):

12 meses ____ ; 24 meses ____ ; 36 meses ____ ; 48 meses ____ ; 60 meses ____ ; 120 meses ____ ; desconhecido

Sobrevida livre de progressão (doente vivo e sem recidiva da doença – remissão completa):

12 meses ____ ; 24 meses ____ ; 36 meses ____ ; 48 meses ____ ; 60 meses ____ ; 120 meses ____ ; desconhecido

Data da última consulta ou vinda ao hospital: _____**Follow-up desconhecido:** ____**Recidiva da doença:** sim ____ ; não ____

Data: _____

Localização: óssea ____ ; pulmonar ____ ; hepática ____ ; cerebral ____ ; supraclavicular ____ ; mesma mama ____ ;
mama contralateral ____ ; axila homolateral ____ ; axila contra-lateral ____ ; outra _____

ANEXO 3

Estadiamento anatomo-patológico do carcinoma da mama – pTMN

Tamanho do tumor (pT)

pTx Tamanho não pode ser avaliado

pT0 Sem evidência de tumor primário

pTis Carcinoma *in situ* (ductal-CDIS, lobular-CLIS ou doença de Paget do mamilo associada a CDIS ou CLIS)

pT1 < ou = 2 cm

pT1a < ou = 0,5 cm

pT1b > 0,5 cm a 1 cm

pT1c > 1cm a 2 cm

pT2 > 2 cm a 5 cm

pT3 > 5 cm

pT4 Tumor de qualquer tamanho, com extensão directa para a parede torácica e/ou pele (ulceração ou nódulos cutâneos).

pT4a Parede torácica

pT4b Edema de pele ou ulceração ou nódulos satélites de pele

pT4c 4a e 4b

pT4d Carcinoma inflamatório

Gânglios regionais (pN)

pNx Não podem ser avaliados

pN0 Sem metástases

pN1 Micrometastases ou metástases em gânglios axilares ipsilaterais móveis (um a 3 gânglios) e/ou gânglios da cadeia mamária interna.

pN1a Micrometástases ou metástase em 1 a 3 gânglios axilares

pN1b Metástases em gânglios da cadeia mamária interna

pN1c pN1a + pN1b

pN2 Metástases em 4 a 9 gânglios axilares ou gânglios da cadeia mamária interna.

pN2a Micrometástases ou metástase em 1 a 3 gânglios axilares

pN2b Metástases em gânglios da cadeia mamária interna

pN3 Metástase em 10 ou mais gânglios linfáticos axilares; ou gânglios linfáticos infraclaviculares; ou gânglios da cadeia mamária interna ou gânglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterais.

Tamanho do tumor (pT)

pMx Presença de metástase à distância não pode ser avaliada.

pM0 Sem metástase à distância

pM1 Metástases à distância (incluindo gânglios considerados não regionais).

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIb	T4	Qualquer N	M0
Estadio IIIc	Qualquer T	N3	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

ANEXO 4.1

Variáveis obtidas dos dados colhidos e estratificações utilizadas, coorte hospitalar de cancro da mama, 1995-2004, CHMA, EPE (I)

Variáveis originais	Categorias
Idade do doente (variável contínua)	< 20 anos >=20 e < 30 >=30 e < 40 >=40 e < 50 >=50 e < 60 >=60 e < 70 >=70 e < 80 >= 80
Local de residência (variável qualitativa)	Famalicão vs Santo Tirso vs outro
Idade da menarca em anos completos (variável contínua)	<= 10 anos e > 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
Número de partos (variável contínua)	Nulípara vs >= 1 parto
Número de abortos (variável contínua)	Nenhum aborto vs >= 1 aborto
Idade do primeiro parto (variável contínua)	< 30 anos vs >= 30 anos
Amamentação (variável qualitativa)	Sim vs Não
Tipo histológico (variável qualitativa)	Carcinoma lobular <i>in situ</i> / invasor Carcinoma ductal <i>in situ</i> / invasor Mucinoso – coloide Inflamatório Medular Doença de <i>Paget</i> Outros - carcinoma indiferenciado / cistosarcoma filóide / angiosarcoma / linfoma primário.

ANEXO 4.2

Variáveis obtidas dos dados colhidos e estratificações utilizadas, coorte hospitalar de cancro da mama, 1995-2004, CHMA, EPE (II)

Variáveis originais	Categorias
Grau histológico (variável qualitativa)	Grau 1 (bem diferenciado) Grau 2 (moderadamente diferenciado) Grau 3 (pouco diferenciado) Desconhecido.
Receptor de estrogénio (variável qualitativa)	Positivo vs negativo
Receptor de progesterona (variável qualitativa)	Positivo vs negativo
c-erbB-2 (variável qualitativa)	Positivo vs negativo
Tipo de tratamento (variável qualitativa)	Cirurgia sem hormonoterapia Cirurgia + hormonoterapia Cirurgia + radioterapia + hormonoterapia Cirurgia + radioterapia sem hormonoterapia Cirurgia + quimioterapia + hormonoterapia Cirurgia + quimioterapia sem hormonoterapia Cirurgia + quimioterapia + radioterapia + hormonoterapia Cirurgia + quimioterapia + radioterapia sem hormonoterapia Quimioterapia + hormonoterapia Apenas hormonoterapia Apenas quimioterapia.
Estadio patológico	Estadio 0 Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV

ANEXO 4.3

Variáveis obtidas dos dados colhidos e estratificações utilizadas, coorte hospitalar de cancro da mama, 1995-2004, CHMA, EPE (III)

Variáveis originais	Categorias
Data do primeiro diagnóstico histológico Início de tratamento – T0 (variável contínua)	T ₀
Estadio final do seguimento (variável qualitativa)	Evento = óbito Viva aos 60 ou 120 meses Desconhecido Evento = recidiva Sem recidiva aos 60 ou 120 meses Desconhecido
Tempo de seguimento (variável contínua)	Em meses (60 e 120 meses)

