



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DO DESPORTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

RUTH HELENA PIMENTA FUJIMOTO

**CÂNCER DE MAMA NO MUNICÍPIO DE RIO BRANCO:
AVALIAÇÃO DO PERFIL E SOBREVIVÊNCIA DAS MULHERES DIAGNOSTICADAS
ENTRE 2007 E 2012**

Rio Branco-AC

2014

RUTH HELENA PIMENTA FUJIMOTO

**CÂNCER DE MAMA NO MUNICÍPIO DE RIO BRANCO:
AVALIAÇÃO DO PERFIL E SOBREVIVÊNCIA DAS MULHERES DIAGNOSTICADAS
ENTRE 2007 E 2012.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Linha de Pesquisa: Processo Saúde-Doença - Epidemiologia e Atenção à Saúde.

Orientadoras:

Dra. Ilce Ferreira da Silva

Dra. Rosalina Jorge Koifman

Rio Branco-AC

2014

© FUJIMOTO, R. H. P., 2014.

FUJIMOTO, Ruth Helena Pimenta. **Câncer de mama no município de Rio Branco: avaliação do perfil e sobrevida das mulheres diagnosticadas entre 2007 a 2012.** Rio Branco: UFAC, 2014. 117f.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC.

F961c

Fujimoto, Ruth Helena Pimenta, 1971-

Câncer de mama no município de Rio Branco: avaliação do perfil e sobrevida das mulheres diagnosticadas entre 2007 a 2012 / Ruth Helena Pimenta Fujimoto --- Rio Branco : UFAC, 2014.

117f : il. ; 30cm.

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre.

Orientadoras: Profª. Drª. Ilce Ferreira da Silva.

Profª. Drª. Rosalina Jorge Koifman.

Inclui bibliografia

1. Mama – Câncer - Diagnóstico. 2. Mama – Câncer – Rio Branco - AC. 3. Mama – Câncer - Prognóstico. 4. Mama – Câncer – Tratamento. I. Título.

CDD: 616.9944908112

CDU: 618.19-006(811.2)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

ATA DO JULGAMENTO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR RUTH HELENA PIMENTA FUJIMOTO, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE.

Aos vinte e quatro dias do mês de junho do ano de dois mil e catorze, às 10h05min, no Bloco de Pós-Graduação da UFAC, reuniu-se a Comissão Julgadora indicada pelo Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva desta Universidade para julgamento da Defesa da Dissertação de Mestrado, apresentada pela aluna **Ruth Helena Pimenta Fujimoto**, intitulada **“CÂNCER DE MAMA NO MUNICÍPIO DE RIO BRANCO: AVALIAÇÃO DO PERFIL E SOBREVIVÊNCIA DAS MULHERES DIAGNOSTICADAS ENTRE 2007 E 2012”**. O julgamento do trabalho foi realizado em sessão pública, compreendendo exposição, seguida de arguição dos examinadores. Encerrados os trabalhos, às 11h55min, cada examinador, em sessão secreta, manifestou seu parecer do julgamento. Rio Branco-AC, vinte e quatro de junho de dois mil e catorze.

Profª. Drª. Ilce Ferreira da Silva (Presidente/Orientador)

Docente da ENSP/FIOCRUZ e do PPGSC/UFAC.

Ass. Ilce Ferreira da Silva () Aprovado / Reprovado ()

Profª. Drª. Rosalina Jorge Koifman (Membro)

Docente da ENSP/FIOCRUZ e do PPGSC/UFAC

Ass. Rosalina Jorge Koifman () Aprovado / Reprovado ()

Drª. Valéria Saraceni

Coordenadora II da Coordenação de Análise de Situação de Saúde da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

Ass. Valéria Saraceni () Aprovado / Reprovado ()

Profª. Drª. Elaine Azevedo Soares Leal (Membro)

Docente do CCSD/UFAC

Ass. Elaine A. Soares Leal () Aprovado / Reprovado ()

*Dedico este trabalho ao meu pai, Guilherme,
que me ensinou a ser paciente e determinada.
Doces lembranças. Saudade.*

AGRADECIMENTO

A Deus, pelo dom da vida, saúde e paz.

Aos meus pais, Guilherme e Ruth, e meus irmãos pelo apoio direto e indireto.

Ao meu grande amor, Denys, pelo apoio principalmente nos dias difíceis.

Ao meu maior presente, Juliana, pela paciência em superar minha ausência.

As minhas orientadoras, Dra. Ilce Silva e Dra. Rosalina Koifman, pela persistência em superar meus desafios.

Ao Dr. Sérgio Koifman, exemplo de professor e pesquisador mas, sobretudo, de educador e amigo.

Aos coordenadores do curso, Dra. Simone Optiz e Dr. Orivaldo Souza, e todos os docentes do curso, pelas orientações para nossa formação.

A secretária acadêmica, Sarah Bonfim, pelo auxílio, presteza e dedicação em nossas solicitações.

A Dra. Elaine Leal, pela atenção e carinho em suas orientações.

A todos os colegas de curso, pelo convívio, apoio e amizade.

A Universidade Federal do Acre, Escola Nacional de Saúde Pública, CAPES e CNPq pela oportunidade de formação profissional.

“Alimente sua fé e seus medos morrerão de fome.”

Autor desconhecido

RESUMO

Introdução: O Câncer de mama é um grave problema de saúde pública no mundo e no Brasil, sendo a principal causa de óbito por neoplasia em mulheres no país, especialmente na região norte. **Objetivo:** Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e a sobrevida hospitalar das mulheres diagnosticadas com câncer de mama, residentes no Município de Rio Branco-AC, entre junho de 2007 a maio de 2012.

Metodologia: A presente dissertação é composta por dois artigos: o primeiro é um estudo descritivo dos casos incidentes de câncer de mama diagnosticados entre junho/2007 a maio/2012. Inclui variáveis sociodemográficas, clínicas, tumorais e tratamento realizado. O primeiro artigo avaliou o padrão de tratamento oferecido as pacientes através da descrição das frequências absoluta e relativa das variáveis categóricas (Qui-quadrado, $p \leq 5\%$). O segundo se refere a um estudo longitudinal retrospectivo com estimativa das funções de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier (Log Rank: IC95%), e o modelo de riscos proporcionais de Cox para avaliação prognóstica (IC 95%). **Resultados:** A idade média das pacientes foi de 52,9 anos. Mulheres com estadiamento I-II apresentaram maior sobrevida em 1, 2 e 5 anos (98,9%, 92,2% e 93,3, respectivamente), quando comparadas às mulheres com estágio III (94,3%, 76,8% e 80,7%, respectivamente) e IV (75,0%, 21,4%, 50,0%). Mulheres submetidas à cirurgia associada à radioterapia (com ou sem quimioterapia/hormonioterapia) apresentaram uma sobrevida em 1, 2 e 5 anos estatisticamente maior que àquelas submetidas à cirurgia sem radioterapia ou a outros tratamentos. Os fatores preditivos mais importantes foram tamanho do tumor $\geq 2,5\text{cm}$ (HR=3,39; IC:95% 1,18-9,71), margens comprometidas (HR=5,12), receptor de progesterona negativo (HR=3,05) e o tratamento cirúrgico não combinado à radioterapia (HR=7,23). **Conclusão:** Tratamento padrão composto por cirurgia e radioterapia, associada ou não a quimioterapia e hormonioterapia, foi a modalidade terapêutica mais frequentes em todos os estadiamentos, e esteve associada à idade, estadiamento, grau histológico e número de linfonodos comprometidos. O diferencial da sobrevida provavelmente foi devido ao alto percentual de estadiamentos precoces, comparado à estadiamentos mais avançados, e de tumores de tamanho reduzido, especialmente nas curvas em 2 anos de seguimento.

Palavras-chave: câncer de mama, sobrevida, fatores prognósticos.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a serious public health problem worldwide, and in Brazil, it is the major cause of death due to neoplasia among women, particularly in the northern region. **Objective:** To characterize the clinical and epidemiological profiles and hospital survival of women living in the city of Rio Branco-AC diagnosed with breast cancer between June 2007 and May 2012. **Methodology:** This thesis consists of two articles: the first article is a descriptive study on the occurring cases of breast cancer diagnosed between June 2007 and May 2012. It includes socio-demographic, clinical and tumor variables as well as the treatment performed. The first article evaluates the standard of the treatment provided to the patients by the description of the absolute and relative frequencies of categorical variables (Chi-square, $p \leq 5\%$). The second articles refers to a longitudinal retrospective study with estimation of survival functions by the Kaplan-Meier method (Log Rank: CI95%), and Cox proportional hazards model for prognostic evaluation (CI 95%). **Results:** The patients' mean age was 52.9 years. Women with staging I-II showed longer survival in 1, 2 and 5 years (98.9%, 92.2% and 93.3%, respectively) as compared to women with staging III (94.3%, 76.8% and 80.7%, respectively) and IV (75.0%, 21.4%, 50.0%). Women who underwent surgery associated with radiotherapy (with or without chemotherapy/hormone therapy) showed survival 1, 2 and 5 statistically longer years than those who underwent surgery without radiotherapy or other treatment. The most important predictive factors were tumor size ≥ 2.5 cm (HR=3.39; CI:95% 1.18-9.71), compromised margins (HR=5.12), negative progesterone receptor (HR=3.05) and surgical treatment not combined with radiotherapy (HR=7.23). **Conclusion:** Standard treatment consisting of surgery and radiotherapy, associated or not with chemotherapy or hormone therapy, was the most frequent therapeutic method in all staging levels, and it was associated with age, staging, histological level and number of compromised lymph nodes. The survival difference was probably due to the high percentage of early staging, as compared to more advanced staging, and of small tumors, particularly in the curves for 2 years of follow-up.

Key words: breast cancer, survival, prognostic factors.

TABELAS

ARTIGO 1

- Tabela 1 - Caracterização das mulheres com diagnóstico de câncer de mama, segundo variáveis sociodemográficas e hábito de vida, no município de Rio Branco, Acre 63
- Tabela 2 - Distribuição das características clínicas e moleculares relacionadas ao tumor, segundo o tratamento cirúrgico seguido de radioterapia, em mulheres com diagnóstico de câncer de mama, entre 2007 e 2012, no município de Rio Branco, Acre 65
- Tabela 3 - Distribuição das variáveis clínicas e referentes ao tumor segundo o tratamento com hormonioterapia, em mulheres com diagnóstico de câncer de mama, entre 2007 e 2012, no município de Rio Branco, Acre 66
- Tabela 4 - Caracterização do tratamento implementado as mulheres com diagnóstico de câncer de mama, segundo estadiamento, no município de Rio Branco, Acre 67
- Tabela 5 - Caracterização das variáveis referentes ao tratamento das mulheres com diagnóstico de câncer de mama no município de Rio Branco, Acre 68

ARTIGO 2

- Quadro 1 - Diagrama de Kaplan-Meier das variáveis associadas ao estadiamento da coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama 2007-2012, Rio Branco-AC..... 91
- Tabela 1 - Distribuição das sobrevidas específicas na coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas com câncer de mama em 2007 a 2012, segundo as características sociodemográficas, hábitos de vida e histórico familiar de câncer, Rio Branco/AC 87

Tabela 2 -	Distribuição das sobrevidas específicas na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama de 2007 a 2012, segundo as características clínicas, histopatológicas e moleculares do tumor e o tratamento implementado, Rio Branco/AC	88
Tabela 3 -	Sobrevida hospitalar da coorte de mulheres com diagnóstico de câncer de mama de 2007 a 2012, estratificado por estadiamento	90
Tabela 4 -	Estimativas de risco de óbito por câncer de mama na coorte hospitalar de mulheres com diagnóstico de câncer de mama no município de Rio Branco/AC: 2007-2012	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS - American Cancer Society.

AGC - Australian Government Cancer.

BRCA1 – *Breast Cancer gene 1*.

BRCA2 – *Breast Cancer gene 2*.

CGAN - Cancer Genome Atlas Network.

CBCF - Canadian Breast Cancer Foundation

CDI – Carcinoma Ductal Invasivo.

CK – Citoqueratina.

CLIS – Carcinoma Lobular *in situ*.

HER2 – *Human Epidermal growth factor Receptor 2*.

HR – *Hazard Ratio*.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

IDH – Índice de Desenvolvimento Humano.

IDHM – Índice de Desenvolvimento Humano Municipal.

INCA – Instituto Nacional do Câncer.

JBCP - Jordan Breast Cancer Program.

NCI - National Cancer Institute.

RE – Receptor de Estrogênio.

RP - Receptor de Progesterona.

SBM – Sociedade Brasileira de Mastologia.

SIM – Sistema de Informação de Mortalidade.

UNACON – Unidade de Tratamento de alta Complexidade em Oncologia.

WHO – World Health Organization.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Câncer de mama	17
2.2 Diagnóstico do câncer de mama	17
2.2.1 Estadiamento do câncer de mama	19
2.3 Fatores Prognósticos e Preditivos do Câncer de Mama	20
2.3.1 Idade ao Diagnóstico	20
2.3.2 Tamanho do Tumor e Estado dos Linfonodos Axilares	22
2.3.3 Estadiamento	22
2.3.4 Tipo e Grau Histológico	23
2.3.5 Marcadores Moleculares e Imunohistoquímicos	24
2.3.5.1 Receptores Hormonais de Estrogênio e de Progesterona	25
2.3.5.2 Gene <i>TP53</i> e Antígeno Ki67	26
2.3.5.3 Receptores do fator de crescimento epidérmico humano – HER2	26
2.4 Tratamento do Câncer de Mama	27
2.4.1 Cirurgia	27
2.4.2 Quimioterapia	29
2.4.3 Radioterapia	29
2.4.4 Terapia Alvo	31
2.5 Sobrevida Populacional e Hospitalar do Câncer de Mama	32
2.5.1 Sobrevida do câncer de mama - Panorama Mundial	33
2.5.2 Sobrevida do câncer de mama - Panorama Brasileiro	35
3 Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia do Acre	37
4 JUSTIFICATIVA	39
5 OBJETIVOS	40
5.1 Objetivo Geral	40
5.2 Objetivo Específico	40
5.3 Estrutura da Dissertação	40

6 ARTIGO I.....	41
Resumo.....	42
Introdução	44
Materiais e métodos	45
Resultados	48
Discussão.....	50
Conclusão	56
Referencias	57
Apêndice	63
7 ARTIGO II.....	69
Resumo	70
Introdução	72
Materiais e métodos	73
Resultados	76
Discussão.....	78
Conclusão	82
Referências	83
Apêndice	87
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
REFERÊNCIAS (Dissertação).....	94
ANEXO I – Classificação TNM dos Tumores de Mama	1066
ANEXO II – Grupamento por Estadiamento.....	107
ANEXO III – Países conforme classificação de desenvolvimento humano....	108
ANEXO IV - Mapa do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal, Brasil, 2010.....	109
ANEXO V – Localização de Rio Branco, Estado do Acre, Brasil.....	110
ANEXO VI - Pirâmides etária do município e Rio Branco-AC com distribuição por sexo segundo grupo de idade, 2000 e 2010.....	111
ANEXO VII – Parecer Consubstanciado do CEP	112
APÊNDICE I – Formulário de coleta de dados	115

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um grave problema de saúde pública no mundo todo, de modo que é a neoplasia mais incidente (23%) em mulheres e o segundo (10,9%) dentre todas as neoplasias, em ambos os sexos (FERLAY et al, 2010). As taxas de incidência são elevadas em todo o mundo, tanto em regiões desenvolvidas (maiores de 80/100 mil mulheres), exceto o Japão, como em regiões em desenvolvimento (menores de 40/100 mil mulheres). As maiores taxas de incidência desta neoplasia foram observadas na Europa Ocidental (84,7/100 mil mulheres), enquanto as menores taxas (19,3/100 mil mulheres) foram observadas na África Oriental. No mundo todo, o câncer de mama é a principal causa de óbito dentre as neoplasias (13,7%) e a quinta causa de morte dentre todos os tipos de câncer (6,1%) em ambos os sexos (FERLAY et al., 2010).

No Brasil, a mortalidade por esta neoplasia entre as mulheres também é elevada, respondendo por 15% dentre todas as neoplasias no período de 1989-1993 (BRASIL, 2004). Em 2010, um estudo de base populacional avaliou a incidência de neoplasias no Município de Rio Branco no período de junho de 2007 a junho de 2009 (NAKASHIMA, 2010). Segundo Nakashima e colaboradores, o câncer de mama feminino apresentou 41,5 casos novos por cem mil mulheres, ajustada por idade, seguido do câncer de colo uterino com 41,3 casos/100 mil (NAKASHIMA, 2010).

O processo de carcinogênese da mama sofre influência de uma variedade de fatores ambientais, epidemiológicos e genéticos que interferem no curso da história natural desta neoplasia. Dentre os fatores associados ao câncer de mama destacam-se a idade, os fatores endócrinos (história de menarca precoce, menopausa tardia, primeira gravidez após os 30 anos, nuliparidade e terapia de reposição hormonal pós-menopausa), e os fatores genéticos, como o histórico familiar de câncer de mama (FERLAY et al., 2010; JEMAL et al., 2011; PORTER, 2008; NCI, 2013).

Caso não seja implementada medidas de controle nos estágios iniciais, que tem o objetivo de alterar a história natural da doença, poderá ocorrer a sequência do processo carcinogênico. Assim, a implantação de estratégias de

rastreio, diagnóstico e monitoramento são de suma importância para o controle do câncer de mama e a detecção precoce é imprescindível para o controle da mortalidade pela doença (JEMAL et al., 2011; PORTER, 2008).

O controle da mortalidade por câncer de mama está intimamente ligado ao acesso ao serviço de saúde, diagnóstico precoce da doença, tratamento eficaz e ao seguimento adequado. Desta forma, o tratamento do câncer de mama depende da idade, das características anatomopatológicas e imunohistoquímicas, entre outras características individuais, podendo se estabelecer estratégias terapêuticas loco-regionais (cirurgia, abordagem linfonodal e radioterapia) e/ou sistêmicas (quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica ou terapia-alvo) (GEBRIM, 2012).

Tem sido observado que a sobrevida do câncer de mama feminino sofre influência de fatores como idade, tamanho do tumor, estado linfonodal, graduação histológica, tipo histológico e expressão de biomarcadores tumorais. Além disso, esses fatores estão relacionados ao prognóstico, a predição e ao estabelecimento de terapias específicas para a neoplasia (FITZGIBBONS et al., 2000; EISENBERG & KOIFMAN, 2001).

A influência de tais fatores é avaliada em estudos de sobrevida que verificaram as mulheres tratadas em uma instituição (base hospitalar) ou todas as mulheres diagnosticadas em uma determinada região demográfica (base populacional) (BUSTAMANTE-TEIXEIRA et al., 2002).

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo dar continuidade ao trabalho desenvolvido por Nakashima e colaboradores (2011), através da avaliação do perfil clínico-epidemiológico das mulheres diagnosticadas com câncer de mama no município de Rio Branco (AC), bem como estimar a sobrevida hospitalar em 1, 2 e 5 anos. Espera-se desta forma contribuir para o conhecimento do estado da detecção do câncer de mama, o padrão de resposta às condutas terapêuticas adotadas, bem como os fatores preditivos da sobrevida das mulheres nesta capital da região norte do país.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CANCER DE MAMA

O câncer de mama é uma doença de caráter heterogêneo e complexo, caracterizada por um conjunto de diferentes manifestações clínicas, morfológicas e genéticas que modulam distintas respostas terapêuticas (BARROS et al., 2010). O processo de carcinogênese da mama é influenciado por uma variedade de fatores ambientais, epidemiológicos e genéticos que interferem no curso da história natural desta neoplasia (BOFF et al., 2010).

Dentre os fatores associados ao câncer de mama destacam-se a idade, fatores da história reprodutiva (1ª gestação completa com idade > 30 anos, menarca precoce, menopausa tardia, baixa paridade, gravidez tardia e redução na amamentação entre outros), e fatores considerados modificáveis, como sobrepeso e obesidade na pós-menopausa, dieta não saudável, estímulos estrogênicos, terapia de reposição hormonal na pós-menopausa, sedentarismo, consumo exagerado de álcool (FERLAY et al., 2010; JEMAL et al., 2011; PORTER, 2008).

2.2 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

O controle da incidência e mortalidade por câncer de mama tem sido dificultado, dentre outros fatores, pela heterogeneidade da doença (CBCF, 2010). A estratégia mais largamente utilizada é o rastreamento mamográfico visando o diagnóstico de lesões impalpáveis em mulheres em estágio inicial da doença, visando reduzir a mortalidade e aumentar a sobrevida da doença (JBCP, 2014; WHO, 2014; ACS, 2014a; IARC, 2014; AGC, 2014).

A Sociedade Brasileira de Mastologia recomenda que as mulheres com idade superior aos 40 anos realizem anualmente o exame clínico das mamas, como complemento da mamografia, uma vez que esta faixa etária apresenta maior risco de câncer de mama. A mamografia tem sido amplamente utilizada em programas de rastreamento, favorecendo a identificação de casos novos, reduzindo a mortalidade e elevando a sobrevida das mulheres com câncer de mama (WHO, 2014). Alguns estudos têm motivado os profissionais a manter as

medidas de rastreamento, mesmo em mulheres em idade avançada, estimulando a paciente ao cuidado com a saúde, considerando a alta incidência nesta faixa etária (BULTITUDE et al., 2002).

Por outro lado, as mulheres mais jovens tendem a apresentar alta densidade mamária podendo prejudicar a detecção de achados anormais, mesmo à mamografia (KOLB et al., 2002). Assim, a densidade mamográfica é um fator de risco para câncer de mama, sendo de quatro a cinco vezes maior em mulheres com densidade em mais de 75% da mama, em comparação com aquelas com pouca ou nenhuma densidade (BOYD et al., 2009).

Pacientes em qualquer idade são consideradas de risco se apresentar histórico de radiação na mama entre 10 e 13 anos, de mutação dos genes BRCA-1 ou BRCA-2, ou de Síndromes como de Li-Fraumeni, Cowden ou Bannayan-Riley-Ruvalcaba, ou parente de primeiro grau com esse histórico genético (ACS, 2014b). Nestes casos, outros exames de imagem mais sensíveis, como a ressonância magnética (MORROW et al., 2011), a tomografia computadorizada e a ultrassonografia, são indicados para o diagnóstico de tumores em estádios mais precoces (WHO, 2014).

O exame clínico das mamas é a estratégia aplicada na identificação de lesões palpáveis, e visa identificar achados anormais como dor, nódulos palpáveis, presença de secreção e alterações na superfície da pele. A história reprodutiva auxilia na identificação de fatores de risco e envolve a idade da menarca, o primeiro e último parto, o número de filhos, a prática e tempo de amamentação, a idade à menopausa e história de terapia hormonal. A história familiar, incluindo o número de membros afetados e o grau de parentesco, também é considerado fator de risco. O exame clínico é complementado pelo exame físico completo, investigando a presença de outras comorbidades (BOFF et al, 2010; DANAEI et al., 2005).

No Brasil, o Ministério da Saúde (2004) recomenda o rastreio do câncer de mama através do exame clínico das mamas anual para todas as mulheres a partir dos 40 anos e rastreamento mamográfico para as mulheres entre 50 e 69 anos pelo menos a cada dois anos. A confirmação diagnóstica de neoplasia mamária ocorre por avaliação citológica, através de punção aspirativa por

agulha fina (PAAF), ou por avaliação histológica, através de punção por agulha grossa (PAG).

Para as mulheres com risco elevado de câncer de mama, é recomendado o exame clínico das mamas e mamografia anual a partir dos 35 anos (BRASIL, 2004). A ultrassonografia é recomendada para mulheres com menos de 35 anos ou ainda para aquelas acima de 35 anos se portadora de mamas densas, visando identificar alterações não visíveis à mamografia (BRASIL, 2004).

A orientação e sensibilização do público são estratégias fundamentais para mobilização e participação das mulheres em programas de rastreamento. O conhecimento das características sociais e culturais da sociedade deve ser considerado para o bom estabelecimento de programas de rastreamento, acompanhadas de qualificação profissional e tecnologia diagnóstica adequada. A eficiência de um programa de rastreamento é medido pelo estado evolutivo do câncer no momento do diagnóstico, com consequente norteamento da alocação de recursos necessários para a implementação do programa (YIP et al., 2008).

2.2.1 Estadiamento do câncer de mama

O estadiamento do câncer de mama é determinado por uma série de fatores clínico e cirúrgicos, que incluem comportamento clínico do tumor (tamanho tumoral, número de linfonodos comprometidos, positividade linfonodal axilar, presença de metástases, dentre outras), além de características histopatológicas (tipo e grau histológicos) (SOBIN et al., 2002).

Os tumores podem ser classificados conforme sua evolução e expansão. O estadiamento baseia-se na classificação TNM que considera o tamanho do tumor (T), o comprometimento de linfonodos axilares (N) e a presença de metástase (M), favorecendo a definição da conduta terapêutica (Anexo 1) (SOBIN et al., 2002).

2.3 Fatores Prognósticos e Preditivos do Câncer de Mama

O fator prognóstico é entendido como as características mensuráveis, clínicas ou biológicas, que fornecem informações sobre a provável evolução da doença em indivíduos não tratados (ABREU et al., 2002). Fatores preditivos também avaliam as características clínicas e biológicas, mas sobre o provável benefício de um tratamento, seja para redução do tumor ou melhora da sobrevida. Em suma, os marcadores prognósticos definem os efeitos das características do paciente ou do tumor sobre a evolução do paciente, enquanto que os fatores preditivos definem o efeito do tratamento sobre o tumor (ITALIANO, 2011).

Dentre os marcadores prognósticos para o câncer de mama descritos na literatura, destacam-se a idade ao diagnóstico, tamanho tumoral, tipo e grau histológico, estado linfonodal axilar, receptores hormonais de estrogênio e progesterona, o oncogene HER2, a *TP53*, o índice de proliferação. Por outro lado, alguns fatores são considerados prognósticos e preditivos onde se destacam o estado dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona, o HER2 e o índice de proliferação Ki67 (CIANFROCCA et al., 2004; ABREU et al., 2002; FITZGIBBONS et al., 2000).

2.3.1 Idade ao Diagnóstico

A idade é considerada como um fator prognóstico independente no câncer de mama (BERTHEAU et al., 1998), embora ainda não seja consensual (KROMAN et al., 2000). Aproximadamente 7% das neoplasias de mama ocorrem em mulheres com idade inferior a 40 anos (ANDERS et al., 2009).

Mulheres jovens diagnosticadas com câncer de mama, em geral com menos de 40 anos, estão associadas a piores prognóstico quando comparadas às mulheres com idade mais elevada (GNERLICH et al., 2009). Uma das condições observadas neste grupo etário é que o diagnóstico da doença ocorre já com manifestação de sinais e sintomas, ou seja, em estágio avançado da doença. Fatores patológicos adversos, piores condições de marcadores

tumorais e favorecimento da reprodução tumoral também comprometem a sobrevida dessas mulheres (ASSI et al., 2013; GABRIEL et al., 2010).

A sobrevida de mulheres diagnosticadas em idade mais avançada (mais de 70 anos) é prejudicada em função de causas distintas. As comorbidades, comuns a esta faixa etária, como as doenças cardiovasculares, câncer pré-existente, diabetes mellitus e demência aumentam o risco de morte (LOUWMAN et al., 2007). A sobrevida relativa em 5 anos em pacientes sem morbidades é de 87%, reduzindo para 77% na presença de câncer prévio, para 78% na presença de diabetes e para 59% na presença de 2 ou mais morbidades (LOUWMAN et al., 2005). Neste grupo etário é também observado neoplasias em estádios mais avançados (estadiamento III e IV), paralelo à reduzida oferta de tratamento cirúrgico (34%), radioterapia adjuvante (55%) e quimioterapia em pacientes com nódulos linfáticos positivos, comparada à mulheres mais jovens (até 69 anos) (LAVELLE et al., 2012; SANGUINETTI et al., 2009). Apesar disso, os tumores em mulheres diagnosticadas em idade avançada tendem a ser menos agressivos comparado às mais jovens (BULTITUDE et al., 2002).

2.3.2 Tamanho do Tumor e Estado dos Linfonodos Axilares

O tamanho do tumor constitui o primeiro parâmetro de avaliação clínica e evolução da doença, sendo considerado um importante fator prognóstico, capaz de estimar com acurácia o risco de morte por câncer de mama invasivo (MICHAELSON et al., 2003; VERSCHRAEGEN et al., 2005).

Por outro lado, o comprometimento de linfonodos é considerado o melhor fator prognóstico para a sobrevida global, sobrevida livre da doença no câncer de mama e metástases à distância (FITZGIBBSONS et al., 2000). A avaliação do estado dos linfonodos axilares fornecem informações quanto ao avanço da doença, podendo ser realizada através de biópsia do linfonodo sentinela ou através do esvaziamento axilar. O linfonodo sentinela (LS) é considerado o primeiro linfonodo axilar para onde drena a linfa podendo ocorrer disseminação consecutiva para outros linfonodos (QUADROS et al., 2007). A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) vem se consolidando como método de

avaliação da evolução da doença, e como substituição para o esvaziamento axilar total no tratamento dos cânceres de mama T1 e T2 palpáveis e não palpáveis (BONNEMA et al., 2002).

O tamanho do tumor e o comprometimento dos linfonodos axilares estão conjuntamente associados à letalidade, de tal forma que os tumores menores de 1,0 cm apresentam um risco de 10 a 20% de metástase em linfonodo axilares, e uma sobrevida livre da doença em 10 anos de cerca de 90% (FITZGIBBSONS et al., 2000; MICHAELSON et al., 2003). Em carcinomas invasivos de mama com tumores de tamanho semelhantes, cada linfonodo comprometido acrescenta 6% no risco de morte (MICHAELSON et al., 2003).

Tumores de mama sem comprometimento de linfonodos apresentam redução da mortalidade em 10,3% em tumores a cada diminuição de 1,0 cm do tamanho tumoral, e em 23,0% em 15 anos, para uma redução de 1,5 cm. Quando há comprometimento linfonodal, observa-se que uma redução de 1,0 cm e 1,5 cm, promove respectivamente uma queda de 2,5% e 10,8% na mortalidade (NAROD, 2012). Contudo, mesmo tumores de tamanho reduzido (≤ 1 cm) podem se comportar de maneira agressiva e com potencial metastático em tumores do tipo *basal-like* ou em pacientes portadoras de gene *BRCA-1* (FOULKES et al., 2010).

2.3.3 Estadiamento

O sistema de estadiamento estabelecido pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) permite o agrupamento de pacientes em relação ao prognóstico. Assim, pacientes com câncer de mama em estadiamento I e II são considerados como estadiamentos precoces, enquanto as pacientes com estadiamento III e IV são consideradas como estadiamento avançado (Anexo II) (EDGE et al., 2010; MACCREADY et al., 2005; MURRAY et al., 2014).

As maiores sobrevidas são observadas em estadiamentos precoces, motivo pelo qual o diagnóstico precoce assume grande relevância. Mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estadiamento 0 e I apresentam maior sobrevida relativa em 5 anos (97,1-100%) quando comparada àquelas com

estadiamentos II (86-88%), III (57-70,1%) e IV (20-24,5%) (RIES et al., 2007; MACIÀ et al., 2012).

2.3.4 Tipo e Grau Histológico

A heterogeneidade do câncer de mama tem sido bastante pesquisada resultando no aprimoramento dos meios de classificação (MALHOTRA et al., 2010, CADOO et al., 2012). A diversidade de manifestações do câncer de mama sugere que o início ocorra em diferentes tipos de células, células-tronco epiteliais da mama ou suas descendentes, resultando em distintas classificações (STINGL et al., 2007).

Os cânceres de mama podem ser classificados em carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo. O carcinoma *in situ* pode ser sub-classificado em ductal (CDIS), incluindo cinco subtipos moleculares (comedo, cribiforme, micropapilar, papilar e sólido), ou lobular (CLIS) (MALHOTRA et al., 2010). Os carcinomas mamários invasivos mais frequentes são o ductal invasivo (70 a 80% dos casos), o lobular invasivo, o ductal misto, o mucinoso, o tubular, o medular e o papilar (SOERJOMATARAM et al., 2008). A avaliação do risco de óbito associado a um determinado subtipo pode ser clinicamente útil na tomada de decisões em relação ao tratamento e acompanhamento (NAGAO et al., 2012).

Os tipos mucinoso, tubular e cribiforme estão associados com riscos mais reduzido de mortalidade, se comparados ao carcinoma ductal (YERUSHALMI et al., 2009). O câncer de mama inflamatório está associado a um risco aumentado de óbito (50-53%), variando conforme a idade. Os carcinomas lobulares apresentam o mesmo risco de mortalidade do carcinoma ductal entre mulheres de 30-49 anos. Porém, mulheres com mais de 50 anos diagnosticadas com carcinoma lobular, com linfonodo negativo, apresentam uma redução de 11% no risco de óbito, enquanto aquelas com linfonodos positivos apresentam um aumento em 10%, comparadas ao carcinoma ductal (LI, 2010). Os carcinomas mucinoso, tubular e medulares têm um prognóstico mais favorável em comparação com carcinoma ductal, sendo o carcinoma inflamatório o de pior prognóstico (NAGAO et al., 2012; SOERJOMATARAM et al., 2008). O câncer de mama metaplásico é um tipo raro (menos de 1%) e

apresenta pior prognóstico comparado aos cânceres de mama invasivos padrão (SCHARTZ et al., 2013).

Além do estadiamento e do tipo histológico, a classificação histopatológica do carcinoma de mama inclui o grau histológico (VIEIRA et al., 2008). O grau histológico avalia quantitativamente a formação de túbulos, o pleomorfismo dos núcleos e atividades mitótica, cujos resultados são pontuados em graus (WESTENEND et al, 2005). O grau do tumor é definido pela modificação Nottingham da pontuação Bloom e Richardson ou o índice de atividade mitótica (MAI) (ELSTON & ELLIS, 1991). O grau 1 ou bem diferenciado, o grau 2 ou grau intermediário, e grau 3 ou baixo grau de diferenciação (RACKA et al., 2010). A sobrevida específica por câncer de mama invasivo em 10 anos é maior no grau 1 (95,6%) e grau 2 (86,4%), comparada ao grau 3 (74,7%) (THOMAS et al., 2009).

2.3.5 Marcadores Moleculares e Imunohistoquímicos

A alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica do câncer de mama evidencia uma variedade de formas moleculares, podendo ser caracterizados por perfis de expressão gênica (CIRQUEIRA et al., 2011). Tais subtipos moleculares apresentam diferentes histórias naturais, riscos epidemiológicos, bem como respostas a tratamentos locais e sistêmicos. As constantes descobertas de subtipos moleculares têm fornecido informações prognósticas e preditivas para melhoria da sobrevida do câncer de mama (GOLDHIRSCH et al., 2011).

Os subtipos moleculares seguem a abordagem imunohistoquímica considerando a definição do estado dos receptores de estrogênio e de progesterona, a sobre-expressão e/ou amplificação do oncogene HER2 e o índice de proliferação celular Ki67. Os subtipos de câncer de mama revelados pelos estudos imunohistoquímicos são Luminal A, Luminal B, superexpressão HER2 e Triplo Negativo (CHEANG et al., 2008).

O Subtipo Luminal A se caracteriza por apresentar receptores de estrogênio e/ou receptor de progesterona positivo, oncogene HER2 negativo e índice de Ki67 inferior a 14%. O subtipo luminal B apresenta receptor de

estrogênio e/ou progesterona positivos e pode se apresentar com HER2 negativo e Coeficiente Ki67 alto, como com HER2 positivo e qualquer valor de Ki67 (CIRQUEIRA et al., 2011). O Subtipo HER2 se caracteriza pela amplificação de uma das moléculas da família dos receptores de fator de crescimento epidérmico denominado HER2, com negatividade para receptores hormonais. Câncer de mama triplo negativo apresenta ausência de expressão de receptores de estrogênio, de progesterona e HER2 (CGAN, 2012).

As diferenças biológicas dos diferentes subtipos impactam na resposta a terapias específicas (BLOWS et al, 2010). Mulheres diagnosticadas com câncer de mama do tipo Luminal A apresenta melhor sobrevida específica em 5 anos (96%), comparada ao tipo Luminal B (88%), HER2 (81%) e triplo negativo (85%) (DAWOOD et al., 2011).

2.3.5.1 Receptores Hormonais de Estrogênio e de Progesterona

Receptores hormonais são proteínas especializadas presentes em células mamárias, responsáveis por desencadear uma série de eventos implicados em várias funções celulares, incluindo multiplicação celular e, conseqüentemente, o crescimento do tumor, após se ligarem aos hormônios correspondentes (NCI, 2014; CARVALHO, 2011). A presença de receptores de estrogênio na membrana plasmática e no citoplasma celular interage com o estrogênio circulante, provocando a sinalização de enzimas para fatores de crescimento e seus mediadores. Em seguida, o RE interage com moléculas sinalizadoras de membrana, emitindo sinais para ativação do crescimento e proliferação celular (OSBORNE et al., 2005).

Receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) positivo em carcinoma de mama invasivo são considerados como fatores prognósticos e preditivos (WEIGEL et al., 2010; CIANFROCCA et al., 2004). O receptor de estrogênio (RE) é considerado o mais importante biomarcador no câncer de mama, presente em cerca de 80% dessas neoplasias (ANDERSON et al., 2001).

Mulheres com tumores RE+ apresentam sobrevida livre da doença (74%) e sobrevida global (92%) em 5 anos mais elevadas, comparada àquelas

com tumores RE- (66% e 82 %, respectivamente) (CIANFROCCA et al., 2004). O risco de óbito específico por receptores hormonais em mulheres com idade superior a 30 anos é mais elevado em tumores RE+/RP- (1,5), RE-/PR+ (2,1) ou RE-/RP- (2,6) comparados a tumores RE+/RP+ (DUNNWARD et al., 2007).

2.3.5.2 Gene *TP53* e Antígeno Ki67

O gene *TP53* produz uma proteína capaz de reconhecer danos no DNA e controlar o crescimento e morte celular, através do controle da divisão celular e apoptose. Estudos mostram que a mutação do gene supressor tumoral *TP53* está associado especialmente a tumores sólidos e, no câncer de mama, está relacionado com maior agressividade e pior sobrevida global (ANDERSON et al., 2005; LAI et al., 2004; GASCO et al., 2002).

O valor do antígeno Ki-67 é definido através do percentual do total de células tumorais com coloração nuclear e sua hiperexpressão está relacionada a aumento da atividade mitótica, indiferenciação celular e maior tendência a invasão. Esta proteína é considerada como fator prognóstico independente para a sobrevida livre de doença e para sobrevida global, independente de fatores clínicos e histopatológicos comuns (NISHIMURA, et al., 2010). A sobrevida livre da doença e de sobrevida global em 5 anos são mais elevadas com valor Ki-67 menor ou igual a 15% (86,7% e 89,3%, respectivamente), comparadas ao valor superior a 45% (75,8% e 82,8%, respectivamente) (INWALD et al., 2013).

2.3.5.3 Receptores do fator de crescimento epidérmico humano – HER2

O HER2 é um gene que codifica uma glicoproteína transmembrana com atividade tirosina-quinase intracelular, e sua amplificação afeta a transcrição de genes reguladores da progressão do ciclo celular, levando à ativação de sinais intracelulares que promovem crescimento, proliferação, diferenciação e migração celular (WINSTON et al., 2004).

Aproximadamente 25 a 30% dos casos de câncer de mama apresentam amplificação de HER2, estando correlacionada com redução da sobrevida livre de doença e sobrevida global (KONECNY et al., 2003). A amplificação do HER2 é considerada um fator prognóstico do câncer de mama devido seu comportamento mais agressivo, bem como um fator preditivo, visto benefícios clínicos obtidos com terapias endócrinas e quimioterapia (PICCART-GEBHART et al., 2005; SUBRAMANIAN et al., 2008; CIANFROCCA et al., 2004). A superexpressão ocorre em cerca de 30% dos carcinomas de mama, sendo associada a pior sobrevida (YU e HUNG, 2000).

2.4 Tratamento do Câncer de Mama

A diversidade de manifestações do câncer de mama dificulta o estabelecimento de um tratamento padrão, sendo definido conforme critérios diagnósticos, clínicos e patológicos, podendo ser composto por um grupo de tratamento, revistos conforme avaliação de sua resposta (HOWARD et al., 2012; POLYAK, 2011).

O objetivo do tratamento do câncer de mama é atingir as células cancerosas de diferentes maneiras e reduzir o risco de recorrência. No câncer metastático as metas terapêuticas são baseadas no prolongamento da sobrevida global, através da melhora dos sintomas, da redução na progressão da doença, da melhora e/ou da manutenção da qualidade de vida (O'SHAUGHNESSY, 2005).

2.4.1 Cirurgia

A cirurgia constitui, em geral, a primeira modalidade terapêutica para as portadoras de câncer de mama, dentro um plano terapêutico múltiplo (HAMMER et al., 2008). O papel da cirurgia no tratamento do câncer de mama compreende o diagnóstico, o controle loco-regional do tumor através da remoção do tecido e linfonodos axilares (linfadenectomia axilar) comprometidos, e a reconstrução mamária (OGUNDIRAN et al., 2013). Os

fatores que influenciam na definição do tipo de cirurgia variam conforme características clínicas (idade ao diagnóstico), características tumorais (tamanho do tumor, estado linfonodal, tipo histológico), e socioeconômicas (econômicas, educacional, racial e étnica) (MARTIN et al., 2006; HIOTIS et al, 2005; HALL et al, 2004).

O diagnóstico de casos precoces da doença permite a abordagem cirúrgicas menos radicais, onde a cirurgia conservadora se tornou o tratamento padrão para o câncer de mama em estágio inicial (GEBRIM et al., 2011; OSHUMI et al., 2007; PLEIJHUIS et al., 2009). A cirurgia conservadora (setorectomia, ressecção ampliada ou quadrantectomia) compreende a retirada do tumor circundada por margem de tecido sadio com aceitável resultado estético (GEBRIM et al., 2011). Pacientes com tumores menores que 3,0cm podem ser submetidas a cirurgia conservadora, sendo necessário nesses casos a combinação com radioterapia. As mulheres com tumores maiores que 3,0 cm podem ser submetidas à quimioterapia prévia (quimioterapia neoadjuvante), com o objetivo da redução do volume tumoral (GEBRIM et al, 2011).

A preservação de margens cirúrgicas livres de células cancerígenas é a grande preocupação da cirurgia conservadora. A indicação da mastectomia total ocorre na impossibilidade de obter margens livres, quando não há garantia de resultado estético ou quando há dificuldade de acesso à radioterapia pela paciente (FISHER et al., 2002). A mastectomia consiste na remoção de todo tecido mamário, podendo ser acompanhada da dissecação dos linfonodos axilares (mastectomia radical modificada) ou não (mastectomia simples). A mastectomia radical modificada pode incluir a remoção dos músculos da parede torácica abaixo da mama, sendo assim denominada mastectomia radical (ACS, 2014c).

Estudo avaliou a sobrevida de mulheres portadoras de carcinoma mamário submetidas a mastectomia radical e a cirurgia conservadora de mama associada a radioterapia. Os critérios de seleção foram a presença de tumores de mama de até 2 cm de diâmetro, do tipo CDI, com estadiamento I, nódulos axilares negativos e idade inferior a 70 anos. O resultado, após 20 anos de seguimento, mostrou que mulheres em estágio inicial de câncer de mama

tratadas com cirurgia conservadora de mama seguida de radioterapia apresentaram sobrevida semelhante às submetidas a cirurgia radical (58,3% e 58,8%, respectivamente) (VERONESI et al., 2002).

2.4.2 Quimioterapia

A quimioterapia é uma fase importante do tratamento sistêmico no combate à recorrência e à mortalidade geral, melhorando a sobrevida por câncer de mama (KHAN, 2011). A quimioterapia pode ser realizada anterior à cirurgia (quimioterapia neoadjuvante), especialmente para reduzir o tamanho tumoral otimizando o procedimento cirúrgico, ou após a cirurgia (quimioterapia adjuvante), com o objetivo de eliminar células cancerígenas residuais (CHEN et al, 2004; ACS, 2014d).

As drogas quimioterápicas podem ser divididas em grupos conforme o modo de ação, estrutura química e interação com outra droga. Agentes alquilantes (ex. ciclofosfamida) danificam diretamente o DNA, evitando a reprodução das células. Antimetabólicos (ex. fluoracil, gencitabina, metotrexate) são drogas que interferem na estrutura do DNA e RNA. Os antibióticos antitumorais também são utilizados como quimioterápicos, como as antraciclinas (doxorubicina, epirubicina) e os inibidores da mitose (paplitaxel), (ACS, 2014e). A maioria destas drogas é utilizada em combinações conhecidas como poliquimioterapia, que tem mostrado um ganho de sobrevivência estatisticamente significativa em comparação com a terapia de agente único (BERGH et al., 2001). Um estudo recente avaliou a sobrevida de pacientes com câncer de mama em estadiamento I-III, submetidas a tratamento quimioterápico após cirurgia. Pacientes com tumores triplo negativo (RE-RP-HER2-), e aquelas com amplificação do HER2 tratadas com trastuzumab, que iniciaram o tratamento quimioterápico após 61 dias de cirurgia, tiveram pior sobrevida comparada às aquelas que iniciaram o tratamento após 30 dias de cirurgia (GAGLIATO et al., 2014).

2.4.3 Radioterapia

A radioterapia desempenha importante papel no controle do câncer de mama, podendo ser utilizada após procedimento cirúrgico, por mastectomia conservadora ou radical, bem como no pré-operatório (RUTQVIST et al., 2003). No câncer de mama em estágio inicial, a radioterapia pós-operatória tem sido utilizada a fim de destruir eventuais células neoplásicas no tecido mamário, parede torácica ou linfonodos que podem evoluir e potencializar a recorrência da doença (HADDAD, 2011).

O objetivo da radioterapia é aumentar o controle loco-regional, com aceitáveis resultados estéticos, buscando minimizar as reações adversas (SOARES, 2011). O uso de radiação adicional (*boost*) no leito do câncer tem demonstrado bons resultados, especialmente em mulheres mais jovens (ANTONINI et al, 2007).

Uma meta-análise de 17 estudos randomizados com mais de 10 mil mulheres, avaliaram o efeito da radioterapia após a cirurgia conservadora da mama (EBCTCG, 2011a). Os achados mostraram que mulheres com linfonodos negativos tratadas com radioterapia, tiveram redução do risco de recorrência (de 31 a 15) e de óbito (de 20 e 17). A redução do risco também foi observado em mulheres com linfonodos positivos, tanto na recorrência em 10 anos (63 e 42), como para o risco de óbito por câncer de mama em 15 anos (51 e 42).

A cirurgia com ressecção incompleta da mama, seguida de irradiação da mama conservada, reduz o risco de óbito por câncer de mama em um sexto, podendo variar conforme características individuais de cada paciente (idade, status do receptor de estrogênio, uso de tamoxifeno e extensão da cirurgia). A radioterapia também reduziu a mortalidade por câncer de mama e recorrência loco-regional, após mastectomia radical e quimioterapia adjuvante, em pacientes na pré-menopausa com linfonodos positivos (RAGAZ et al., 2005).

2.4.4 Terapia Alvo

O estado dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona, bem como do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), são as bases para o estabelecimento do uso de terapias personalizadas através de combinações de agentes terapêuticos, elevando as opções de tratamento e melhorando os resultados obtidos (TINOCO et al., 2013).

As mulheres portadoras de tumores de mama com receptor hormonal de estrogênio e/ou progesterona positivos tem sido submetidas à terapia endócrina como adjuvante na redução do risco de recorrência, através da diminuição da quantidade de estrogênio no organismo ou bloqueando a fixação do estrogênio nas células cancerígenas (ASCO, 2014). Os tumores com superexpressão do oncogene HER2 tem utilizado como terapia alvo, os anticorpos monoclonais ou inibidor de tirosina quinase, para evitar a ativação molecular e recrutamento de parceiros de sinalização (PRAT et al, 2013; BASELGA, 2010).

As pacientes portadoras de câncer de mama do tipo molecular triplo negativo não apresentam alvos clínicos bem definidos, tendo a quimioterapia como tratamento padrão (RODLER et al., 2010). Para este subtipo, estudos com uso de inibidores da atividade da polimerase poliribose-ADP (PARP) a fim de sensibilizar a célula cancerígena a agentes exógenos como a quimioterápicos e radiação, podem ser relevante especialmente para as portadoras de mutação BRCA (COMEN et al., 2010; RODLER et al., 2010).

Tamoxifeno foi um importante avanço no tratamento do câncer de mama em tumores receptor de estrogênio positivo, sendo classificado como um modulador seletivo de receptor de estrogênio (SERM) que age inibindo o crescimento de células de câncer de mama por antagonismo competitivo de estrogênio em seu receptor (DAVIES et al., 2013). Um estudo de meta-análise avaliou 20 ensaios com 21.457 mulheres com câncer de mama precoce, tratadas com terapia adjuvante com Tamoxifeno por 5 anos (EBCTCG, 2011b). Os resultados mostraram uma redução do risco de recorrência ao longo dos primeiros 4 anos (RR= 0.68), 5-9 anos (RR=0,53), mas não a partir dos 10 anos (RR= 0,97). O risco de óbito por câncer de mama também apresentou

redução em cerca de um terço ao longo dos primeiros 15 anos (RR=0,71). Em tumores com receptor de estrogênio ausentes (RE-), o tamoxifeno teve pouco ou nenhum efeito sobre a recorrência de câncer de mama ou mortalidade.

2.5 Sobrevida Populacional e Hospitalar do Câncer de Mama

Os estudos de sobrevida são divididos em sobrevida populacional e sobrevida hospitalar, conforme a base de estudo. A sobrevida de base populacional utiliza dados dos registros de câncer de base populacional, representando o prognóstico médio da população e da eficácia do tratamento do câncer na região. Os estudos de sobrevida de base hospitalar são baseados em dados de pacientes tratados por câncer em uma instituição específica (PARKIN et al, 1991).

Os estudos de sobrevida hospitalar têm como fonte de dados os Registros de Câncer de Base Hospitalar e refletem o desempenho do corpo clínico em relação à assistência prestada aos pacientes, baseado em resultados de protocolos terapêuticos e análise de sobrevida dos pacientes. Outra aplicação do resultado do estudo é no planejamento hospitalar, como áreas carentes para o recrutamento de profissionais necessários e/ou pesquisa clínico-epidemiológica institucional (INCA, 2014).

A sobrevida de base populacional e de base hospitalar utilizam os mesmos métodos, contudo a proporção de sobrevida calculadas com base em casos incidentes na população apresentam distinção daquelas calculadas com base em série de pacientes hospitalares ou de um ensaio clínico. Os pacientes avaliados em ensaios clínicos e séries hospitalares são submetidos a numerosos critérios de seleção (reconhecidos ou não) e raramente representam a diversidade presente nos casos da população geral (STILLER, 2012). Assim, as proporções de base hospitalares tendem a apresentar resultados mais elevados comparados à sobrevida populacional e esta, por sua vez, não costuma avaliar conduções clínicas e de tratamento (SUE-LING et al., 2012).

2.5.1 Sobrevida do câncer de mama - Panorama Mundial

Os estudos de sobrevida de base populacional em câncer de mama apresentam resultados distintos em todo mundo. Tais estudos são expressos em sobrevida relativa (RSR), que é a razão entre a sobrevida esperada no grupo de pacientes (baseada em tábuas de vida para dados incompletos) e a sobrevida esperada na população a que estes pacientes pertencem, o que expressa, na verdade, a correção da sobrevida pelas demais causas de óbito (BUSTAMANTE-TEIXEIRA, 2002).

Objetivando avaliar a sobrevida por câncer em diferentes países do mundo, Coleman et al realizou um estudo (CONCORD) com base nos dados de 101 registros de câncer de base populacional, em 31 países distribuídos nos 5 continentes. Neste estudo foram incluídas mulheres portadoras de câncer de mama primário diagnosticados entre 1990-1994, classificados conforme CID-9. Foi considerada a variação percentual representativa da população entre as informações dos registro de câncer, a variação diagnóstica entre patologistas, a exclusão de dados de registros de câncer por comprometimento da qualidade, e a coleta de informação baseada exclusivamente por declaração de óbito (COLEMAN et al., 2008). Assim, foi observado que a sobrevida relativa em 5 anos para as mulheres portadoras de câncer de mama, por continente, foi de 38,8% na África, 58,4%-84,0% na América, 73,1% na Europa, 80,7% na Oceania e 81,6% na Ásia (COLEMAN et al., 2008).

Os autores observaram que países com registro de câncer com maior tempo de atividade dispunham de mais informações a serem analisadas, e maior representatividade da população nacional. O estudo destacou também que mulheres negras apresentaram sobrevida inferior comparada às brancas, especialmente nos Estados Unidos (COLEMAN et al., 2008). Outro estudo observou que a sobrevida relativa de mulheres portadoras de câncer de mama foi de 71% para as pacientes com seguro saúde privado e de 78% para as não seguradas em três anos, demonstrando disparidades no acesso e tratamento dentre uma mesma população (MCDAVID et al., 2003)

Outros estudos também avaliaram a sobrevida no câncer de mama com dados de base populacional, como o EURO CARE na Europa, e o SEER nos

Estados Unidos (SANT et al., 2009; RIES et al., 2007), observando resultados semelhantes àqueles encontrados por Coleman et al (2008). Os autores destacam que dentre todas as diferenças na sobrevida observadas em diferentes países, provavelmente a existência de políticas de saúde pública voltadas para o controle da doença, pautadas no acesso a serviço de diagnóstico e tratamento, seja o fator que mais tenha afetado os resultados observados. Outra observação importante é o fato de que a sobrevida está positivamente associada ao produto interno bruto (PIB) e a quantidade de investimentos em tecnologias de saúde, mesmo em sociedade relativamente homogêneas (COUGHLIN et al., 2009; LAGERLUND et al, 2005).

Essas afirmativas podem ser confirmadas com base no Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) utilizado para avaliar o avanço na qualidade de vida de uma população nos aspectos social, cultural e político, além do viés puramente econômico, considerado este como um meio e não como um fim para o desenvolvimento (UNDP, 2014). Conforme o UNDP, o desenvolvimento dos países é classificado como pouco, médio, elevado e muito elevado (Anexo III). Tem sido observado que os países com desenvolvimento humano muito elevado estão localizados na Europa, América do Norte, Ásia e Oceania, onde se observa elevadas sobrevidas relativa em 5 anos, como nos Estados Unidos (83,9%), Canadá (82,5%), Coreia (90,0%) e Japão (81,6%), e Austrália na Oceania (80,7%) (SANT et al., 2009; COLEMAN et al., 2008; JUNG et al., 2011).

Políticas de controle do câncer de mama com investimento em programa de rastreamento mamográfico, destinado a mulheres com idade a partir dos 40 anos, tem demonstrado bons resultados mundialmente (ZAKHAROVA et al., 2011; ABULKRAIR et al., 2010; BAKER et al., 2005) apesar de alguns estudos não evidenciarem diferenças a partir dos 50 anos (MILLER et al., 2014; MELNIKOW et al., 2013).

2.5.2 Sobrevida do câncer de mama - Panorama Brasileiro

No Brasil, se observa um número reduzido de estudos de sobrevida em câncer de mama de base populacional, dificultando a comparação de resultados e consequente busca de melhoria na assistência. Pereira (2001) realizou um estudo de base populacional em Belém-PA com mulheres diagnosticadas entre 1980-1997, e observou sobrevida global de 61,0% em 5 anos. A maior sobrevida foi no grupo de mulheres com menos de 40 anos (61,0%), e a maior sobrevida entre mulheres de 40-59 anos (69,5%). Segundo os autores, a avaliação da baixa sobrevida precisa levar em consideração o fato de que o resultado exprime a mortalidade geral das mulheres por todas as causas, e não somente por câncer de mama.

Em um estudo prospectivo realizado em Goiânia-GO avaliou a sobrevida em 10 anos no conjunto mulheres com câncer de mama diagnosticadas entre 1988-1990 (ABREU et al., 2012). Os resultados mostraram que a sobrevida relativa em 1 ano foi de 97,0% e em 5 anos de 64,0%. A faixa etária de 45-54 anos apresentou menor sobrevida (56%) e maior sobrevida em idade superior a 75 anos (87%) em 5 anos. O estudo atribui a baixa sobrevida a precariedade da assistência à saúde pública, responsável por atender 80% da população na década de 80, quando havia pouco investimento e políticas destinadas a atenção oncológica.

Estudos de sobrevida de base hospitalar são mais frequentes no Brasil (Quadro-1), especialmente no sul e sudeste do país. Nos estudos realizados na região Sul, observa-se elevada sobrevida hospitalar, como nas cidades de Santa Maria-RS (87,7%) e Florianópolis-SC (76,2%) (MORAES et al., 2006; SCHNEIDER et al, 2009). Já nos estudos realizados na região Sudeste, o Rio de Janeiro-RJ apresentou sobrevida global em 5 anos que variou de 75,0% a 80,0%, valores próximos ao observado em Juiz de Fora-MG (81,8%) (MENDONÇA et al., 2004; EISENBERG, 2004; GUERRA et al., 2009). No entanto, os estudos realizados na Região Nordeste, revelou uma sobrevida global em 5 anos de 79,1% (BASÍLIO, 2011).

Além disso, os estudos apontaram elevado percentual de mulheres com estadiamento avançado (III-IV) ao diagnóstico (GURGEL, 2011; SOARES et

al., 2012; MORAES et al., 2006; SCHNEIDER et al, 2009); tempo prolongado entre a suspeita clínica e a confirmação diagnóstica de câncer de mama (SOARES et al., 2012); e elevado percentual de mulheres não alfabetizadas (6%-12%), impactando negativamente na sobrevida (SCHNEIDER et al, 2009).

Os resultados também refletem o nível de organização dos serviços de atenção oncológica. Durante a execução dos referidos estudos, foi identificada a desorganização da rede para diagnóstico e assistência (GURGEL, 2011); falta de padronização na inserção de dados no registro hospitalar de câncer, especialmente de variáveis socioeconômicas (cor da pele, estado civil, escolaridade, ocupação) (MENDONÇA et al., 2004; GURGEL, 2011); além da ausência de informação sobre os marcadores tumorais, podendo comprometer a definição de tratamento mais específico e individualizado (MORAES et al., MENDONÇA et al., 2004).

Os referidos problemas na organização dos serviços de atenção oncológica, podem prejudicar a avaliação de gestores e profissionais para a necessidade de melhorias, dificultar a identificação de possíveis barreiras de acesso ao diagnóstico e tratamento, além de dificultar a definição de políticas mais específicas ao público-alvo.

O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) é um ajustamento do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) para a realidade dos municípios brasileiros, baseado na oportunidade de viver uma vida longa e saudável, de ter acesso a conhecimento e ter padrão de vida que garanta as necessidades básicas, ou seja, saúde, educação e renda. A classificação do IDHM classifica os municípios como muito baixo, baixo, médio, alto e muito alto desenvolvimento humano (PNUD, 2014). Como ocorre no panorama global, o IDHM (2013) também demonstra desigualdade dentre as regiões brasileiras, de modo que suas estimativas são mais elevadas nas regiões Sul, Sudeste e Distrito Federal, e mais reduzidas nas regiões Norte e Nordeste. Este mesmo padrão é observado em relação a sobrevida do câncer de mama (Anexo III), corroborando com a hipótese de que a sobrevida por esta neoplasia é fortemente influenciada pelo nível de desenvolvimento humano do município.

Quadro 1 - Estudos brasileiros de sobrevida de base hospitalar de mulheres diagnosticadas com câncer de mama.

Autor, Ano	Local de estudo	Período de estudo	Sobrevida global (anos)
Moraes et al, 2006	Santa Maria, RS	1998-2000	S(5) 87,7% S(10) 78,7%
Schneider e d'Orsi, 2009	Florianópolis, SC	2000-2002	S(1) 95,7% S(2) 88,3% S(3) 83,4% S(4) 79,4% S(5) 76,2%
Mendonça et al, 2004.	Rio de Janeiro, RJ	1995-1996	S(5) 75,0%
Eisenberg et al, 2004	Rio de Janeiro, RJ	1992-1996	S(5) 80%
Guerra et al, 2009	Juiz de Fora, MG	1998-2000	S(5) 81,8%
Basílio, 2011	Campina Grande, PB	1999-2002	S(5) 79,1%

3 Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia do Acre

A população de Rio Branco está localizada na mesorregião do Vale do Acre, ao sudeste do Estado do Acre (Anexo IV). O município possui 336.038 habitantes (IBGE, 2010) distribuídos em cerca de 8.830 Km², com densidade demográfica de 38 habitantes por km² e IDHM (2010) de 0,727. Segundo dados do IDHM (2013), o município apresentou diferenças significativas entre os anos de 2000 e 2010 na taxa de urbanização, (89,27% para 91,82%), no percentual de mulheres com idade entre 15-64 anos (61,34% para 66,48%) e de 65 anos ou mais (3,77% para 4,31%) (Anexo V). Em relação a educação, o documento demonstra melhoria nos anos esperados de estudo de 2000 (6,77 anos) para 2010 (8,69), bem como o percentual de extremamente pobres (10,59% para 4,85%) e de pobres (27,27% para 14,38%) reduziram.

A Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia do Acre (UNACON/AC) compõem o complexo da Fundação Hospitalar do Acre, atual

Hospital das Clínicas. Este complexo de assistência pública é referência para a atenção terciária ao estado do Acre, bem como municípios adjacentes e limítrofes dos estados do Amazonas e Rondônia, e da Bolívia e Peru.

A unidade de atenção oncológica foi inaugurada em 08 de junho de 2007, favorecido pelo Projeto Expansão da Assistência Oncológica (EXPANDE) do Instituto Nacional do Câncer (INCA) em parceria do governo Federal e Estadual (INCA, 2003). Em 2 de março de 2008 a unidade oncológica foi credenciada como UNACON. A assistência inclui a radioterapia e quimioterapia, sendo os procedimentos cirúrgicos realizados no Hospital das Clínicas. A existência do UNACON desde 2007 permitiu a realização do presente estudo, que tem como objetivo caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e a sobrevida hospitalar em 1, 2 e 5 anos das mulheres diagnosticadas com câncer de mama, residentes no Município de Rio Branco, entre junho de 2007 e maio de 2012. A realização deste estudo é oportuna, pois permitirá uma avaliação da adequação da assistência prestada às mulheres com câncer de mama em um município localizado na Amazônia brasileira.

4 Justificativa

O câncer de mama é um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, uma vez que a incidência e mortalidade por esta neoplasia entre as mulheres ocupa a primeira posição no Brasil e em diversos países desenvolvidos. No Estado do Acre, as taxas de mortalidade por câncer de mama ajustadas por idade foi de 2,9 por cem mil mulheres em 1993, atingindo 6,4 mortes por cem mil mulheres em 2004.

Em um estudo de base populacional realizado em Rio Branco identificou que a incidência de câncer de mama ajustada por idade (41,5/100 mil) foi superior ao câncer de colo uterino (41,3/100 mil mulheres), no período entre junho de 2007 a junho de 2012. A relação entre as elevadas taxas de incidência e mortalidade revela a gravidade deste tipo de câncer no município, produzindo uma queda na sobrevida das pacientes.

A sobrevida do câncer de mama é influenciada por inúmeros fatores, dentre os quais se destacam a diferença na velocidade de duplicação tumoral, bem como condições imunológicas, hormonais e nutricionais. Além disso, a idade ao diagnóstico, nível socioeconômico, escolaridade e raça também exercem influência na sobrevida das pacientes. Profissionais e serviços de saúde qualificados e acessíveis são fundamentais para o diagnóstico precoce e tratamento.

Existe carência de estudos na literatura que avalie a sobrevida de pacientes com câncer de mama na cidade de Rio Branco. Este município apresenta particularidades econômicas, sociais, culturais, raciais e de acesso a serviços de saúde que precisam ser consideradas em estudo da sobrevida por câncer de mama para melhor entendimento da epidemiologia do câncer no município, ajudando a definir prioridades e direcionar ações de controle desta neoplasia, além de permitir uma avaliação da assistência prestada as pacientes acometidas por ela.

5 Objetivos

5.1 Objetivo Geral

Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e a sobrevida hospitalar das mulheres diagnosticadas com câncer de mama, residentes no Município de Rio Branco, entre junho de 2007 e maio de 2012.

5.2 Objetivo Específico

- Caracterizar o perfil das mulheres diagnosticadas com câncer de mama primário entre junho de 2007 e maio de 2012 no município de Rio Branco/AC quanto a idade, aos fatores epidemiológicos e clínicos.
- Estimar a sobrevida hospitalar em 1, 2 e 5 anos das mulheres diagnosticadas e tratadas de câncer de mama no UNACON/AC no município de Rio Branco/AC, nos anos de 2007 a 2012, segundo fatores clínicos e tratamento.
- Identificar os fatores preditivos da sobrevida hospitalar do câncer de mama, segundo os marcadores moleculares e a idade ao diagnóstico, no município de Rio Branco/AC.

5.3 Estrutura da Dissertação

A dissertação foi estruturada sob a forma de dois artigos, o primeiro atendendo ao primeiro objetivo específico, e o segundo atendendo aos segundo e terceiro objetivo:

Artigo 1 - Características clínicas e epidemiológicas dos casos incidentes de câncer de mama diagnosticados entre 2007 e 2012, no município de Rio Branco, Acre.

Artigo 2 - Sobrevida hospitalar e fatores preditivos de óbito em mulheres diagnosticadas com câncer de mama nos anos de 2007-2012 no município de Rio Branco, Acre.

6 ARTIGO I

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS CASOS
INCIDENTES DE CÂNCER DE MAMA DIAGNOSTICADOS ENTRE
2007 E 2012, NO MUNICÍPIO DE RIO BRANCO, ACRE.

Autores: FUJIMOTO, R.H.P*; KOIFMAN, R.J.**; LEAL, E.A.S.***; SILVA, I.F.**

* Programa de Mestrado em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre.

** Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública – Fundação Oswaldo Cruz.

*** Programa de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Acre.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é um grave problema de saúde pública, devido à heterogeneidade da doença, dificuldade de controle dos fatores de risco, abordagem de rastreamento e tratamento. **Objetivo:** Caracterizar o perfil das mulheres diagnosticadas com câncer de mama primário entre junho/2007 a maio/2012 no município de Rio Branco/AC quanto à idade, aos fatores epidemiológicos, clínicos e tratamento. **Metodologia:** Realizado estudo descritivo de casos incidentes de câncer de mama diagnosticadas entre junho/2007 e maio/2012. O estudo incluiu variáveis sócio-demográficas, clínicas, tumorais e tratamento realizado. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo cálculo da frequência absoluta e relativa (Qui-quadrado, grau de significância de 5%) e variáveis contínuas pelo cálculo da média, mediana, desvio padrão e teste T-Student (grau de significância de 5% após estratificação). **Resultados:** A idade média das pacientes foi de 52,9 anos, variando de 21-87 anos, com 60,4% de mulheres com mais de 50 anos, na sua maioria não brancas (80,3%). 13,6% apresentaram histórico familiar de câncer de mama, na maioria mãe e irmã (7,1%). Cirurgia e radioterapia foi o tratamento mais utilizado em todos os estadiamentos (estádio IV não avaliado), sendo ressecção incompleta no estágio I (54,8%) e completa nos estádios II e III (68,3% e 77,6%, respectivamente), com mais de 2 linfonodos envolvidos (97,4%). Os receptores hormonais foram positivos para estrogênio (70,2%) e progesterona (59,7%), tendo recebido hormonioterapia em mais 90,0% dos casos, e negativos para o HER2 (75,5%). **Conclusão:** O diagnóstico em estadiamentos mais avançados demonstra fragilidade do sistema de rastreamento, requerendo tratamentos com associações terapêuticas mais complexas e invasivas, por vezes sem possibilidade de cura. Tratamento padrão composto por cirurgia e radioterapia, associada ou não a quimioterapia e hormonioterapia, foi a modalidade terapêutica mais frequente em todos os estadiamentos, e esteve associada à idade, estadiamento, grau histológico e número de linfonodos comprometidos.

Palavras-chave: câncer de mama, epidemiologia, fatores de risco.

ABSTRACT (Article 1)

Introduction: Breast cancer is a serious public health problem due to the heterogeneity of the disease, the difficulty in controlling its risk factors, tracking approach and treatment. **Objective:** To characterize the profile of women diagnosed with primary breast cancer from June 2007 to May 2012 in the city of Rio Branco/AC as regards age, epidemiological and clinical factors and treatment. **Methodology:** A descriptive study on the occurring cases of breast cancer diagnosed between June 2007 and May 2012 was performed. It included socio-demographic, clinical and tumor variables as well as the treatment performed. Categorical variables were evaluated by calculating absolute and relative frequencies (Chi-square, significance level 5%), and continuous variables were evaluated by calculating the mean, median, standard deviation and terciles and Student's t test (significance level of 5% after stratification). **Results:** The patients' mean age was 52.9 years, ranging from 21 to 87 years, and 60.4% of the women were older than 50 years. Most of them were non-white (80.3%). 13.6% showed a family history of breast cancer, and in most cases the family members who had had cancer were their mothers or sisters (7.1%). Surgery and radiotherapy were the treatment most often performed in all stages (stage IV was not evaluated), with incomplete resection in stage I (54.8%) and complete resection in stages II and III (68.3% and 77.6%, respectively), with more than 2 lymph nodes involved (97.4%). Hormone receptors were positive for estrogen (70.2%) and progesterone (59.7%), and patients received hormone therapy in more than 90.0% of cases. Hormone receptors were negative for HER2 (75.5%). **Conclusion:** Diagnosis in more advanced stages shows the fragility of the tracking system, thus requiring treatment with more complex and invasive therapeutic associations, at times with no possibilities of cure. Standard treatment consisting of surgery and radiotherapy, associated with chemotherapy or not, was the most frequent therapeutic modality in all stages, and it was associated with age, staging, histological level and number of compromised lymph nodes.

Key words: breast cancer, epidemiology, risk factors.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um grave problema de saúde pública nos países desenvolvidos e em grande parte dos países em desenvolvimento, de modo que esta neoplasia foi a segunda mais incidente no mundo em 2012 entre as mulheres, com uma mortalidade elevada tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (IARC, 2013). Embora as taxas de incidência sejam mais elevadas nos países desenvolvidos, as taxas de mortalidade também são consideradas elevadas em países em desenvolvimento (15/100 mil mulheres), refletindo um diagnóstico tardio e, conseqüentemente, uma baixa sobrevivência nesses países (IARC, 2014).

No Brasil, a taxa de mortalidade por câncer de mama ajustada pela população mundial vem aumentando ao longo dos anos, de modo que em 1990 esta taxa era de 57,05/100.000 mulheres e em 2011 a mortalidade foi de 63/100.000 mulheres (INCA, 2014). No município de Rio Branco/AC, o câncer de mama foi a segunda neoplasia mais incidente entre as mulheres nos anos de 2007 a 2009 (41,5/100 mil mulheres), com maior magnitude sendo observadas nas faixas de 50 a 59 anos e de 60 a 69 anos (13,7 e 11,8/100 mil mulheres respectivamente), seguidas da faixa de maiores de 70 anos e 40 a 49 anos (6,6 e 6,3/100 mil mulheres respectivamente) (NAKASHIMA et al., 2010). A taxa de mortalidade por câncer de mama neste município elevou-se de 2,9/100 mil mulheres em 1993 para 6,4/100 mil em 2004 (NAKASHIMA et al., 2011).

O controle da mortalidade por câncer de mama está intimamente ligado ao acesso aos serviços de saúde, diagnóstico precoce da doença, tratamento eficaz e ao seguimento adequado. Assim, os países que implementaram programas de rastreamento e diagnóstico precoce de forma organizada observaram uma redução significativa na incidência e mortalidade por câncer de mama (KINGSMORE et al., 2003; NELSON et al., 2009).

O estadiamento reflete o estágio de progressão da doença (PLEVRITIS et al., 2007). Estadiamentos precoces (I e II), em fase inicial da doença, proporcionam cirurgias menos mutiladoras, menor risco de recidiva e com boa sobrevivência (YUREK et al., 2000; GEBRIM et al., 2011). Estadiamentos mais

avançados (III e IV) com maior comprometimento linfonodal (>4), implicam em maior risco de recidiva e/ou metástase (GEBRIM et al., 2011). Assim, o protocolo padrão para tratamento locoregional do câncer de mama inclui a cirurgia para remoção da mama (incompleta ou completa) com estabelecimento de margem cirúrgica livre de células neoplásicas, com a radioterapia completa sendo o tratamento que destrói células neoplásicas residuais no tecido (SOARES, 2012). Tumores com receptores hormonais positivos são favorecidos com terapia endócrina, que representa importante estratégia para redução da mortalidade (FERNANDES et al., 2011).

Desta forma, a caracterização do perfil epidemiológico, clínico e de tratamento dos casos incidentes de câncer de mama em uma população, contribui para a avaliação do padrão de rastreamento, além da adequação dos protocolos de tratamento implementados (LEITE et al., 2011; RODRIGUES et al., 2010).

No município de Rio Branco/AC, o programa de rastreamento e de detecção precoce e tratamento do câncer de mama foram sistematicamente organizados a partir de junho de 2007, com a criação da Unidade de Atendimento de Alta Complexidade (UNACON). Portanto, torna-se necessário caracterizar as mulheres diagnosticadas com câncer de mama primário no município de Rio Branco/AC, contribuindo para o planejamento e a avaliação de programas do controle da doença nos distintos níveis de atenção, colaborando para a melhor adequação da oferta de serviços às realidades regionais. Desta forma, o objetivo deste estudo é caracterizar o perfil das mulheres diagnosticadas com câncer de mama primário entre junho/2007 e maio/2012 no município de Rio Branco/AC quanto aos fatores epidemiológicos, clínicos e de tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

População e desenho do estudo

Foi realizado um estudo observacional descritivo da série de casos de mulheres diagnosticadas com câncer de mama no município de Rio Branco,

Acre. Foram incluídas no estudo todas as mulheres com câncer de mama primário, diagnosticado entre 01 de junho de 2007 e 31 de maio de 2012, e residentes no município de Rio Branco, Acre.

No período do estudo, o registro hospitalar do UNACON apresentou 285 pacientes com câncer de mama, sendo excluídas duas devido registro duplicado, sete por serem do sexo masculino, oito por diagnóstico de segundo tumor primário, recidiva tumoral ou metástase, e noventa e nove por não serem residentes em Rio Branco. Assim, cento e sessenta e nove (N=169) mulheres compuseram o universo da pesquisa. Este projeto atendeu as recomendações da Resolução CNS n. 466/2012, sendo aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Acre através do Parecer n. 440.453.

Coleta de dados

As pacientes foram selecionadas a partir do registro hospitalar da Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia do Acre–UNACON/AC, referência na assistência pública ao câncer no estado. Os dados das pacientes foram coletados diretamente do prontuário clínico ou através de arquivos informatizados, utilizando formulário padronizado. Além disso, foram utilizados os laudos emitidos pelos laboratórios de anatomia patológica e clínica oncológica (públicos e privados) do município de Rio Branco, Acre, para complementação das informações de diagnóstico e tratamento.

Variáveis do estudo

Foram coletadas as variáveis relativas às pacientes como idade ao diagnóstico (contínua), sendo categorizada (<30, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 e >70 anos) e posteriormente dicotomizada (< 50 anos e \geq 50 anos), conforme recomendação de idade para rastreamento (INCA, 2004). Também foram coletados o estado conjugal (com e sem companheiro), cor da pele (branca e não branca), hábito de etilismo (sim e não) e tabagismo (sim e não), escolaridade (não alfabetizada, alfabetizada, primário incompleto, primário completo, secundário incompleto, secundário completo e superior) e presença

de comorbidades (hipertensão, diabetes, HIV ou outras morbidades [sim e não]), ou outro câncer (sim e não). Além disso, também foram coletadas informações sobre o histórico familiar de câncer e câncer de mama entre parentes até o 4º grau, incluindo o número de parentes, o grau de parentesco e os sítio do tumor.

As informações referentes ao tumor incluíram o tamanho tumoral ($< 2,0$ cm e $\geq 2,0$ cm), o estadiamento (I, II, III e IV conforme proposta por Bloom e Richardson e modificada por Elston e Ellis (1991)); o tipo histológico (ductal *in situ*, ductal invasivo e outros tipos); o grau histológico (graus 1, 2 e 3), a localização tumoral (esquerda externa, esquerda interna, direita externa, direita interna e outros locais) e o estado da margem cirúrgica (livre e comprometida).

Os marcadores tumorais estudados foram o receptor de estrogênio (RE), o receptor de progesterona (RP), o oncogene *TP53* e o HER2. Esvaziamento linfonodal axilar (sim e não) e número de linfonodos comprometidos (até 2 e > 2 linfonodos); biópsia do linfonodo sentinela (não avaliado e avaliado) e estado do mesmo (negativo e positivo) também caracterizaram o tumor neste estudo.

O estudo do tratamento inclui a realização de cirurgia (sim e não), o tipo de cirurgia (ressecção completa, incompleta ou paliativa), a realização de radioterapia (sim e não), o número de sessões de radioterapia (até 25 sessões e $>$ de 25 sessões), a duração da radioterapia (até 5 semanas e mais de 5 semanas), a realização de quimioterapia (sim e não), o tipo de quimioterapia (adjuvante e neoadjuvante), a realização de hormonioterapia e/ou terapia alvo (sim e não), local de realização do tratamento (Hospital das Clínicas-AC e outro local), incluindo a presença de atraso (sim e não) e o motivo do atraso (efeito colateral, problema técnico, recusa e outro).

Análise Estatística

Inicialmente foi realizado a análise de completude e consistência dos dados utilizando os critérios de Romero e Cunha (2007) que classifica as variáveis com base na incompletude das mesmas, qualificando-as como excelente ($< 5\%$ de dados incompletos), bom (5-10% de dados incompletos), regular (10-30% de dados incompletos), ruim (30- 50% de dados incompletos)

e muito ruim (maior que 50% de dados incompletos). As variáveis com informações ausentes ou desconhecidas foram consideradas como ignoradas.

Em seguida foi efetuada uma análise descritiva univariada dos dados, estimando as frequências das variáveis categóricas e as médias, mediana, desvio padrão e tercis das variáveis contínuas. As diferenças entre as proporções das variáveis categóricas foram avaliadas através do teste qui-quadrado, enquanto as diferenças entre as médias das variáveis contínuas foram avaliadas através do teste T-Student, ambos com grau de significância de 5%. Posteriormente as variáveis contínuas foram estratificadas com base nas médias, medianas e tercis.

Em seguida foram realizadas análises estratificadas das características tumorais conforme tratamento cirúrgico e radioterapia (sim e não), e conforme tratamento hormonal/terapia alvo (sim e não). As características dos tratamentos implementados foram estratificados por estadiamento, exceto o IV por impossibilidade terapêutica pelo avanço da neoplasia. Por fim, foi avaliado as características locais do tratamento, conforme terapêuticas implementadas. Para avaliação das diferenças entre as proporções dos estratos, foi utilizado o teste Qui-quadrado com grau de significância de 5 %.

Os dados nas fontes de diagnóstico e tratamento foram organizados no software Microsoft Office Excell 2010® e posteriormente analisados no software *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS) versão 12.0.

RESULTADOS

A idade das 169 mulheres diagnosticadas com câncer de mama variou de 21 a 87 anos, com mediana e média 53 anos ($dp \pm 13,00$). De acordo com a tabela 1 pode-se observar que a maioria das mulheres diagnosticadas com câncer de mama apresentava idade entre 50 a 59 anos (28,4%), sem companheiro (53,3%), cor de pele não branca (80,3%), sem hábitos tabagista ou etilista (74,5% e 94,7%, respectivamente) e sem comorbidades (54,3%). Quanto ao histórico familiar de câncer de mama, o perfil predominante foi de ausência de parentes (86,4%) e, quando presente, 71,4% ocorreram em 1 parente e, por grau, mãe e irmã (52,4%). Outros sítios em parentes foram

ausentes (71,2%) mas, quando presente, predominou em 1 parente e no sistema reprodutivo (37,7%). O tratamento mais realizado foi cirurgia associado à quimioterapia e radioterapia, seguida ou não de hormonioterapia/terapia-alvo (57,4%) e a maioria dos tumores estavam localizados na mama esquerda externa (32,2%). A frequência de biópsia de linfonodo sentinela foi de 13,1%, a maior parte negativo (83,3%).

A tabela 2 apresenta as características do tumor estratificadas segundo realização de cirurgia e radioterapia. Dentre as mulheres com idade inferior a 50 anos (39,6%), 83% foram submetidas ao protocolo de tratamento padrão para câncer de mama (cirurgia e radioterapia), enquanto 65,4% das mulheres com idade superior ou igual a 50 anos foram submetidas a este tratamento ($p=0,026$). Em relação ao estadiamento, foi observado que 78,6% das mulheres no estágio I, 56,7% das mulheres no estágio II e 92,9% das mulheres no estágio III, foram submetidas ao protocolo padrão ($p<0,001$). Em relação ao grau histológico, observou-se que 84,8% dos casos grau 3 e 72,1% dos casos grau 2 foram submetidos ao protocolo de tratamento padrão ($p=0,029$). Em relação ao número de linfonodos comprometidos, foi observado que 97,4% das mulheres com mais de 2 linfonodos comprometidos e 54,1% das mulheres com até 2 linfonodos comprometidos foram submetidas à cirurgia associada à radioterapia ($p<0,001$).

Na tabela 3, se observa que dentre as mulheres com tumor com receptor de estrogênio e progesterona positivos, 90,2% e 92,2%, respectivamente, receberam o tratamento com hormonioterapia; enquanto 91,8% daquelas com perfil molecular RE+RP+ e 82,4% das mulheres com perfil RE+RP/RE-RP+ foram submetidas ao tratamento com hormonioterapia e/ou terapia alvo ($p<0,001$). Em relação à classificação molecular, foi observado que dentre as mulheres classificadas como triplo negativas (22,6%), a grande maioria (96,2%) não recebeu hormonioterapia e/ou terapia alvo; enquanto 50% daquelas que eram RE-RP-Her2+ e 11,4% daquelas que eram positivas para um ou mais receptores hormonais (RE e/ou RP) não receberam o tratamento hormonal.

A Tabela 4 mostra a avaliação do tipo de tratamento implementado, segundo o estadiamento até estágio III, e observou-se que 78,6% das mulheres com estadiamento I (n=28) receberam o tratamento padrão enquanto

21,4% receberam cirurgia associada à quimioterapia. Já entre as mulheres com estadiamento II, 36,7% receberam a cirurgia e quimioterapia. Dentre as mulheres com estadiamento I, 54,8% foram submetidas à ressecção incompleta, 23,3% não receberam radioterapia e 43,7% receberam quimioterapia. Dentre as mulheres com estadiamento-II, 31,7% foram submetidas à ressecção incompleta, a maioria recebeu quimioterapia (85,5%) e 40,3% não receberam radioterapia. Por outro lado, dentre as mulheres com estadiamento III, a maioria (77,6%) foi submetida à ressecção completa, receberam quimioterapia (97,7%) e foram submetidas à radioterapia (90,9%).

Na tabela 5 se observa que em todas as modalidades de tratamento - cirurgia (67,6%), quimioterapia (69,0%), radioterapia (83,8%) e hormonioterapia/terapia alvo (74,2%) - o Hospital das Clínicas do Acre foi o maior executor. A maioria dos atrasos em quimioterapia (20,9%), radioterapia (10,9%) e hormonioterapia/terapia alvo (32,0%) foram devido a efeito colateral (54,2%, 60,0% e 71,0%, respectivamente).

O tratamento cirúrgico associado à radioterapia alcançou percentual superior a 60% nos anos de 2008 a 2011, ficando abaixo de 50% em 2007.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostram que, no município de Rio Branco/AC de Junho/2007 a maio/2012, 75,7% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama se encontravam na faixa recomendada pela Sociedade Brasileira da Mastologia (\geq 40-69 anos), enquanto que 47,9% na faixa recomendada pelo Ministério da Saúde (50-69 anos) (SBC, 2008; INCA, 2004). Apesar disso, foi observado que 14,2% das mulheres diagnosticadas tinham menos que 40 anos de idade. Assim, a idade média ao diagnóstico de câncer de mama em Rio Branco (53 anos) está abaixo das médias observadas em estudos realizados na região sudeste (56,4 a 57,2) e sul (54 anos) do Brasil, e da média (61 anos) das mulheres americanas (ABREU et al, 2012; GUERRA et al, 2009; NCI, 2011).

O Ministério da Saúde recomenda que mulheres a partir de 40 anos realizem exame clínico das mamas anualmente, e que mulheres com idade

entre 50 e 69 anos realizem rastreamento mamográfico pelo menos a cada dois anos (INCA, 2004). Assim, apesar do resultado aparentemente positivo, 42,0% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama apresentaram idade inferior a 50 anos. Contudo, considerando que o rastreamento compreende a detecção do tumor na fase pré-clínica, e que em mulheres mais jovens o tempo de crescimento tumoral (média de *sojourn*) é maior e em menor intervalo de tempo, disponibilizar rastreamento mamográfico para mulheres com idade inferior a 50 anos possibilitaria um tratamento menos invasivo e/ou com melhor prognóstico (TORRES, 2010). Assim, apesar dos estudos nos países desenvolvidos terem mostrado um alto percentual de mulheres diagnosticadas em estádios precoces (OLUWOLE et al., 2003; WALTERS et al., 2013; SANT et al., 2003), nossos achados mostram que apenas 21,2% das mulheres foram diagnosticadas no estadiamento I.

Vários estudos identificaram maior incidência de câncer de mama em mulheres brancas no Brasil e no mundo (GUERRA et al., 2009; GUIMARÃES & ANJOS, 2012; MORAES et al., 2006; BAQUET et al., 2000), contrário ao observado neste estudo e por Ferreira e Silva (2009) em Vitória-ES. No presente estudo foi observado que 80,3% das mulheres foram classificadas como não-brancas. Três fatores devem ser considerados ao olharmos estes resultados incluindo o aumento de população que se auto-declarou preta ou parda nos últimos anos no Brasil, a maior frequência de população não branca na região norte, e o percentual elevado de não brancos (73,9%) na população do município de Rio Branco (IBGE, 2010).

A história familiar de câncer de mama apresentou frequência de 13,6% entre parentes (até 4º grau) e de 7,1% em mãe e irmã. Este histórico foi inferior ao observado por Soares et al (20,1%), mas superior ao referido na literatura (5-10%) (NAROD et al, 2004).

Apesar de recomendação da ASCO (2005) para realização de biopsia do linfonodo sentinela (BLS) em pacientes em estágio inicial, poucas mulheres (13,1%) foram submetidas a este procedimento. A BLS permite avaliar o risco de recidiva axilar ou metástase à distância, possibilitando a adaptação ao tratamento locoregional e sistêmico (QUADROS et al., 2007). Mulheres sem metástase ou com metástase em 1-2 linfonodos sentinelas com indicação de

cirurgia conservadora e radioterapia, devem ser dispensadas da linfadenectomia, reduzindo a morbidade cirúrgica (LYMAN et al., 2014). Contudo, a baixa frequência do uso da técnica pode ter ocorrido por falta de indicação da mesma, estabelecido como presença de carcinoma ductal *in situ* com necrose isquêmica (comedonecrose) ou alto grau (G3), carcinoma de mama invasivo com diâmetro inferior a 3,0 cm, tumor único, ausência de comprometimento da pele e de sinais clínicos de comprometimento axilar. Casos com histórico de biópsia prévia com presença de hematoma, cicatrizes extensas, plástica de mama ou quimioterapia neoadjuvante também devem descartar a realização da técnica (BARROS et al., 2007).

A conservação da mama, que se fundamenta na exérese cirúrgica do tumor (setorectomia ou quadrantectomia) e no manejo axilar (linfonodo-sentinela com ou sem dissecação axilar), seguida de radioterapia (RT), é o atual tratamento local padrão para a doença em estádios iniciais (SANTOS JR et al., 2012). A indicação da radioterapia após a cirurgia conservadora de mama tem como objetivo destruir as células cancerígenas residuais na margem ou em linfonodos, reduzindo o risco de recorrência de tumor de mama ipsilateral (VINH-HUNG et al., 2004). Assim, ainda que o tratamento cirúrgico removesse o tumor localizado na mama e em linfonodos regionais, células residuais indetectáveis poderiam permanecer no local (tecido mamário restante, cicatriz cirúrgica, parede torácica e linfonodos regionais) ou em sítios distantes, podendo evoluir e adquirir potencial para recorrência, se não tratados (HADDAD, 2011; VINH-HUNG et al., 2004). No presente estudo, foi observado que a maioria das mulheres receberam radioterapia complementar, com menor proporção entre as mulheres no estadiamento II (56,7%) quando comparadas às mulheres no estadiamento I (78,6%) e III (92,9%).

Os tumores com grau histológico 1 realizaram menos cirurgia e radioterapia (46,2%), provavelmente por apresentarem células com maior grau de diferenciação e conseqüentemente, um menor risco de recidiva (NHSBSP, 2005). Pacientes com comprometimento linfonodal (até 2 e mais de 2 linfonodos) realizaram cirurgia e radioterapia (54,1% e 97,4%, respectivamente). Estudo da EBCTCG (2014) mostrou que a radioterapia tem efeito positivo na redução da recorrência e mortalidade por câncer de mama,

tanto para mulheres com 1-3 linfonodos positivos como para 4 linfonodos ou mais, destacando o aumento na precisão da análise linfonodal, o uso mais freqüente de cortes seriados e o reconhecimento mais freqüentes de micrometástases.

As mulheres diagnosticadas em 2007 e 2012 apresentaram percentual de tratamento cirúrgico e radioterapia abaixo de 60%, inferior (86,8%) ao observado por Soares e colaboradores (2012) em Montes Claros-MG em mulheres diagnosticadas entre 2006-2009. Considerando que a cirurgia configura o tratamento padrão do câncer de mama, preocupa o fato de ter havido escassez na oferta da assistência, conforme foi observado por Oliveira e colaboradores (2011) na avaliação do fluxo de tratamento de pacientes em áreas menos densamente povoadas, compondo barreira que compromete a prestação de tratamento adequado em tempo oportuno.

Em relação ao tratamento, se observou que a abordagem loco-regional (cirurgia e radioterapia), com ou sem tratamento adjuvante sistêmico, foi muito frequente tanto em mulheres com idade < 50 anos (83%) quanto em mulheres \geq 50 anos (65,4%), provavelmente por apresentarem estadiamentos precoces, I-II (55,2% e 66,7%, respectivamente). O fato das mulheres com estadiamento II e III terem sido submetidas à ressecção completa da mama (68,3% e 77,6%, respectivamente) sugere que as lesões diagnosticadas não cumpriam os critérios estabelecidos para cirurgia conservadora (diâmetro tumoral < 3 cm, ausência de comprometimento da pele, tumor único, avaliação das margens cirúrgicas, proporção adequada entre volume da mama e do tumor (distorção < 30%) e facilidade de acesso ao sistema de saúde para garantia do seguimento) (BASO et al., 2007; INCA, 2004).

O tratamento padrão radioterápico inclui 25 sessões, contudo nosso estudo observou que 52,5% das mulheres no estadiamento II realizaram mais que 25 sessões, talvez pela busca de tamanho tumoral que permitisse a realização de cirurgia conservadora da mama (NCCC, 2009; PEREZ et al., 2007). Além da intenção curativa, a radioterapia também desempenha um papel paliativo, buscando alívio dos sintomas, restauração da função, prevenção da morbidade da progressão da doença na área tratada, alívio do sofrimento causado pelo câncer, e melhora a qualidade de vida (SEJPAL et al.,

2007). Nosso estudo não avaliou o número inferior a 25 sessões, prática recomendada para pacientes com câncer de mama invasivo precoce após a cirurgia conservadora da mama ou mastectomia.

Na avaliação do uso de terapêuticas sistêmicas (quimioterapia e hormonioterapia), foi observado que a quimioterapia foi menos utilizada somente no estadiamento I, comparada aos demais estadiamentos (exceto o IV), como também registrado por Cintra et al. (2008) em mulheres com câncer de mama invasivo não-metastático submetidas à cirurgia e quimioterapia adjuvante, com melhor sobrevida naquelas com uso de CMF, estadio I e sem comprometimento linfonodal. A prevenção de recorrência do câncer de mama, erradicando possíveis depósitos micrometastáticos do tumor, deve justificar a terapêutica nos estadiamentos II e III (HAROLD et al., 2008).

O tratamento com hormonioterapia aplicado a mulheres que apresentam tumores com receptores hormonais positivos possibilita melhor resposta terapêutica (NUNES et al., 2011; MENDONÇA et al., 2004; MORAES et al., 2006). No presente estudo observamos que mais de 90% dos tumores positivos para os receptores de estrogênio, de progesterona e de ambos (RE+RP+), foram tratados com hormonioterapia. Por outro lado, foi observado que 10,8% de mulheres com tumores RE-RP- recebeu terapia endócrina. Em tumores positivos em um dos receptores (RP+RE-/RE+RP-) o percentual de hormonioterapia foi menor (82,4%). Esses achados foram semelhantes aos resultados de Dünwald et al. (2007) que, ao avaliar os dados do SEER observaram que a terapia endócrina foi realizada somente em 17,6% das mulheres RP+RE-/RE+RP-. Mulheres com positividade dos receptores hormonais, que não receberam tratamento hormonal, são privadas da possibilidade de maior sobrevida livre da doença e global, além dos riscos. O uso da terapia endócrina em pacientes RE+ e/ou RP+ proporciona ganho na ausência de recorrência local, contralateral regional ou à distância de 2%, e para RE+ pode chegar a 10% com uso por 7 anos (BIG, 2005; FISHER et al., 2001).

O receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) apresentou amplificação em 24,5% dos casos, superior ao observado na literatura (20%) e, apesar da resistência a terapia endócrina em geral, as

pacientes podem se beneficiar de terapia alvo, de forma isolada ou com associação à quimioterapia, reduzindo o risco de recidiva em 50% (KONECNY et al., 2003; HACKSHAW et al., 2009; DAVIDSON et al., 2005). O valor prognóstico desfavorável do HER2 justifica a sua pesquisa para programação terapêutica, contudo somente 65% dos tumores foram avaliados (FERNANDES et al., 2011).

Desta forma, visto que células de tumores triplo-negativo não apresentam em sua superfície a expressão de receptores de estrogênio, de progesterona ou HER-2, os mesmos não se beneficiam de alguns tratamentos alvo moleculares altamente efetivos, como o trastuzumabe, ou as terapêuticas hormonais (FERNANDES et al., 2009), sendo a quimioterapia o tratamento padrão para essas pacientes. Contudo, chama a atenção no presente estudo o fato de que mulheres com subtipo molecular triplo negativo receberam terapia endócrina ou terapia alvo (3,8%); e de que dentre aquelas que apresentavam RE-RP-HER2+, 50% recebeu terapia endócrina ou terapia alvo.

A maioria dos tratamentos implementados foram realizados na cidade de Rio Branco, sendo os tratamentos cirúrgicos realizados no Hospital das Clínicas do Acre, enquanto os tratamentos radioterápico, quimioterápico e hormonioterapia, foram efetuados no UNACON/AC, situado em prédio anexo ao referido hospital. Isto favorece o acesso das pacientes, oferecendo segurança para opção terapêutica da paciente e melhor aderência ao tratamento. Os atrasos terapêuticos foram pouco frequentes para quimioterapia (20,9%) e radioterapia (10,9%), contudo, bastante frequentes na hormonioterapia (32%). Dentre as principais razões para este atraso, destaca-se o efeito colateral.

Dentre as principais limitações do presente estudo está a falta de padronização referentes à informações pessoais, clínicas e de tratamento no prontuário, além da carência de marcadores tumorais. Além disso, o pequeno tamanho amostral não permitiu que se realizasse modelagens estatísticas mais elaboradas. No entanto, este estudo conta com a vantagem de ter incluído todos os casos incidentes de câncer de mama, ter validado todas as informações referentes às características do tumor e de marcadores moleculares com os laudos de anatomia patológica dos laboratórios públicos e

privados do município. Assim, os achados do presente estudo fornecem informações úteis à administração do hospital, pesquisadores multidisciplinares, gestores de políticas oncológicas e, especialmente às mulheres, usuárias em todos os níveis de atenção.

CONCLUSÃO

O diagnóstico em estadiamentos mais avançados demonstra uma fragilidade do sistema de rastreamento, requerendo tratamentos com associações terapêuticas mais complexas e invasivas, por vezes sem possibilidade de cura. Tratamento padrão composto por cirurgia e radioterapia, associada ou não a quimioterapia e hormonioterapia, foi a modalidade terapêutica mais frequentes em todos os estadiamentos, e esteve associada à idade, estadiamento, grau histológico e número de linfonodos comprometidos.

AGRADECIMENTOS

A realização desta pesquisa foi parcialmente apoiada pelo CNPq e CAPES através da Associação Temporária entre a Universidade Federal do Acre e a Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ.

REFERENCIAS (Artigo 1)

ABREU, E.; KOIFMAN, R.J; FANQUEIRO, A.G.; LAND, M.G.P.; KOIFMAN S. Sobrevida de dez anos de câncer de mama feminino em coorte populacional em Goiânia (GO), Brasil, 1988-1990. Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública, v. 20, n. 3, 2012, p. 305-313.

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY-ASCO. ASCO Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: Guideline Summary. Journal of Oncology Practice, v. 1, n.4, 2005, p.134-136.

BAQUET, C.R.; COMMISKEY, P. Socioeconomic factors and breast carcinoma in multicultural women. American Cancer Society, v. 88, n. 5, p. 1256-1264, 2000.

BARROS, A.C.S.D., BARBOSA, E.M., GEBRIM, L.H., ANELLI, A.; FIGUEIRA FILHO, A.; DEL GIGLIO, A. et al. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama. In: QUADROS, L.G.A.; GEBRIM, L.H. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. Rio de Janeiro: Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 29, n. 3, 2007, p. 161.

BREAST INTERNATIONAL GROUP (BIG) 1-98 Collaborative Group, THÜRLIMANN B, KESHAVIAH A, COATES AS, MOURIDSEN H, MAURIAC L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. New England Journal of Medicine, v. 353, 2005, p.2747-57.

BRITISH ASSOCIATION OF SURGICAL ONCOLOGY (BASO). British Association of Plastic Surgeons (BAPS). Training Interface Group in Breast Surger. Oncoplastic breast surgery - A guide to good practice. EJSO, v. 33, S1-S23, 2007.

CINTRA, J.R.D.; GUERRA, M.R.; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T. Sobrevida específica de pacientes com câncer de mama não-metastático submetidas à quimioterapia adjuvante. São Paulo: Revista da Associação Médica Brasileira, v. 54, n. 4, jul-ago. 2008, p. 341.

DAVIDSON, N.E.; O'NEILL, A.M.; VUKOV, A.M.; OSBORNE, C.K.; MARTINO, S. WHITE, D.R. et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). Journal of Clinical Oncology, v. 23, n. 25, set. 2005, p. 5973-5982.

DÜNNWALD, L.K.; ROSSING, M.A.; LI, C.E. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. Breast Cancer Research, v. 9, n.1, 2007, p. 1-10.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP-EBCTCG. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year

recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Londres: Lancet*, mar. 2014. Disponível em: <[http://dx.doi.org/ 10.1016/ S0140-6736\(14\)60488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8)>. Acesso em: 19 mai. 2014.

ELSTON C, ELLIS I. 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*, v. 19, p. 403-410, 1991.

FERNANDES JR., A.S.; LIMA, A.A.P.R.; LIMA, E.M.; HORTA, H.L.; COUTINHO, L.F.P.; NEUENSCHWAMDER, L.C. et al. (ed.). *Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Câncer de Mama: terapia endócrina e terapia alvo*. Sociedade Brasileira de Cancerologia. Sociedade Brasileira de Mastologia. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, jan. 2011, p. 09.

FERNANDES, G.S.; CALABRICH, A.; KATZ, A. Câncer de mama triplo-negativo: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos. *Revista Brasileira Mastologia*, v. 19, n. 2, abr-jun. 2009, p. 76-82.

FERREIRA E SILVA P. Perfil de mulheres com câncer de mama atendidas em Vitória - ES: Influência das variáveis sociodemográficas com o estadiamento clínico do tumor antes do tratamento. *Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)*. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, 2009.

FISHER, B.; DIGNAM, J.; BRYANT, J.; WOLMARK, N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *Journal National Cancer Institute*, v. 93, 2001, p.684-690.

GEBRIM, L.H.; ELIAS, S.; MILLEN, E.; SILVA, B.B., SOUSA, J.A.; MENKE, C.H. et al (ed.). *Câncer de mama: tratamento cirúrgico*. Sociedade Brasileira de Mastologia. Sociedade Brasileira de Cancerologia, 2011, p. 3-12.

GUERRA, M.R.; MENDONÇA, G.A.S.; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; CINTRA, J.R.D.; CARVALHO, L.M.; MAGALHÃES, L.M.P.V. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública*, v. 25, n. 11, 2009, p. 2455-2466.

GUIMARÃES, A.G.C.; ANJOS, A.C.Y. Caracterização sociodemográfica e avaliação da qualidade de vida em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico adjuvante. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 58, n. 4, 2012, p. 581-592.

HACKSHAW, A.; BAUM, M.; FORNANDER, T.; NORDENSKJOLD, B.; NICOLUCCI, A.; MONSON, K. et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 101, n. 5, mar. 2009, p. 341-349.

HADDAD, C.F. Radioterapia adjuvante no câncer de mama operável. FEMINA, v. 39, n. 6, jun. 2011, p. 296.

HAROLD, J.; BURSTEIN, J.R.H.; MORROW, M. Malignant tumours of the breast cancer. Adjuvant systemic therapy. In: DEVITA JR., V.T.; LAWRENCE, T.S.; ROSENBERG, S.A. (Ed.). Cancer. Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, p. 85.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER-IARC. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx>. Acesso: 29 jan. 2014.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER-IARC. 12 dec 2013. Disponível em: <http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf>. Acesso: 29 jan 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-IBGE. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira 2010. Em cor ou raça . Rio de Janeiro, RJ, 2010, p. 225-248.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER-INCA. Ministério da Saúde. Controle do câncer de mama. Documento de consenso. Rio de Janeiro, 2004.

KINGSMORE, D.; SEMWOGERERE, A.; HOLE, D.; GILLIS, C. Specialisation and breast cancer survival in the screening era. British Journal of Cancer, v. 88, n. 11, p.1708-1712, 2003.

KONECNY, G.; PAULETTI, G.; PEGRAM, M.; UNTCH, M.; DANDEKAR, S.; AGUILAR, Z. et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor positive primary breast cancer. Journal of the National Cancer Institute, v. 95, n. 2, jan. 2003, p.142-153.

LEITE, F.M.C.; BUBACH, S.; AMORIM, M.H.C.; CASTRO, D.S.; PRIMO, C.C. Mulheres com diagnóstico de câncer de mama em tratamento com tamoxifeno: perfil sociodemográfico e clínico. Revista Brasileira de cancerologia, v. 57, n. 1, 2011, p. 15-21.

LYMAN, G.H.; TEMIN, S.; EDGE, S.B.; NEWMAN, L.A.; TURNER, R.R.; WEAVER, D.L. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. Disponível em: <<http://jco.asco.org/content/early/2014/03/18/JCO.2013.54.1177.full.pdf+html>>. Acesso em: 08 jun. 2014.

MENDONÇA, G.A.S.; SILVA, A.M.; CAULA, W.M. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública, v. 20, n. 5, 2004, p. 1232-1239.

MORAES, A.B.; ZANINI, R.R.; TURCHIELLO, M.S.; RIBOLDI, J.; MEDEIROS, L.R. Estudo de sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no

Hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul. Caderno de Saúde Pública, v.22, n. 10, 2006, p. 2219-2228.

NAKASHIMA, J.P.; KOIFMAN, R.J.; KOIFMAN, S. Estimativa de incidência de câncer de base populacional em Rio Branco, AC, 2007-2009. Dissertação (mestrado em Saúde Coletiva). Universidade Federal do Acre, 2010.

NAKASHIMA, J.P.; KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R.J. Tendência de mortalidade por neoplasias malignas selecionadas em Rio Branco, AC, Brasil, 1980-2006. Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública, v. 27, n. 6, p. 1165-1174, 2011.

NAROD, S.A.; FOULKES, W.D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nature Reviews Cancer, v. 4, n. 9, 2004, p.665-76.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) 2007-2011. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/staffacts/html/breast.html>>. Acessado em: 02 jun 2014.

NATIONAL COLLABORATING CENTER FOR CANCER-NCCC. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Adjuvant radiotherapy. Cap. 6. Wales: NCCC, fev. 2009, p. 77.

NELSON, H.D.; TYNE, K.; NAIK, A.; BOUGATSOS, C.; CHAN, B.K.; HUMPHREY, L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Philadelphia: Annals of Internal Medicine, v. 10, n. 151, p. 727-737, 2009.

NHSBSP. NHS Cancer Screening Programmers; the Royal College of Pathologists. Pathology Reporting of Breast Disease. Histological Grade. Cap. 17. Halkkefield: Charlesworth, jan. 2005, p.74.

NUNES, R.D.; FREITAS-JUNIOR, R.; MARTINS, E.; CURADO, M.P.; FREITAS, N.M.A.; OLIVEIRA, J.C. Estudo de sobrevivência das mulheres com câncer de mama na cidade de Goiânia, entre 1995 e 2003. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO, 2011.

OLIVEIRA, E.X.G.; MELO, E.C.P.; PINHEIRO, R.S.; NORONHA, C.P.; CARVALHO, M.S. Acesso à assistência oncológica: mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e dos atendimentos ambulatoriais. O caso do câncer de mama. Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública, v. 27, n. 2, fev. 2011, p. 317-326.

OLUWOLE, S.F.; ALI, A.O.; ADU, A.; BLANE, B.P.; OROPEZA, R.; FREEMAN, H.P. Impact of a cancer screening program on breast cancer stage at diagnosis in a medically underserved urban community. Journal of the American College of Surgeons, v. 196, n. 2, fev. 2003, p. 180-188.

PEREZ, C; BRADY, L.; Principles and practices of radiation oncology. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007.

PLEVRITIS, S.K.; SALZMAN, P.; SIGAL, B.M.; GLYNN, P.W. A natural history model of stage progression applied to breast cancer. *New York: Statistics in Medicine*, v. 26, n. 3, 2007, p. 581-595.

QUADROS, L.G.A.; GEBRIM, L.H. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. *Rio de Janeiro: Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 29, n. 3, 2007, p. 161

RODRIGUES, J.S.M.; FERREIRA, N.M.L.A. Caracterização do perfil epidemiológico do câncer de mama em uma cidade do interior paulista: conhecer para intervir. *Revista Brasileira de cancerologia*, v. 56, n. 4, 2010, p. 431-441.

ROMERO, D.E.; CUNHA, C.B. Avaliação da qualidade das variáveis epidemiológicas e demográficas do sistema de Informações sobre nascidos vivos, 2002. *Caderno de Saúde Pública*, v. 23, n. 3, 2007, p. 701-714.

SANTOS JR, J.C.; SOARES, L.F.M. Câncer de mama. In: VIEIRA, S.C.; LUSTOSA, A.M.L.; BARBOSA, C.N.B.; TEIXEIRA, J.M.R.; BRITO, L.X.E.; SOARES, L.F.M. *Oncologia Básica*. 1ª ed. Cap. 3. Teresina: Ed. Fundação Quixote, 2012, p. 41-60.

SANT, M.; ALLEMANI, C.; CAPOCACCIA, R.; HAKULINEM, T.; AARELEID, T.; COEBERGH, J.W. et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *International journal of cancer*, v. 106, n. 3, set. 2003, p. 416-422.

SEJPAL, S.V; BHATE, A.; SMALL JR., W. Palliative Radiation Therapy in the Management of Brain Metastases, Spinal Cord Compression, and Bone Metastases. *Seminars in Interventional Radiology*, v. 24, n. 4, p. 363-374, dez. 2007.

SOARES, P.B.M.; QUIRINO FILHO, S.; SOUZA, W.P.; GONÇALVES, R.C.R.; MARTELLI, D.R.B.; SILVEIRA, M.F.; MARTELLI JUNIOR, H. Características das mulheres com câncer de mama assistidas em serviços de referência do Norte de Minas Gerais. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 15, n. 3, 2012, p. 595-604.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA-SBM. Rastreamento do Câncer de Mama na Mulher Brasileira. *Reunião Nacional de Consenso 10, 2008, São Paulo*. Disponível em: <http://www.sbmastologia.com.br/download/reuniao_de_consenso_2008.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2014.

TORRES, A.F. Estratégias para prevenção primária e secundária do câncer de mama. In: BARROS, A.C.S.D.; POMPEI, L.M.; SILVEIRA, J.B.M (ed.). *FEBRASGO. Manual de Orientação Mastologia*. FEBRASGO, 2010, p. 57- 68.

VINH-HUNG, V.; VERSCHRAEGEN, C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *Journal of National Cancer Institute*, v. 96, n. 2, jan. 2004, p. 115-121.

YUREK D, FARRAR W, ANDERSEN BL. Breast cancer surgery: comparing surgical groups and determining individual differences in postoperative sexuality body change stress. *Journal Consult Clinical Psychology*, v. 68, n. 4, 2000, p. 697-709.

WALTERS, S.; MRINGE, C.; BUTLER, J.; RACHET, B.; BARRETT-LEE, P.; BERGH, J. et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: a population-based study. *British Journal of Cancer*, v. 108, n. 5, 2013, p. 1195-1208.

Tabela 1 - Caracterização das mulheres com diagnóstico de câncer de mama, segundo variáveis sócio-demográficas, hábito de vida e história familiar, no município de Rio Branco, AC.

Variáveis	Número de casos (n) ^(a)	Frequência (%)	IC 95%
Idade ao diagnóstico ^(b)			
< 30 anos	8	4,7	1,8-8,1
30-39 anos	16	9,5	54,9-13,6
40-49 anos	47	27,8	21,9-35,3
50-59 anos	48	28,4	20,9-34,8
60-69 anos	33	19,5	13,6-26,6
≥ 70 anos	17	10,1	4,9-14,6
estado conjugal			
com companheiro	70	46,7	37,5-54,7
sem companheiro	80	53,3	38,8-55,0
cor da pele			
branca	27	19,7	12,8-27,0
não branca	110	80,3	73,2-87,4
tabagismo			
não	111	74,5	66,0-81,9
sim	38	25,5	18,1-34,0
etilismo			
não	142	94,7	90,8-98,0
sim	8	5,3	2,0-9,2
comorbidade			
não	82	54,3	46,7-63,3
sim	69	45,7	37,7-53,3
câncer de mama entre parentes			
não	133	86,4	81,2-92,0
sim	21	13,6	8,0-18,8
número de parentes com câncer mama			
1 parente	15	71,4	52,4-89,2
2 parentes ou mais	6	28,6	10,8-47,6
parente com câncer de mama por grau			
mãe e irmã	11	52,4	29,8-71,4
outro parente até 4º grau	10	47,6	28,6-70,2
outras localizações de câncer entre parentes			
não	109	71,2	63,6-79,1
sim	44	28,8	20,9-36,4
número de parentes com outro câncer			
1 parente	30	68,2	55,2-81,8
2 parentes ou mais	14	31,8	18,2-44,8
câncer em parentes por sistema			
reprodutivo	23	37,70	
digestivo	11	18,03	
cabeça e pescoço	7	11,48	

respiratório	7	11,48	
tegumentar/ósseo/muscular	5	8,19	
endócrino	4	6,56	
hematopoético	3	4,92	
sem informação	1	1,64	
Tratamento ^(c)			
Cirurgia	22	14,2	7,9-20,6
cirurgia + quimioterapia	23	14,8	9,0-21,3
cirurgia + radioterapia	11	7,1	3,9-11,6
cirurgia + quimioterapia + radioterapia	89	57,4	48,1-64,5
outro	10	6,5	2,6-11,0
Biópsia do linfonodo sentinela			
não avaliado	119	86,9	81,2-93,2
avaliado	18	13,1	6,8-18,8
estado do linfonodo sentinela			
negativo	15	83,3	61,1-100,0
positivo	3	16,7	0,0-38,9
localização			
esquerda externa	38	32,2	22,3-40,7
esquerda interna	16	13,6	7,6-16,6
direita externa	32	27,1	18,3-33,9
direita interna	8	6,8	1,7-12,3
outros locais ^(d)	24	20,3	13,6-27,7

^(a) os totais podem mudar segundo os *missings*. ^(b) idade média 52,9 anos ($\pm 13,00$), mediana 53,00 anos (percentil 25%: 44,25 anos e 75%: 62 anos) e amplitude de 21 a 87 anos. ^(c) tratamento associado ou não à hormonioterapia. ^(d) lateral direita ou esquerda no mamilo e aréola, porção central, porção axilar ou com

Tabela 2 – Distribuição das características clínicas e moleculares relacionadas ao tumor, segundo o tratamento cirúrgico seguido de radioterapia, em mulheres com diagnóstico de câncer de mama, entre 2007 e 2012, no município de Rio Branco, Acre.(N=169)

Variável	Total ^(a) n (%)	Cirurgia + Radioterapia				Teste χ^2 p-valor
		SIM ^(b)		NÃO ^(c)		
		n	%	n	%	
Idade (anos)						
menor de 50 anos	53 (39,6)	44	83,0	09	17,0	0,026
50 anos ou mais	81 (60,4)	53	65,4	28	34,6	
Estadiamento						
I	28 (21,2)	22	78,6	06	21,4	<0,001
II	60 (45,5)	34	56,7	26	43,3	
III	42 (31,8)	39	92,9	03	7,1	
IV	02 (1,5)	0	0,0	02	100,0	
Tamanho do tumor ^(d)						
Menor que 2,0 cm	36 (27,7)	30	83,3	06	16,7	0,158
2,0 cm ou maior	94 (72,3)	67	71,3	27	28,7	
Tipo histológico						
ductal <i>in situ</i>	12 (9,0)	09	75,0	03	25,0	0,384
carcinoma ductal invasivo	111 (82,8)	82	73,9	29	26,1	
outros	11 (8,2)	06	54,5	05	45,5	
Grau histológico						
grau 1	13 (9,8)	06	46,2	07	53,8	0,029
grau 2	86 (65,2)	62	72,1	24	27,9	
grau 3	33 (25,0)	28	84,8	05	15,2	
Esvazimento axilar						
sim	100 (82,0)	70	70,0	30	30,0	0,526
não	22 (18,0)	15	68,2	07	31,8	
Linfonodos comprometidos						
até 2 linfonodos	61 (61,6)	33	54,1	28	45,9	<0,001
mais de 2 linfonodos	38 (38,4)	37	97,4	01	2,6	
Margem cirúrgica						
livres	94 (81,0)	71	75,5	23	24,5	0,784
comprometidas	22 (19,0)	16	72,7	06	27,3	

^(a) os totais podem mudar devido às perdas; ^(b) associadas ou não à quimioterapia e/ou hormonioterapia. ^(c) Cirurgia (isolada ou associada à QT/hormonioterapia), QT (isolada ou seguida de hormonioterapia), RxT (isolada ou combinada à QT/HMT). ^(d) tamanho tumoral médio de 2,86 cm ($\pm 1,74$) e mediana de 2,5 cm.

Tabela 3. Distribuição das variáveis clínicas e referentes ao tumor segundo o tratamento com hormonioterapia, em mulheres com diagnóstico de câncer de mama, entre 2007 e 2012, no município de Rio Branco, Acre (N=169).

Variável	Tratamento com hormonioterapia ^(a)				Teste X ² p-valor	
	Total ^(b)	SIM**		NÃO		
	n (%)	n	%	n		%
Idade						
< 50	55 (39,0)	42	76,4	13	23,6	0,157
≥ 50	86 (61,0)	56	65,1	30	34,9	
Estadiamento						
I	30 (21,6)	20	66,7	10	33,3	0,209
II	62 (44,6)	46	74,2	16	25,8	
III	43 (30,9)	29	67,4	14	32,6	
IV	04 (2,9)	01	25,0	03	75,0	
Status receptor de estrogênio						
positivo	92 (70,2)	83	90,2	09	9,8	< 0.001
negativo	39 (29,8)	06	15,4	33	78,6	
Status receptor de progesterona						
positivo	77 (59,7)	71	92,2	06	7,8	< 0.001
negativo	52 (40,3)	16	30,8	36	69,2	
Receptores (RE/RP)						
RE+RP+	76 (56,3)	67	91,8	06	8,2	< 0.001
RE+RP-/RE-RP+	17 (13,4)	14	82,4	03	17,6	
RE-RP-	37 (29,1)	04	10,8	33	89,2	
Triplo Negativo						
RE-RP-HER2-	26 (22,6)	01	3,8	25	96,2	< 0.001
RE-RP-HER2+	10 (8,7)	05	50,0	05	50,0	
demais Status	79 (68,7)	70	88,6	09	11,4	
Status do HER2						
Positivo	27 (24,5)	21	77,8	06	22,2	0,148
Negativo	83 (75,5)	52	62,7	31	37,3	

^(a) Terapia endócrina ou terapia alvo. ^(b) Os totais podem variar em função das perdas; ** Qualquer tratamento associado à quimioterapia.

Tabela 4 - Caracterização do tratamento implementado às mulheres com diagnóstico de câncer de mama, segundo estadiamento, no município de Rio Branco, Acre.

Variável	estadio I	estadio II	estadio III	Total	x ²
	n ^(a) (%)	n ^(a) (%)	n ^(a) (%)	n ^(a) (%)	
Idade					
< 50 anos	11 (19,0)	21 (36,2)	26 (44,8)	58 (43,6)	0,369
≥ 50 anos	15 (20,0)	35 (46,7)	25 (33,3)	75 (56,4)	
Tratamento					
Cirurgia+RxT ^(b)	22 (78,6)	34 (56,7)	39 (92,9)	95 (73,1)	0,001
cirurgia + quimioterapia ^(c)	06 (21,4)	22 (36,7)	03 (7,1)	30 (23,8)	
Outro ^(d)	0 (0,0)	04 (6,7)	0 (0,0)	04 (3,1)	
Cirurgia					
não	0 (0,0)	04 (6,2)	01 (2,0)	05 (3,4)	0,231
sim	31 (100,0)	60 (93,8)	49 (98,0)	140 (96,6)	
Tipo de cirurgia					
ressecção completa	14 (45,2)	41 (68,3)	38 (77,6)	93 (66,4)	0,019
ressecção incompleta	17 (54,8)	19 (31,7)	10 (20,4)	46 (32,9)	
paliativa	0 (0,0)	0 (0,0)	01 (2,0)	01 (0,7)	
radioterapia					
não	07 (23,3)	25 (40,3)	04 (9,1)	36 (26,5)	0,001
sim	23 (76,7)	37 (59,7)	40 (90,9)	100 (73,5)	
Nº sessões radioterapia					
até 25 sessões	19 (95,0)	29 (90,6)	31 (91,2)	79 (91,9)	0,839
mais de 25 sessões	01 (5,0)	03 (9,4)	03 (8,8)	07 (8,1)	
Duração radioterapia					
até 5 semanas	08 (40,0)	10 (32,3)	15 (40,5)	33 (37,5)	0,755
6 semanas ou mais	12 (60,0)	21 (67,7)	22 (59,5)	55 (62,5)	
Quimioterapia					
Não	16 (53,3)	09 (14,5)	01 (2,3)	26 (19,1)	0,000
Sim	14 (46,7)	53 (85,5)	43 (97,7)	110 (80,9)	
Tipo quimioterapia					
adjuvante	10 (71,4)	36 (72,0)	27 (62,8)	73 (68,2)	0,612
neodjuvante	04 (28,6)	14 (28,0)	16 (37,2)	34 (31,8)	
Hormonioterapia					
não	10 (33,5)	16 (25,8)	14 (32,6)	40 (29,6)	0,667
sim	20 (66,7)	46 (74,2)	29 (67,4)	95 (70,4)	

^(a) Os totais podem mudar em função das perdas; ^(b) cirurgia e radioterapia, com ou sem quimioterapia e hormonioterapia; ^(c) cirurgia sem radioterapia, com ou sem hormonioterapia; ^(d) Radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia/terapia alvo (isolados ou com HMT).

Tabela 5 - Caracterização das variáveis referentes ao tratamento das mulheres com diagnóstico de câncer de mama no município de Rio Branco, Acre.

Variável	Cirurgia n* (%)	Quimioterapia n* (%)	Radioterapia n* (%)	Hormonioterapia n* (%)
Local				
HC/AC	98 (67,6)	80 (69,0)	88 (83,8)	72 (74,2)
outro	47 (32,4)	36 (31,0)	17 (16,2)	25 (25,8)
Atraso				
não	-	91 (79,1)	82 (89,1)	66 (68,0)
sim	-	24 (20,9)	10 (10,9)	31 (32,0)
Motivo do atraso				
efeito colateral	-	13 (54,2)	6 (60,0)	22 (71,0)
problema técnico	-	0 (0,0)	3 (30,0)	0 (0,0)
recusa	-	2 (8,3)	0 (0,0)	01 (3,2)
outro	-	09 (37,5)	01 (10,0)	08 (25,8)

* Os totais podem variar em função das perdas.

7 ARTIGO II

SOBREVIDA HOSPITALAR E FATORES PREDITIVOS DE ÓBITO EM
MULHERES DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER DE MAMA NOS ANOS DE
2007-2012 NO MUNICÍPIO DE RIO BRANCO, ACRE.

Autores: FUJIMOTO, R.H.P*; KOIFMAN, R.J.**; LEAL, E.A.S.***; SILVA, I.F.**

* Programa de Mestrado em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre.

** Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública – Fundação Osvaldo Cruz.

*** Programa de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Acre.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é um grave problema de saúde pública no mundo e no Brasil, apresentando elevadas taxas de mortalidade especialmente em países em desenvolvimento. Essas taxas variam conforme características biológicas e clínicas que fornecem informações sobre o provável benefício de doentes por uma determinada terapia. **Objetivo:** Estimar a sobrevida hospitalar em 1, 2 e 5 anos das mulheres diagnosticadas e tratadas de câncer de mama no UNACON/AC e identificar os fatores preditivos da sobrevida hospitalar, segundo os marcadores moleculares e a idade ao diagnóstico, no município de Rio Branco/AC. **Metodologia:** Trata-se de um estudo retrospectivo do conjunto de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer de mama em Rio Branco/AC de junho/2007 a maio/2012. Foram coletadas nos prontuários características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas, moleculares e tratamento implementado utilizando formulário padronizado. Foram estimadas as sobrevida das mulheres diagnosticadas com câncer nas coortes de 1, 2 e 5 anos através do Método de Kaplan-Meier, seguida do modelo de riscos proporcionais de Cox para avaliação dos fatores prognósticos. **Resultados:** A idade média da mulheres foi de 52,8 anos. A sobrevida específica por câncer de mama em 1, 2 e 5 anos foi respectivamente de 98,0%, 96,0% e 87,3%. A análise multivariada identificou que comparada à cirurgia combinada à radioterapia, o tratamento cirúrgico (com/sem quimioterapia) foi um fator de risco para o óbito (HR=7,23; IC95% 2,29-2,83) independente do estadiamento. Mulheres no estadiamento-III apresentaram um risco de óbito 3,27 vezes maior, comparadas àquelas no estágio I-II. Margem cirúrgica comprometidas (RH=5,12; IC95%1,65-15,86) tumor \geq 2,5 cm (HR=3,39; IC95% 1,18-9,71) e receptor de progesterona positivo (HR=3,05; IC95%1,03-9,04) foram fatores preditivos de óbito, independente do estadiamento. **Conclusão:** A sobrevida hospitalar em 1, 2 e 5 anos de câncer de mama em Rio Branco foi elevada, sendo que tratamento cirúrgico (sem radioterapia), margem cirúrgica comprometida, tumor \geq 2,5 cm e receptor de progesterona positivo foram os fatores preditores de óbito, independente do estadiamento.

Palavras-chave: sobrevida câncer mama, fatores preditivos.

ABSTRACT (Article 2)

Introduction: Breast cancer is a serious public health problem worldwide as it shows high mortality rates, particularly in developing countries. Such rates vary according to biological and clinical characteristics that provide information on the probable benefit for patients from a certain therapeutic procedure.

Objective: To estimate hospital survival in 1, 2 and 5 years for women diagnosed with and treated for breast cancer at UNACON/AC and identify the predictive factors for hospital survival, according to molecular markers and age at diagnosis in the city of Rio Branco/AC.

Methodology: It is a retrospective study on the set of women diagnosed with and treated for breast cancer in Rio Branco/AC from June/2007 to May/2012. Epidemiological, clinical, histopathological and molecular characteristics as well as information on the treatment implemented were collected from the patients' charts by using a standardized form. The survival of women diagnosed with cancer in the cohorts of 1, 2 and 5 years was estimated by the Kaplan-Meier method, followed by Cox proportional hazards model for evaluation of prognostic factors.

Results: The women's mean age was 52.8 years. The specific survival for breast cancer in 1, 2 and 5 years was respectively 98.0%, 96.0% and 87.3%. Multivariate analysis identified that, as compared to surgery combined with radiotherapy, surgical treatment (with/without chemotherapy) was a risk factor for death (HR=7.23; CI95% 2.29-2.83) regardless of staging. Women in stage III showed a risk for death that was 3.27 times higher as compared to those in stage I-II. Compromised surgical margins (RH=5.12; CI95% 1.65-15.86), tumor \geq 2.5 cm (HR=3.39; CI95% 1.18-9.71) and positive progesterone receptor (HR=3.05; CI95%1.03-9.04) were predictive factors for death, regardless of staging.

Conclusion: Hospital survival in 1, 2 and 5 years of breast cancer in Rio Branco was high, and surgical treatment (without radiotherapy), compromised surgical margins tumor \geq 2.5 cm and positive progesterone receptor were predictive factors for death, regardless of staging.

Key words: survival, breast cancer, predictive factors.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, uma vez que a incidência e mortalidade por esta neoplasia entre as mulheres ocupa a primeira posição no Brasil e em diversos países desenvolvidos (GLOBOCAN, 2012). No Brasil, o câncer de mama é historicamente o sítio com maior taxa de mortalidade por câncer ajustada por idade pela população mundial (excluindo os tumores de pele não melanomas), evoluindo de 9,19/100mil mulheres em 1980 para 11,88/100mil mulheres em 2011 (INCA, 2014).

No Estado do Acre, as taxas de mortalidade por câncer de mama ajustadas por idade elevaram de 2,9/100 mil em 1993, para 6,4/100 mil em 2004 (NAKASHIMA et al, 2011). Em 2010, a incidência de câncer de mama ajustada por idade no estado do Acre foi de 41,5 casos novos por cem mil mulheres, semelhante a câncer de colo uterino (41,3 casos/100 mil) (NAKASHIMA et al, 2012).

Atualmente sabe-se que os principais fatores que influenciam o padrão da mortalidade por câncer de mama são a qualidade e acesso ao tratamento, além da cobertura e eficiência da detecção precoce desta neoplasia (JEMAL et al, 2011). A sobrevida global em cinco anos encontrada nos estudos de base hospitalar realizados no Brasil variam de acordo com a região estudada, de modo que a sobrevida estimada varia de 61% em Belém/PA (PEREIRA, 2001) a 87% em Santa Maria/RS (MORAES et al, 2006). Essas diferenças podem ser explicadas tanto pelas diferenças entre a qualidade e acesso ao rastreamento e tratamento das populações estudadas, quanto pelas diferenças metodológicas de cada estudo, pelo tipo de população do estudo e pelo período de recrutamento dos casos.

Dentre os fatores que podem influenciar a sobrevida hospitalar destacam-se o tamanho do tumor, condição dos linfonodos axilares, grau e tipo histológico, angiogênese, história familiar, idade, nível sócio econômico, status dos receptores hormonais, superexpressão do oncogene HER2, marcadores de proliferação, invasão do canal linfático e vascular, p53, análise de ploidia do DNA, e catepsina D (ABREU et al, 2002; FITZGIBBONS et al., 2000).

Não é do nosso conhecimento a existência de estudos que avaliaram a sobrevida hospitalar no estado do Acre, onde os dados do registro hospitalar de câncer são oriundos da Unidade de Assistência de Alta Complexidade-UNACON localizada no município de Rio Branco, inaugurada em junho de 2007. Esta é a única unidade de saúde pública hospitalar com atendimento especializado em oncologia no estado, disponibilizando tratamento quimioterápico e radioterápico, enquanto as cirurgias e anatomia patológica são realizadas no Hospital das Clínicas do Acre. As atividades do UNACON/AC completaram 6 anos, e se torna relevante o estudo da epidemiologia e sobrevida das mulheres portadoras de câncer de mama a fim de avaliar e nortear a assistência prestada.

A avaliação da relação entre a assistência prestada à portadoras de câncer de mama e a sobrevida é de grande relevância, pois auxilia na compreensão da qualidade dessa assistência. Neste contexto, o objetivo deste estudo é estimar a sobrevida hospitalar das mulheres tratadas de câncer de mama no município de Rio Branco, Acre e identificar os fatores preditivos envolvidos

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo da série de casos de mulheres diagnosticadas com câncer de mama primário, no município de Rio Branco, Acre, no período de 01 de junho de 2007 a 31 de maio de 2012.

No período avaliado, o registro hospitalar do UNACON apresentou 285 pacientes com câncer de mama, sendo excluídas duas devido registro duplicado, sete por serem do sexo masculino, oito por diagnóstico de segundo tumor primário, recidiva tumoral ou metástase, oito por não apresentarem informações quanto ao tratamento e noventa e nove por não serem residentes em Rio Branco. Assim, o universo da pesquisa envolveu cento e sessenta e uma mulheres (N=161).

Coleta de dados

Todas as mulheres com diagnóstico de câncer de mama contidas no registro Hospitalar de Câncer do UNACON/AC foram selecionadas segundo os seguintes critérios: ser residente em Rio Branco-AC, ter diagnóstico de câncer de mama primário. A Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia do Acre–UNACON é referência na assistência pública ao câncer no estado do Acre.

Foi utilizado formulário padronizado para coleta de dados diretamente do prontuário. As informações histopatológicas e moleculares foram confirmadas com os laudos histopatológicos e exames de marcadores tumorais junto a todos os laboratórios de patologia públicos e privados do município. Todos os casos de óbito sem informações de desfecho foram pesquisados no Sistema de Informação de Mortalidade, tanto municipal como estadual.

Variáveis do estudo

As variáveis coletadas para este estudo incluíram a idade ao diagnóstico (até 49 anos e 50 ou mais), estado conjugal (com e sem companheiro), cor da pele (branca e não branca), hábito de tabagismo (sim e não) e de etilismo (sim e não), presença de comorbidades, como hipertensão, diabetes, HIV ou outras morbidades (sim e não) e de outro câncer (sim e não). Foi avaliado o histórico pessoal e familiar de câncer mama ou outro câncer, incluindo parentes até o 4º grau (sim e não) e o número de parentes (nenhum, 1 parente e 2 parentes ou mais), considerando as definições do Código Civil Brasileiro (2002).

As informações referente ao tumor incluíram o estadiamento (0-I-II, III e IV), grau histológico (graus 1 e graus 2-3), tamanho tumoral (até 2,5 cm e mais de 2,5 cm), tipo histológico (ductal in situ, ductal invasivo e outros tipos), esvaziamento linfonodal axilar (não e sim), número de linfonodos comprometidos (até 2 linfonodos e mais de 2 linfonodos) e estado da margem cirúrgica (livre e comprometida com o tumor). Os marcadores tumorais coletados foram o receptor de estrogênio-RE (positivo e negativo), o receptor de progesterona-RP (positivo e negativo), com o estabelecimento de um perfil

molecular (RE+RP+ vs RE+RP-/RE-RP+/RE-RP-), e HER2 (positivo e negativo).

A variável tratamento foi agrupada em três categorias: realização de cirurgia e radioterapia (associados ou não à quimioterapia e hormonioterapia), realização de cirurgia (associada ou não à quimioterapia e hormonioterapia), e realização de outro tratamento exceto cirurgia (radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, isoladas ou associadas entre si). Devido ao número limitado de casos, não foi possível avaliar separadamente a quimioterapia neoadjuvante e adjuvante, porque apenas 36 mulheres tenham feito quimioterapia neoadjuvante.

Foi considerado tempo de seguimento, aquele entre a entrada para observação e o evento de interesse do estudo, calculado a partir da data de diagnóstico do câncer de mama (tempo inicial do estudo-t0) até a ocorrência de óbito por câncer de mama. As mulheres que tiveram a observação perdida ou chegaram ao término do período de observação vivas foram censuradas na coorte na data de registro do último atendimento.

Análise de dados

Visando determinar o padrão de distribuição das variáveis sociodemográficas, clínicas e dos óbitos na população do estudo, foi realizado uma análise descritiva, usando o teste qui-quadrado para verificar as diferenças entre as proporções, com grau de significância de 5%.

Em seguida, foram estimadas as sobrevida das mulheres diagnosticadas com câncer de mama nas coortes de 1, 2 e 5 anos através do Método de Kaplan-Meier, com avaliação das diferenças das curvas utilizando o Teste de Log Rank com significância de 95%. Assim, as mulheres diagnosticadas com câncer de mama em 2007 e 2008, permitiram uma análise de sobrevida de 5 anos, aquelas diagnosticadas entre 2007 e 2011 permitiram um avaliação de 02 anos de seguimento, enquanto que as mulheres diagnosticadas entre 2007 a 2012 permitiram uma análise de sobrevida de 01 ano.

Posteriormente foram realizadas análises estratificadas por estadiamento (estadiamento I-II e estadiamento III), sendo excluído o

estadiamento IV, por incluírem tumores com lesões à distância, sem possibilidade terapêutica. Para avaliar as diferenças entre as curvas foi realizada pelo teste de Log-Rank (95%) agregado dentro dos estratos.

Por fim, foi realizada a regressão proporcional de Cox visando estimar as *hazard ratios* brutas e ajustadas, por idade e estadiamento (exceto o IV), entre os fatores clínicos e marcadores tumorais e o óbito por câncer de mama. A seleção das variáveis incluídas nesta análise seguiu o critério de importância biológica (extraído da literatura) e de significância estatística (variáveis estatisticamente significativas na análise de Kaplan-Meier).

RESULTADOS

Dentre as 161 mulheres incluídas no estudo, foram registrados 44 óbitos (27,3%) no período de estudo, sendo 33 deles (75%) por câncer de mama. A média de idade ao diagnóstico das pacientes foi de 52,8 anos ($\pm 13,01$) e mediana de 52,5 anos. Dentre as variáveis sociodemográficas, hábitos de vida e histórico familiar de câncer (Tabela 1), observou-se uma melhor sobrevida em 5 anos entre as mulheres com menos de 2 parentes com outro tipo de câncer, quando comparadas às mulheres com 2 ou mais parentes com câncer (94,7% vs 60%, Log-Rank = 0,012).

As sobrevidas em 1, 2 e 5 anos segundo as características clínicas, histopatológicas e moleculares do tumor e tipo de tratamento estão descritas na tabela 2. Em relação às variáveis clínicas, observa-se que as mulheres com estadiamentos 0-II apresentaram maior sobrevida em 1, 2 e 5 anos (98,9%, 92,2% e 93,3, respectivamente), quando comparadas às mulheres com estadios III (94,3%, 76,8% e 80,7%, respectivamente) e IV (75,0%, 21,4%, 50,0%). Essas diferenças foram estatisticamente significativas (Log Rank 0,002, Log Rank <0,001 e Log Rank 0,007). As mulheres que apresentavam tamanho tumoral < 2,5cm apresentaram uma sobrevida estatisticamente maior em 2 anos, quando comparadas às mulheres com tumores $\geq 2,5$ cm (90,4% vs 67,7%, Log-Rank: 0,007). As margens cirúrgicas também apresentaram efeito na sobrevida, de modo que, comparadas às mulheres com margens comprometidas, as mulheres com margens livres e comprometida

apresentaram uma sobrevida estatisticamente maior em 2 (91,7% vs 73,4%, Log-Rank: 0,021) e 5 anos (97,6% e 77,8%, Log-Rank: 0,049).

Em relação às variáveis moleculares, foi observado que as mulheres com receptor hormonal de estrogênio positivo (RE+) apresentaram uma sobrevida estatisticamente maior em 5 anos, quando comparadas àquelas com receptor de estrogênio negativo (RE-) (70,0%), enquanto as mulheres com receptores de progesterona positivos apresentaram sobrevidas estatisticamente maiores em 1 ano (98,7% e 91,6%-Log Rank 0,042), 2 anos (91,4% e 75,1%-Log Rank 0,014) e 5 anos (95,7% e 73,7%-Log Rank 0,042). De forma semelhante, quando avaliado o perfil imunohistoquímico, as mulheres com status positivo para ambos receptores (RE+RP+) apresentaram uma sobrevida maior quando comparadas às mulheres com os demais status (RE+RP-/RE-RP+/RE-RP-) em 2 anos (91,0% e 76,1%-Log Rank 0,025) e 5 anos (95,5% e 73,9%-Log Rank 0,052), embora a significância tenha sido *borderline* nas coortes de 1 ano (98,7% e 91,8%-Log Rank 0,053).

Em relação ao tratamento implementado (tabela 2), foi observado que as mulheres submetidas à cirurgia associada à radioterapia (com ou sem quimioterapia/hormonioterapia) apresentaram uma sobrevida em 1, 2 e 5 anos estatisticamente maior que àquelas submetidas à cirurgia sem radioterapia ou a outros tratamentos (Log Rank 0,003; Log Rank <0,001; Log Rank 0,011, respectivamente).

Na Tabela 3, foi realizada análise estratificada por estadiamento (0-II e III) e observado que entre as mulheres com estadiamento 0-II, o número de linfonodos comprometidos ≤ 2 (97,7% vs 75,0%) e aquelas com margens livres (98,1% e 82,4%), apresentaram uma sobrevida significativamente melhor em 2 anos (Log-Rank: 0,021; 0,024, respectivamente). Já entre as mulheres com estadiamento III, foi observado que os fatores que apresentaram um efeito estatisticamente significativo na sobrevida em 2 anos foram as margens livres (Log-Rank: 0,040), ter receptores hormonais de estrogênio e progesterona positivos (Log-Rank: 0,045) e o tratamento cirúrgico associado à radioterapia (Log-Rank: < 0,001). O número reduzido de casos com seguimento em 5 anos (n=52) inviabilizou a estratificação em 5 anos de seguimento (Tabela 3).

O quadro 1 apresenta os diagramas de Kaplan Meier das variáveis número de linfonodos comprometidos, estado da margem cirúrgica e tratamento implementado. Observou-se boa sobrevida nos estadiamentos precoces (1A e 2A), exceto na variável tratamento (3A).

Na estimativa do risco de óbito por câncer de mama em 2 anos (Tabela 4), as análises brutas e ajustadas por estadiamento e idade, mostraram riscos estatisticamente aumentados para as mulheres com estadiamento III (HR=3,37, IC:95% 1,24-9,18), tamanho do tumor $\geq 2,5$ cm (HR=3,39; IC:95% 1,18-9,71), margens comprometidas (HR= 5,12; IC:95% 1,65-15,86), receptor de progesterona negativo (HR=3,05; IC:95% 1,03-9,04) e o tratamento cirúrgico não combinado à radioterapia (HR= 7,23; IC:95% 2,29-22,83).

DISCUSSÃO

Este estudo possibilitou a avaliação dos fatores prognósticos associados a sobrevida específica das mulheres diagnosticadas com câncer de mama no município de Rio Branco/AC. A distribuição em três coortes (1 ano, 2 anos e 5 anos) proporcionou análise de períodos diferentes. As mulheres seguidas por 5 anos, diagnosticadas entre os anos de 2007 e 2008, foram as primeiras admitidas em um serviço de oncologia na Amazônia Ocidental, desenvolvido por um estratégia de expansão da atenção oncológica, sendo de relevante valor técnico-administrativo. A Política Nacional de Atenção Oncológica foi instituída pela Portaria GM/MS 2.439 de 08/12/2005 buscando modificar o perfil de morbimortalidade do câncer, através da melhoria da qualidade e do acesso ao diagnóstico e tratamento do câncer (BRASIL, 2005).

As sobrevidas específicas observadas nas coortes estudadas foram de 98,0% em 1 ano, 96,0% em 2 anos e de 87,3% em 5 anos. Esses resultados corroboram com os achados dos estudos de base hospitalar desenvolvidos em regiões brasileiras mais desenvolvidas, onde a sobrevida em 5 anos variou de 75,0% a 81,8% no Rio de Janeiro e Juiz de fora, respectivamente (MENDONÇA et al, 2004; GUERRA et al, 2009), e de 76,2% a 87,7% em Florianópolis/SC e Santa Maria/RS, respectivamente (Schneider et al, 2009; Moraes et al. 2006). Resultado inferior foi observado em estudo baseado nos

registros hospitalares em Khon Kaen na Tailândia em 1 (83,3%), 3 (59,9%) e 5 anos (42,9%), em Mumbai na Índia (74,9%) em 5 anos, e em Miami nos EUA em 5 anos (84,0%) (POUM et al., 2012; GADGIL et al., 2012; GUTIERREZ et al., 2008).

Apesar do estado conjugal não ser identificado como fator de risco para o câncer de mama, este estudo observou que nenhuma das mulheres sobreviventes ao câncer de mama que apresentava companheiro, evoluiu a óbito em 5 anos. A mudança no plano afetivo e sexual é reconhecido, porém a presença do companheiro ao longo do processo pode fortalecer a relação e o enfrentamento da doença (ALMEIDA et al., 2012; ROSSI et al, 2003; MANNE et al., 2004; DORVAL et al., 2005).

Conforme esperado o estadiamento da doença no momento do diagnóstico foi um importante fator prognóstico das pacientes de câncer (BRITO et al., 2009). Este achado é relevante, uma vez que o estadiamento proporciona informações relevantes para a determinação da terapêutica a ser adotada, mantendo uma relação inversa com a sobrevida. Nas curvas de Kaplan Meier foi observado elevada sobrevida nos estadiamentos precoces, possivelmente relacionados às mulheres com reduzido tamanho tumoral e negatividade de linfonodos axilares, o que contribuem para um bom prognóstico da doença. Por outro lado, as mulheres com estadiamento avançado (III), especialmente aos 2 anos, apresentaram pior sobrevida.

O crescimento tumoral é resultante do processo de evolução da doença caracterizado por aglomerado de células tumorais, sendo o tamanho do tumor considerado um fator prognóstico independente (BARROS et al, 2010; FITZGIBBONS et al., 2000). Foi observado que 90,4% das mulheres com tumores menores que 2,5cm sobreviveram após 2 anos de diagnóstico, *versus* 67,7% com tumores a partir de 2,5 cm no maior diâmetro. O risco de óbito por câncer de mama para as mulheres com tumores a partir de 2,5 cm foi maior que 3,0 vezes, quando comparado aos estadiamento I-II, mesmo após o ajuste por idade e estadiamento (HR=3,39).

Os estadiamentos precoces apresentaram elevada sobrevida em mulheres com menos de 2 linfonodos comprometidos em 2 anos de seguimento. Este achado corrobora com o estudo de WO et al. (2011) que

apontou a presença de metastatização precoce dos linfonodos e consequente piora da sobrevida em tumores de tamanho reduzido devido o perfil biológico agressivo destes tumores. Talvez a ausência de significância no estadiamento III, conforme observado em outros estudos, esteja relacionada à tanto ao pequeno tamanho amostral quanto à possível presença de outras características tumorais de mau prognóstico ou tratamento dispensado (NAROD, 2012; DENT et al., 2007).

Mulheres com margem cirúrgica livre de células neoplásicas apresentaram melhor sobrevida em 2 anos em estágio precoce e avançado, possivelmente por reduzirem o risco de recorrência local após a retirada do tumor (PLEIJHUIS et al., 2009). Além do risco de recorrência ipsilateral, margens cirúrgicas comprometidas requerem ampliação das margens, envolvendo novo procedimento cirúrgico, comprometimento cosmético, risco de infecção da ferida, e redução da segurança da paciente com as definições terapêuticas da equipe (JACOBS, 2008). Ter margem cirúrgica comprometida apresentou risco de óbito por câncer de mama elevado neste estudo após ajustamento por idade (3,35), e ainda mais elevado (5,12) quando acrescido ajustamento por estadiamento.

Quanto aos marcadores moleculares, o receptor de estrogênio não alcançou associação significativa com o estadiamento ($p=0,068$), mas apresentou associação independente em 5 anos. Tal resultado pode estar relacionado à complexidade da sinalização dos receptores de estrogênio e suas múltiplas interações reguladoras com o fator de crescimento e outras vias de sinalização da quinase (SCHIFF et al., 2004).

A sobrevida de mulheres com tumores receptor de progesterona positivo foi elevada em 1 e 2 anos em mulheres com estadiamento III, e sua negatividade apresentou elevado risco de óbito. Os achados apoiam o poder preditivo do RP na adjuvância, estando relacionado a melhor resposta a terapia endócrina, maior tempo para falha no tratamento, e maior sobrevida global em pacientes com doença metastática (RAVDIN et al., 2005, CUI et al., 2005; BARDOU et al., 2003).

A ausência de registro do índice proliferativo Ki67 impossibilitou a classificação molecular dos tumores. Assim, este estudo estabeleceu um perfil

molecular baseado somente no status dos receptores hormonais, semelhante ao utilizado por Dünwald et al. (2007). Como este autor, observamos que o perfil imunohistoquímico RE+RP+ apresentou melhor sobrevida em estadiamento avançado com dois anos de seguimento, provavelmente pelo efeito da terapia hormonal adjuvante e/ou quimioterapia (FISHER et al., 2004).

Dentre os tratamentos implementados, a associação de cirurgia e radioterapia, com ou sem adjuvância de tratamento sistêmico por quimioterapia e/ou hormonioterapia, apresentou melhor sobrevida comparado à cirurgia e outros tratamentos. O risco de óbito em pacientes tratadas sem radioterapia (HR=5,74) e sem cirurgia (HR=8,97) foi muito elevado quando comparado ao tratamento com cirurgia e radioterapia. A radioterapia parece ter reduzido o potencial tanto para recorrência local, como para metástases à distância, beneficiando a sobrevida das mulheres, especialmente naquelas com maior comprometimento linfonodal e com idade superior a 49 anos (EBCTG, 2011). O gráfico de Kaplan Meier (Figura 1) mostra que o benefício da cirurgia associada a radioterapia é reduzido somente a partir dos 3 anos de seguimento. Isso pode ser explicado pelo fato de que após 3 anos pode ter surgido recorrência do tumor devido a margens cirúrgicas comprometidas. Contudo, o reduzido número da amostra compromete maiores conclusões.

As limitações do estudo foram devido à base de dados secundários, sem padronização das informações, ou inseridas em formulários padrões que favoreçam a coleta de dados. Por outro lado, devido a UNACON/AC ser o serviço de referência municipal, todas as mulheres diagnosticadas com câncer de mama entre 2007-2012 foram incluídas no estudo, podendo seus resultados ser utilizados como parâmetro municipal. Além disso, todas as informações histopatológicas e moleculares foram validadas por coleta direta dos laudos. Todas as informações ausentes no prontuário hospitalar foram completadas em outros serviços de assistência oncológica, como o CECON e clínica particular. Os casos sem definição de status vital foram incluídos em busca no Sistema de Informação de Mortalidade Municipal e Estadual, momento em que foi confirmada a ausência de outras pacientes que eventualmente não foram localizados no Registro hospitalar do UNACON

CONCLUSÃO

O presente estudo mostra que a sobrevida hospitalar em 1, 2 e 5 anos de câncer de mama em Rio Branco foi elevada, sendo semelhante às aquelas encontradas em regiões desenvolvidas do país. Entretanto, fatores como tratamento cirúrgico (sem radioterapia), margem cirúrgica comprometida, tumor de 2,5cm ou maior e receptor de progesterona positivo se apresentaram como importantes fatores preditores de óbito, independentemente da idade e estadiamento da doença.

Os resultados encontrados enfatizam a relevância do diagnóstico precoce, com tumores de diâmetro reduzido e aumentando a probabilidade de ausência de comprometimento linfonodal, viabilizando terapêutica local menos agressiva e com boa sobrevida. O estudo revela que a cirurgia associada à radioterapia ainda são as principais estratégias para a melhora da sobrevida da paciente, independentemente da idade e estadiamento. Além disso, a informação sobre os marcadores moleculares dos tumores se mostrou importante para o estabelecimento do tratamento adequado, devendo ser disponibilizado a todas as mulheres.

São necessários outros estudos com maior o tempo de seguimento e com coleta prospectiva dos dados, visando aumentar tanto o poder do estudo quanto a acurácia das informações coletadas. Estudos como este possibilitaria o direcionamento das condutas terapêuticas conforme as características dos serviços e das mulheres do município.

AGRADECIMENTOS

A realização desta pesquisa foi parcialmente apoiada pelo CNPq e CAPES através da Associação Temporária entre a Universidade Federal do Acre e a Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ. Agradecimentos especiais para o Prof. Sergio Koifman, pela importante contribuição na qualificação do projeto.

REFERÊNCIAS

ABREU, E; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer de mama feminina. *Revista Brasileira de Cncerologia*, v. 48, n. 1, 2002, p. 113-131.

ALMEIDA, T.R.; GUERRA, M.R.; FILGUEIRAS, M.S.T. Repercussões do câncer de mama na imagem corporal da mulher: uma revisão sistemática. *Physis. Revista de Saúde Coletiva*, v. 22, n. 3, p. 1003-1029, 2012.

BARDOU, V.J.; ARPINO, G.; ELLEDGE, R.M.; OSBORNE, C.K.; CLARK, G.M. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *Journal of Clinical Oncology*, v. 21, n.10, mai 2003, p. 1973-1979.

BARROS, A.C.S.D.; POMPEI, L.M. Formação e desenvolvimento do carcinoma de mama. In: BARROS, A.C.S.D.; POMPEI, L.M.; SILVEIRA, J.B.M (edd.). *Manual de orientação Mastologia*. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia-FEBRASGO, 2010. p.29.

BRASIL. Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil Brasileiro (2002). Subtítulo II, capítulo I, art. 1.592.

BRASIL. Portaria nº 2.439, de 8 de dezembro de 2005. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 9 dez. 2005. Seção 1, p. 80-81.

BRITO, C.; PORTELA, M.C.; VASCONCELOS, M.T.L. Sobrevida de mulheres tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. *Revista de Saúde Pública*, v. 43, n. 3, maio-jun 2009, p. 481-489.

CUI, X.; SCHIFF, R. ARPINO, G.; OSBORNE, C.K., LEE, A.V. Biology of Progesterone Receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *Journal of clinical Oncology*, v. 23, n. 30, p. 7721-7735, out. 2005.

DENT, R.; TRUDEAU, M.; PRITCHARD, K.; HANNA, W.M.; KAHN, H.K.; SAWKA, C.A.; LICKLEY, L.A.; RAWLINSON, E.; SUN, P.; NAROD, S.A. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research*, v. 3, p. 4429-4434, ago. 2007.

DORVAL, M.; GUAY, S.; MONDOR, M.; MÂSSE, B.; FALARDEAU, M.; ROBIDOUX, A.; DESCHÊNES, L.; MAUNSELL, E. Couples who get closer after breast cancer: frequency and predictors in a prospective investigation. *Journal of clinical oncology*, v. 23, n. 15, p. 3588-3596, 2005.

DÜNNWALD, L.; ROSSING, M.A.; LI, C.I. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research*, v. 9, n. 1, jan. 2007.

EBCTCG. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10.801 women in 17 randomised trials. *Londres: Lancet*, v. 378, n. 9804, p. 1707-1716, nov, 2011.

FITZGIBBONS, P.L.; PAGE, D.L.; WEAVER, D.; THOR, A.D.; ALLRED, D.C.; CLARK, G.M.; RUBY, S.G.; O'MALLEY, F.; SIMPSON, J.F.; CONNOLLY, J.L.; HAYES, D.F.; EDGE, S.B.; LICHTER, A.; SCHNITT, S.J. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, vol. 124, n. 7, p. 966-978, jul. 2000.

FISHER, B.; JEONG, J.H.; BRYANT, J.; ANDERSON, S.; DIGNAM, J.; FISHER, E.R.; WOLMARK, N. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Londres: Lancet*, v. 364, n. 9437, p. 858-868, set. 2004.

GADGIL, A; ROY, N.; SANKARANARAYANAN, R.; MUWONGE, R.; SAUVAGET, C. Effect of comprehensive breast care on breast cancer outcomes: a community hospital based study from Mumbai, India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 13, n. 4, 2012, p. 1105-1109.

GUERRA, M.R.; MENDONÇA, G.A.S.; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; CINTRA, J.R.D.; CARVALHO, L.M.; MAGALHÃES, L.M.P.V. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública*, v. 25, n. 11, 2009, p. 2455-2466.

GUTIERREZ, J.C.; HURLEY, J.D.; HOUSRI, N.; PEREZ, E.A.; BYRNE, M.M.; KONIARIS, L.G. Are many community hospitals undertreating breast cancer?: lessons from 24,834 patients. *Annals of surgery*, v. 248, n. 2, ago. 2008, p. 154-162.

INTERNATIONAL CANCER INSTITUTE (IARC). GLOBOCAN, 2012. Disponível em: < http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>. Acesso em: 02 maio 2014.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER-INCA. Atlas de Mortalidade por Câncer. Disponível em: <<http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>>. Acesso: 28 jan 2014.

JACOBS, L. Positive margins: the challenge continues for breast surgeons. *Annals of Surgical Oncology*, v. 15, n. 5, p. 1271-1272, maio 2008.

JEMAL, A. et al. Global cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*, v. 61, n. 2, p. 69-90, mar/apr. 2011.

MANNE S, SHERMAN M, ROSS S, OSTROFF J, HEYMAN RE, FOX K. Couples' support-related communication, psychological distress, and relationship satisfaction among women with early stage breast cancer. *Journal of Consulting Psychology*, v. 72, n. 4, p. 660-670, 2004.

MENDONÇA, G.A.S.; SILVA, A.M.; CAULA, W.M. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública*, v. 20, n. 5, 2004, p. 1232-1239.

MORAES, A.B.; ZANINI, R.R.; TURCHIELLO, M.S.; RIBOLDI, J.; MEDEIROS, L.R. Estudo de sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul. *Caderno de Saúde Pública*, v.22, n. 10, 2006, p. 2219-2228.

NAKASHIMA, J.P.; KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R.J. Tendência de mortalidade por neoplasias malignas selecionadas em Rio Branco, AC, Brasil, 1980-2006. *Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública*, v. 27, n. 6, p. 1165-1174, 2011.

NAKASHIMA, J.P.; KOIFMAN, R.J.; KOIFMAN, S. Incidência de câncer na Amazônia ocidental: estimativa de base populacional em Rio Branco, Acre, Brasil, 2007-2009. *Rio de Janeiro, Caderno de Saúde Pública*, v. 28, n. 11, nov. 2012, p. 2125-2132.

NAROD, S.A. Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer. *Current Oncology*, v. 19, n. 5, p. 249-253, out. 2012.

PEREIRA, W.M.M. Mortalidade e sobrevida por câncer de mama no estado do Pará. Dissertação (Mestrado Interinstitucional em Saúde Pública) - Fundação Osvaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Federal do Pará, Pará, 2001.

PLEIJHUIS, R.G.; GRAAFLAND, M.; DE VRIES, J.; BART, J.; DE JONG, J.S.; VAN DAM, G.M. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions. *Annals of Surgery Oncology*, v. 16, n. 10, p. 2717–2730, out. 2009.

POUM, A.; KAMSA-ARD, S.; PROMTHET, S. Survival rates of breast cancer: a hospital-based study from northeast of Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 13, n. 3, 2012, p. 791-794.

RAVDIN, P.M.; GREEN, S.; DORR, T.M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: Results of a prospective Southwest Oncology Group study. In: CUI, X.; SCHIFF, R.; GRAZIA ARPINO, C. OSBORNE K.; LEE, A.V. *Biology of Progesterone Receptor Loss in Breast*

Cancer and Its Implications for Endocrine Therapy. *Journal of clinical Oncology*, v. 23, n. 30, out. 2005, p. 7723.

ROSSI, L.; SANTOS, M.A. Repercussões psicológicas do adoecimento e tratamento em mulheres acometidas pelo câncer de mama. *Psicologia Ciência e Profissão*, v. 23, n. 4, p. 32-41, 2003.

SCHIFF, R.; MASSARWEH, S.A.; SHOU, J.; BHARWANI, L.; MOHSIN, S.; OSBORNE, C.K. Cross-Talk between Estrogen Receptor and Growth Factor Pathways as a Molecular Target for Overcoming Endocrine Resistance. *Clinical Cancer Research*, v. 10, jan. 2004. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/10/1/331s.full>>. Acesso em: 01 jun. 2014.

SCHNEIDER, I.J.C.; D'ORSI, E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Rio de Janeiro, Caderno de Saúde Pública*, v. 25, n. 6, p. 1285-1296, jun. 2009.

WO, J.Y.; CHEN, K.; NEVILLE, B.A.; LIN, N.U.; PUNGLIA, R.S. Effect of Very Small Tumor Size on Cancer-Specific Mortality in Node-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23 maio 2011. Disponível em: <<http://jco.ascopubs.org/content/early/2011/05/20/JCO.2010.29.5907.full.pdf+html>>. Acesso em: 25 maio 2014.

Tabela 1 - Distribuição das sobrevidas específicas na coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas com câncer de mama em 2007 a 2012, segundo as características sociodemográficas, hábitos de vida e histórico familiar de câncer, Rio Branco/AC.

Variável	Total / óbito (%)						Sobrevida Específica (anos)					
	1 ano		2 anos		5 anos		1 ano	log rank 95%	2 anos	log rank 95%	5 anos	log rank 95%
Idade												
≤ 49 anos	68	02 (2,9)	64	10 (15,6)	21	02 (9,5)	96,9	0,441	83,0	0,959	88,9	0,720
>49 anos	93	05 (5,4)	81	12 (14,8)	31	04 (12,9)	94,5		84,2		86,2	
Estado conjugal												
sem companheiro	78	03 (3,8)	72	10 (13,9)	24	04 (16,7)	96,1	0,387	85,1	0,693	82,6	0,060
com companheiro	68	01 (1,5)	60	07 (11,7)	22	0 (0,0)	98,5		87,5		100,0	
Cor da pele												
branca	26	0 (0,0)	22	1 (4,5)	10	02 (20,0)	100,0	0,320	95,0	0,180	80,0	0,274
não branca	107	04 (3,7)	97	15 (15,5)	29	02 (6,9)	96,2		83,3		92,6	
Tabagismo												
não	107	04 (3,7)	95	12 (12,6)	31	04 (12,9)	96,2	0,228	86,7	0,773	86,2	0,153
sim	38	0 (0,0)	35	5 (14,3)	15	0 (0,0)	100,0		84,8		100,0	
Etilismo												
não	139	04 (2,9)	123	16 (13,0)	44	04 (9,1)	97,1	0,651	86,2	0,915	90,5	0,753
sim	07	0 (0,0)	01	1 (14,3)	02	0 (0,0)	100,0		85,7		100,0	
Co-morbidade												
não	81	03 (3,7)	75	11(14,7)	25	03 (12,0)	96,3	0,421	87,5	0,521	87,5	0,431
sim	66	01 (1,5)	56	6 (10,7)	21	01 (4,8)	98,5		88,6		94,7	
História pessoal de câncer												
não	146	04 (2,7)	131	17 (13,0)	45	04 (8,9)	97,2	0,772	86,3	0,587	90,5	0,753
sim	03	0 (0,0)	02	0 (0,0)	01	0 (0,0)	100,0		100,0		100,0	
Câncer de mama entre parentes												
não	128	04 (3,1)	116	15 (12,9)	41	04 (9,8)	96,9	0,413	88,4	0,991	89,5	0,459
sim	21	0 (0,0)	17	2 (11,8)	05	0 (0,0)	100,0		87,8		100,0	
Outro câncer entre parentes												
não	106	03 (2,8)	96	11 (11,5)	35	02 (5,7)	97,1	0,868	88,0	0,417	93,9	0,197
sim	43	01 (2,3)	37	6 (16,2)	11	02 (18,2)	97,7		82,4		80,0	
Nº de parentes com outro câncer												
< 2 parentes	135	04 (3,0)	122	14 (11,5)	41	02 (4,9)	97,0	0,516	87,8	0,132	94,7	0,012
≥ 2 parentes	14	0 (0,0)	11	3 (27,3)	05	02 (40,0)	100,0		70,0		60,0	

*Os totais podem mudar devido aos *missings*.

Tabela 2 - Distribuição das sobrevidas específicas na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama de 2007 a 2012, segundo as características clínicas, histopatológicas e moleculares do tumor e o tratamento implementado, Rio Branco/AC.

Variável	Total* / óbito (%)						Sobrevida Específica (anos)					
	1 ano		2 anos		5 anos		1 ano	log rank 95%	2 anos	log rank 95%	5 anos	log rank 95%
Estadiamento												
0-II	94	01 (1,1)	82	06 (7,3)	31	02 (6,6)	98,9	0,002	92,2	<0,001	93,3	0,007
III	54	03 (5,6)	51	11 (21,6)	17	03 (17,4)	94,3		76,8		80,7	
IV	09	02 (22,2)	08	04 (50,0)	04	01 (25,0)	75,0		21,4		50,0	
Grau histológico												
grau1	14	0 (0,0)	13	01 (7,7)	07	0 (0,0)	100,0	0,427	92,3	0,497	100,0	0,321
grau 2-3	138	06 (4,3)	123	17 (13,8)	41	05 (12,2)	95,6		85,3		86,7	
Tamanho do tumor												
< 2,5 cm	122	04(3,3)	110	10 (9,1)	38	03 (7,9)	96,7	0,782	90,4	0,007	91,7	0,591
≥ 2,5 cm	22	01 (4,5)	19	06 (31,6)	08	01 (12,5)	95,5		67,7		87,5	
Tipo histológico												
ductal in situ	13	0 (0,0)	12	01 (8,3)	03	0 (0,0)	100,0	0,989	91,7	0,806	100,0	0,714
ductal invasivo	129	06 (4,7)	117	16 (13,7)	43	05 (11,6)	95,2		85,3		87,7	
outros	13	0 (0,0)	10	01 (10,0)	03	0 (0,0)	100,0		88,9		100,0	
Esvaziamento axilar												
Não	23	01 (4,3)	20	01 (5,0)	07	0 (0,0)	95,5	0,457	94,7	0,412	100,0	0,330
Sim	107	02 (1,9)	96	11 (11,5)	33	04 (12,1)	98,1		87,9		87,1	
Nº linfonodos comprometidos												
≤ 2 linfonodos	66	01 (1,5)	58	04 (6,9)	25	04 (16,0)	98,5	0,727	93,0	0,092	83,3	0,475
> 2 linfonodos	41	01 (2,4)	38	07 (18,4)	07	02 (7,4)	97,6		80,1		92,0	
Margem cirúrgica												
livre	100	02 (2,0)	88	07 (8,0)	32	01 (3,1)	98,0	0,548	91,7	0,021	97,6	0,049
comprometida	24	01 (4,2)	23	06 (26,1)	09	02 (22,2)	95,8		73,4		77,8	
Status receptor estrogênio												
positivo	98	04 (4,1)	88	09 (10,2)	29	01 (3,4)	95,8	0,961	89,1	0,088	96,3	0,014
negativo	46	02 (4,3)	42	09 (21,4)	15	04 (26,7)	95,5		76,7		70,0	
Status receptor progesterona												
positivo	81	01 ((1,2)	75	06 (8,0)	26	01 (3,8)	98,7	0,042	91,4	0,014	95,7	0,042
negative	61	05 (8,2)	53	12 (22,6)	16	04 (25,0)	91,6		75,1		73,7	

Perfil imunohistoquímico													
RE+ RP+	78	01 (1,3)	72	06 (8,3)	24	01 (4,2)	98,7	0,053	91,0	0,025	95,5	0,052	
RE+RP- / RE-RP+ / RE-RP-	63	05 (7,9)	55	12 (21,8)	17	04 (23,5)	91,8		76,1		73,9		
Status HER2													
Positivo	30	01 (3,3)	27	04 (14,8)	09	01 (11,1)	96,7	0,669	84,3	0,997	85,7	0,660	
Negativo	91	05 (5,5)	81	13 (16,0)	21	04 (19,4)	94,4		83,0		80,2		
Tratamento implementado													
cirurgia+RxT (com/sem QT/HMT)	96	01 (1,0)	88	05 (5,7)	33	03 (9,1)	99,0	0,003	94,0	<0,001	90,6	0,011	
cirurgia (com/sem QT/HMT)	45	02 (4,4)	39	11 (28,2)	12	01 (8,3)	95,5		71,0		91,7		
outros**	09	02 (22,2)	07	03 (42,9)	04	02 (50,0)	77,8		57,1		37,5		

*os totais podem mudar segundo os *missings*; ** Radioterapia/Quimioterapia/Hormonioterapia isolados ou combinados.

Tabela 3 - Sobrevida hospitalar da coorte de mulheres com diagnóstico de câncer de mama de 2007 a 2012, estratificado por estadiamento.

Variável	Estadiamento 0-II								Estadiamento III							
	1 ano				2 anos				1 ano				2 anos			
	n*	óbito	S(1)	Log Rank 95%	n*	óbito	S(2)	Log Rank 95%	n*	óbito	S(1)	Log Rank 95%	n*	óbito	S(2)	Log Rank 95%
Idade																
≤ 49 anos	34	0 (0,0)	100,0	0,452	32	03 (9,4)	90,2	0,655	28	01 (3,6)	96,2	0,519	26	06 (23,1)	74,5	0,810
> 49 anos	60	01 (1,7)	98,3		50	03 (6,0)	93,7						25	05 (20,0)	78,9	
Tamanho do tumor																
< 2,5 cm	81	01 (1,2)	98,8	0,725	71	04 (5,6)	94,0	0,078	36	01 (2,8)	97,2	0,421	35	05 (14,3)	84,8	0,091
≥ 2,5 cm	10	0 (0,0)	100,0		09	02 (22,2)	76,2		12	01 (8,3)	91,7		10	04 (40,0)	60,0	
Esvaziamento axilar																
não	19	0 (0,0)	100,0	0,574	17	01 (5,9)	94,1	0,955	01	0 (0,0)	100,0	0,884	01	0 (0,0)	100,0	0,647
sim	60	01 (1,7)	98,3		52	03 (5,8)	93,7		47	01 (2,1)	97,9		44	08 (18,2)	80,9	
Nº linfonodos comprometidos																
≤ 2 linfonodos	52	01 (1,9)	98,1	0,695	44	01 (2,3)	97,7	0,021	14	0 (0,0)	100,0	0,515	14	03 (21,4)	78,6	0,717
> 2 linfonodos	08	0 (0,0)	100,0		08	02 (25,0)	75,0		33	01 (3,0)	97,0		30	05 (16,7)	82,0	
Margem cirúrgica																
livre	63	01 (1,6)	98,4	0,603	53	01 (1,9)	98,1	0,024	37	01 (2,7)	97,3	0,192	35	06 (17,1)	82,0	0,040
comprometida	17	0 (0,0)	100,0		17	03 (17,6)	82,4		07	01 (14,3)	85,7		06	03 (50,0)	50,0	
Status receptor estrogênio																
positivo	61	01 (1,6)	98,4	0,530	53	04 (7,5)	92,1	0,834	29	01 (3,4)	96,6	0,365	28	03 (10,7)	88,5	0,068
negativo	24	0 (0,0)	100,0		21	02 (9,5)	88,9		21	02 (9,5)	89,7		20	06 (30,0)	66,9	
Status receptor progesterona																
positivo	50	01 (2,0)	98,0	0,403	45	03 (6,7)	93,2	0,525	25	0 (0,0)	100,0	0,058	24	02 (8,3)	90,7	0,029
negativo	35	0 (0,0)	100,0		29	03 (10,3)	87,2		23	03 (13,0)	86,3		22	07 (31,8)	65,5	
Perfil imunohistoquímico																
RE+ RP+	48	01 (2,1)	97,9	0,386	43	03 (7,0)	92,8	0,600	24	0 (0,0)	100,0	0,070	23	02 (8,7)	90,2	0,045
RE+RP- / RE-RP+ / RE-RP-	36	0 (0,0)	100,0		30	03 (10,0)	87,8		24	03 (12,5)	86,9		23	07 (30,4)	67,1	
Tratamento implementado																
cirurgia+RxT (com/sem QT/HMT)	56	0 (0,0)	100,0	0,414	51	02 (3,9)	95,6	0,108	38	01 (2,6)	97,4	0,529	35	03 (8,6)	91,2	<0,001
cirurgia (com/sem QT/HMT)	34	01 (2,9)	97,1		28	03 (10,7)	89,0		09	01 (11,1)	88,9		09	06 (66,7)	33,3	
outros**	04	0 (0,0)	100,0		03	01 (33,3)	66,7			0 (0,0)	100,0		01	0 (0,0)	100,0	

*os totais podem mudar segundo os *missings*; ** Radioterapia/Quimioterapia/Hormonioterapia isolados ou combinados.

Quadro 1. Diagrama de Kaplan-Meier das variáveis associadas ao estadiamento da coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama 2007-2012, Rio Branco-AC.

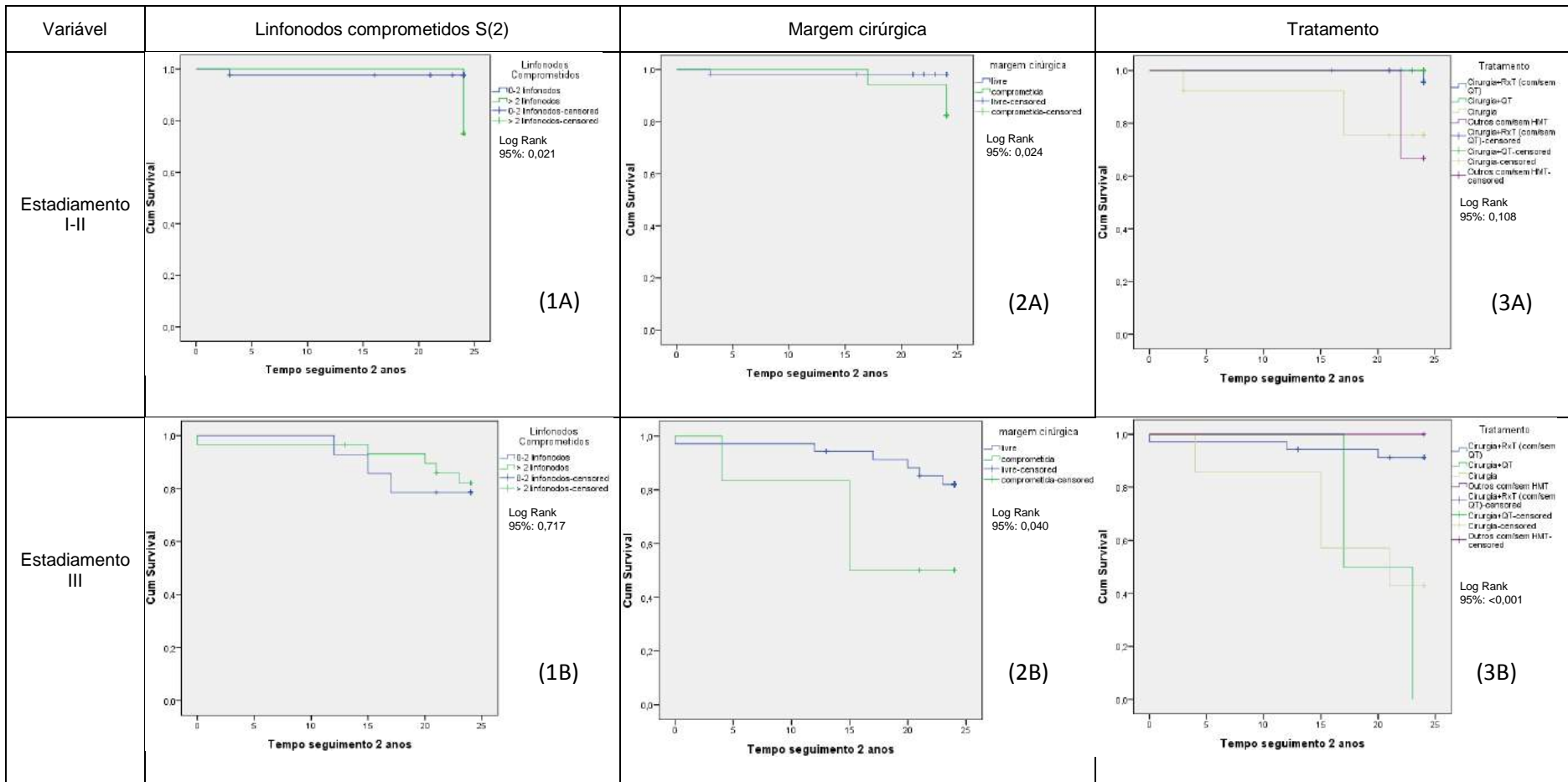


Tabela 4 - Estimativas de risco de óbito por câncer de mama na coorte hospitalar de mulheres com diagnóstico de câncer de mama no município de Rio Branco/AC: 2007-2012.

Variável	HR bruta	IC:95%	HR ajustada*	IC:95%
Estadiamento				
0-II	1	-	1	-
III	3,46	1,27-9,36	3,37	1,24-9,18
Tamanho do tumor				
< 2,5 cm	1	-	1	-
≥ 2,5 cm	3,65	1,32-10,06	3,39	1,18-9,71
Nº linfonodos comprometidos				
≤ 2 linfonodos	1	-	1	-
> 2 linfonodos	2,74	0,80-9,37	1,64	0,40-6,73
Margem cirúrgica				
Livre	1	-	1	-
Comprometida	3,35	1,12-9,98	5,12	1,65-15,86
Status receptor estrogênio				
Positivo	1	-	1	-
Negativo	2,18	0,86-5,50	2,35	0,83-6,61
Status receptor progesterona				
Positivo	1	-	1	-
Negativo	3,17	1,19-8,47	3,05	1,03-9,04
Perfil imunohistoquímico				
RE+RP+	1	-	1	-
RE+ RP-/RE-RP+/ RE-RP-	2,89	1,08-7,72	2,79	0,93-8,31
Tratamento implementado				
Cirurgia e radioterapia**	1	-	1	-
Cirurgia**	5,66	1,96-16,32	7,23	2,29-22,83
Outro***	8,74	2,08-36,61	6,63	0,69-63,30

*ajustado por idade e estadiamento (exceto estadio IV); ** com ou sem quimioterapia ou hormonioterapia; *** Radioterapia/Quimioterapia/Hormonioterapia isolados ou combinados

8 Considerações Finais

O conhecimento do perfil das pacientes revelou características relevantes para avaliação e planejamento da assistência ao câncer de mama no Município de Rio Branco. Estadiamento, tamanho tumoral, número de linfonodos comprometidos, estado da margem cirúrgica, status do receptor hormonal de progesterona e tratamento implementado foram os fatores que influenciaram na sobrevida específica por câncer de mama na população estudada.

Os resultados encontrados enfatizam a relevância do diagnóstico precoce, com tumores de diâmetro reduzido e sem comprometimento linfonodal, viabilizando terapêutica local com boa sobrevida. O estudo da biologia molecular dos tumores se mostrou importante para o estabelecimento do tratamento adequado, devendo ser disponibilizado a todas as mulheres.

Desta forma, gestores e corpo clínico devem disponibilizar tratamento adequado a todas as mulheres, independente do estadiamento, oportunizando as mesmas a sobrevivência ao câncer de mama e boa qualidade de vida.

Faz-se necessário a realização de novos estudos que ampliem o tempo de seguimento com observação mais ampla dos fatores prognósticos e de desfechos, proporcionando o direcionamento das condutas terapêuticas conforme as características das mulheres do município. Esta estudo observou a necessidade de desenvolvimento de política de rastreamento, com facilidade de acesso a informações e serviços, com objetivo de prevenir e controlar a neoplasia no município.

REFERÊNCIAS (Dissertação)

ABREU, E.; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer de mama feminina. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 48, n. 1, p. 113-131, 2002.

ABREU, E. et al. Sobrevida de dez anos de cancer de mama feminina em coorte populacional em Goiânia (GO), Brasil, 1988-1990. *Caderno de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, vol. 20, n. 3, p. 305-313, 2012.

ABULKHAIR, O.A.; AL TAHAN, F.M.; YOUNG, S.E.; MUSAAD, S.M.A.; JAZIEH, A-R.M. The first national public breast cancer screening program in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine*, v. 30, n. 5, set-out. 2010, p. 350-357.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Early Detection, Diagnosis, and Staging. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-detection>>. Acesso em: 31 jan. 2014a.

_____. Breast Cancer. Risks Factors. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-risk-factors>>. Acesso em: 02 maio 2014b.

_____. Surgery for breast cancer. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/overviewguide/breast-cancer-overview-treating-surgery>>. Acesso em: 16 mar. 2014c.

_____. Different types of chemotherapy drugs. Disponível em: <<http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/chemotherapy/chemotherapyprinciplesanin-depthdiscussionofthetechniquesandtsroleintreatment/chemotherapy-principles-types-of-chemo-drugs>>. Acesso em: 17 mar. 2014d.

_____. Chemotherapy for breast cancer. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-treating-chemotherapy>>. Acesso em: 17 mar. 2014e.

ANDERS, C.K.; JOHNSON, R.; LITTON, J.; PHILIPS, M.; BLEYER, A. Breast cancer before age 40 years. *Seminars in Oncology*, v. 36, n. 3, jun. 2009, p. 237-249.

ANDERSSON, J.; LARSSON, L.; KLAAR, S.; HOLMBERG, L.; NILSSON, J.; INGANÄS, M.; CARLSSON, G.; ÖHD, J.; RUDENSTAM, C-M.; GUSTAVSSON, B.; BERGH, J. Worse survival for *TP53* (*p53*)-mutated breast cancer patients receiving adjuvant CMF. *Annals of Oncology*, v. 16, p. 743-748, mar. 2005.

ANDERSON, W.F. et al. Variants by hormone receptor expression in white patients white node-negative breast cancer from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Journal of Clinical Oncology*, v. 19, n. 1, p. 18-27, jan. 2001

ANTONINI, N.; JONES, H.; HORIOT, J.C.; POORTMANS, P.; STRUIKMANS, H.; VAN DEN BOGAERT, W. et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiotherapy and Oncology*, v. 82, n. 3, p. 265-271, mar. 2007.

ASCO. American Society of Clinical Oncology. Hormonal Therapy for Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. Disponível em: <<http://www.cancer.net/research-and-advocacy/asco-care-and-treatment-recommendations-patients/hormonal-therapy-hormone-receptor-positive-breast-cancer>>. Acesso em: 13 mar. 2014.

ASSI, H.A.; KHOURY, K.E.; DBOUK, H.; KHALIL, L.E.; MOUHIEDDINE, T.H.; EL SAGHIR, N.S. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *Journal of thoracic disease*, v. 5, sup. 1, p. 2-8, 2013.

AUSTRALIAN GOVERNMENT CANCER AUSTRALIA. Early detection of breast cancer. 2014. Disponível em: <<http://canceraustralia.gov.au/publications-and-resources/position-statements/early-detection-breast-cancer&prev=/>>. Acesso em: 01 fev. 2014.

BAKER, S.; WALL, M.; BLOOMFIELD, A. Breast cancer screening for women aged 40 to 49 years-what does the evidence mean for New Zealand? *The New Zealand Medical Journal*, v. 118, n. 1221, ago. 2005.

BARROS, A.C.S.D.; POMPEI, L.M. Formação e desenvolvimento do carcinoma de mama. In: BARROS, A.C.S.D.; POMPEI, L.M.; SILVEIRA, J.B.M. (edd) *Manual de Orientação Mastologia*. Federação Brasileira das associações de ginecologia e Obstetrícia. 2010, p. 23-44.

BASELGA, J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Annals of Oncology*. Educational Book of the 35th ESMO Congress Milan, Italy 8–12 October 2010, v. 21, supl. 7, p. vii36-vii40, 2010.

BASÍLIO, R.L.S. Sobrevida de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados. Dissertação (mestrado Mestre em Saúde Pública). Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2011.

BERG, J.; JÖNSSON, P.E.; GLIMELIUS, B.; NYGREN, P.; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncologica*, v. 40, n. 2-3, p. 253-281, 2001.

BERTHEAU, P.; STEINBERG, S.M.; MERINO, M.J. C-erbB-2, p53, and nm23 gene product expression in breast cancer in young women: immunohistochemical analysis and clinicopathologic correlation. *Human Pathology*, v. 29, n. 4, p. 323-329, abr. 1998.

BLICHERT-TOFT, M.; NIELSEN, M.; DÜRING, M.; MÜLLER, S.; RANK, F.; OVERGAARD, M. et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncology*, v. 47, n. 4, 2008, p. 672-681.

BLOWS, F.M.; DRIVER, K.E.; SCHIMDT, M.K.; BROEKS, A.; VAN LEEUWEN, F.E.; WESSELING, J. et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *Plos Medicine*, v. 7, n. 5, p. 1, 2010.

BOFF, R.A.; SAUER, F.Z. Epidemiologia e fatores de risco do câncer de mama. In: BARROS, A.C.S.D.; POMPEI, L.M.; SILVEIRA, J.B.M (Ed.). *Manual de Orientação Mastologia*. Federação das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. FEBRASGO, 2004, p. 12-22.

BONNEMA, J.; VAN DE VELDE, C.J.H. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Annals of Oncology*, v. 13, n. 10, p. 1531-1537, 2002.

BOYD, N.F.; MARTIN, L.J.; ROMMENS, J.M.; PATERSON, A.D.; MINKIN, S.; YAFFE, M.J. et al. Mammographic density: a heritable risk factor for breast cancer. *Methods Molecular Biology*, v.472, 2009, p. 343-360.

BRASIL. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Controle do câncer de mama. Documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA, p. 7, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer-INCA. TNM: Classificação de tumores Malignos. 6ª ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004, p. 137-148.

BULTITUDE, M.F; FENTIMAN, I.S . Breast cancer in older women. *International journal of Clinical Practice*, v. 56, n. 8, p. 588-590, 2002.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.R. Técnicas e análise de sobrevivência. Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública, v. 18, n. 3, mai-jun.2012, p.581.

CADDOO, K.A.; McARDLE, O.; O'SHEA, A.; POWER, C.P.; HENNESSY, B.T. Management of unusual histological types of Breast Cancer. *The Oncologist*, v. 17, n. 9, p. 1135-1145, 2012.

CANADIAN BREAST CANCER FOUNDATION. Earlier detection and diagnosis of breast cancer: a report from it's about time! A Consensus Conference. Ontario: Canadian Breast Cancer Foundation, p. 14-15, 2010a.

CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, vol. 490, n. 7418, p.61-70, out 2012.

CARVALHO, F.M. Receptores Hormonais. Sociedade Brasileira de Mastologia. Disponível em: <<http://www.sbmastologia.com.br/cancer-de-mama/tipos-cancer-de-mama/receptores-hormonais-17.htm>>. Acesso em: 14 mar. 2014.

CIANFROCCA, M.; GOLDSTEIN, L.J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The Oncologist*, v. 9, n. 6, p. 606-616, nov. 2004.

CIRQUEIRA, M.B.; MOREIRA, M.A.R.; SOARES, L.R.; FREITAS-JUNIOR, R. Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina*, v. 39, n. 10, p. 499-503, 2011.

CHEANG, M.C.; VODUC, D.; TYLDESLEY, S.; GELMON, K.A.; ELLIS, M.J.; BERNARD, P.S. et al. Breast cancer molecular subtypes and locoregional recurrence. 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings. *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n 15S, 2008.

CHEN, A.M. et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The MD Anderson Cancer Center Experience. *Journal of Clinical Oncology*, v. 22, n. 12, p. 2303-2312, jun. 2004.

COLEMAN, M.P.; QUARESMA, M.; BERRINO, F.; LUTZ, J.M.; DE ANGELIS, R.; CAPOCACCIA, R. et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Londres, The Lancet*, v. 9, n. 8, p. 730-756, ago. 2008.

COMEN, E.A.; ROBSON, M. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in triple-negative breast cancer. *Cancer Journal*, v. 16, n. 1, p. 48-52, 2010.

COUGHLIN, S.S.; EKWUEME, D.U. Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiology*, v. 33, 2009, p. 315–318.

DANAEI, G.; VANDER HOORN, S.; LOPEZ, A.D.; MURRAY, C.J.; EZZATI, M.; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. London: *Lancet*, v. 366, n. 9499, p. 1784-1793, 2005.

DAVIES, C.; PAN, H.; GODWIN, J.; GRAY, R.; ARRIAGADA, R.; RAINA, V. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, v. 381, n. 9869, mar. 2013, p. 805-816.

DAWOOD, S.; HU, R.; HOMES, M.D.; COLLINS, L.C.; SCHNITT, S.J.; CONNOLLY, J. et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. Boston: *Breast cancer research and treatment*, v.126, n. 1, p. 185-192, 2011.

DUNNWALD, L.K.; ROSSING, M.A.; LI, C.I. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research*, v. 9, n. 1, jan. 2007.

EBCTCG. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*, v. 378, n. 9804, 2011a, p. 1707-1716,

_____. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, v. 378, n. 9793, ago. 2011b, p. 771-784.

EDGE, S.; BYRD, D.R.; COMPTON, C.C.; FRITZ, A.G.; GREENE, F.L.; TROTTI, A. (ED.S.). *Breast. Cancer Staging Manual. AJCC Cancer Staging*. 7ª ed., 2010, p. 223-240.

EISENBERG, A.L.A.; KOIFMAN, S. Câncer de mama: marcadores tumorais. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 47, n. 4, p. 377-388, 2001.

EISENBERG, ALA. 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. 2004.Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2004.

ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. Pathological prognostic factors in breast câncer. The value of histologic grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow-up. *Oxford: Histopathology*, v. 19, n. 5, p. 403-410, 1991.

FERLAY, J. et al. GLOBOCAN 2008, v 2.0. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase N. 10*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010.

FITZGIBBONS, P.L.; PAGE, D.L.; WEAVER, D.; THOR, A.D.; ALLRED, D.C.; CLARK, G.M. et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, v. 124, n. 7, p. 966-978, jul. 2000.

FISHER, B.; ANDERSON, S.; BRYANT, J.; MARGOLESE, R.G.; DEUTSCH, M.; FISHER, E.R., et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. New England Journal of Medicine, v. 347, n. 16, 2002, p. 1233-1241.

FOULKES, W.D.; REIS-FILHO, J.S.; NAROD, S.A. Tumor size and survival in breast cancer--a reappraisal. London: Nature Reviews Clinical Oncology, v. 7, n. 6, 2010, p. 348-353.

GABRIEL, C.A.; DOMCHEK, S.M. Breast cancer in young women. London, Breast Cancer Research, v. 12, n. 5, 2010, p. 212.

GASCO, M.; SHAMI, S.; CROOK, T. The p53 pathway in breast cancer. Breast Cancer Research, v. 4, n. 2, 2002, p. 70-76.

GAGLIATO, D.M.; GONZALES-ANGULO, A.M.; LEI, X.; THERIAULT, R.L.; GIORDANO, S.H.; VALERO, V. et al. Clinical Impact of Delaying Initiation of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer. Journal of clinical Oncology, v. 32, jan. 2014. Disponível em: <<http://jco.ascopubs.org/content/early/2014/01/21/JCO.2013.49.7693.full.pdf+Html>>. Acesso em: 11 jun. 2014.

GEBRIM, L.H.; ELIAS, S.; MILLEN, E.; SILVA, B.B.; SOUSA, J.A.; MENKE, C.H. et al. Câncer de mama: tratamento cirúrgico. Sociedade Brasileira de Mastologia. Sociedade Brasileira de Cancerologia. Jan. 2011, p. 3-12

GNERLICH, J.L.; DESHPANDE, A.D.; JEFFE, D.B.; SWEET, A.; WHITE, N.; MARGENTHALER, J.A. Elevated Breast Cancer Mortality in Women Younger than Age 40 Years Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early-Stage Disease. American College of Surgeons, v. 208, n. 3, p. 341-347, 2009.

GOLDHIRSCH, A.; WOOD, W.C.; COATES, A.S.; GELBER, R.D.; THÜRLIMANN, B.; SENN, H.J.; PANEL MEMBERS. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology, v. 22, n. 8, p.1736-1747, ago. 2011.

GUERRA, M.R. et al. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 25, n.11, p. 2455-2466, nov, 2009.

GURGEL, M.M.S. Câncer de mama: estágio no momento do diagnóstico em mulheres residentes do Recife-Pernambuco. Monografia (Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva), Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2011.

HADDAD, C.F. Radioterapia adjuvante no câncer de mama operável. FEMINA, v. 39, n. 6, p. 295-302, 2011.

HALL, S.E.; HOLMAN, C.D.; HENDRIE, D.V.; SPILSBURY, K. Unequal access to breast-conserving surgery in Western Australia 1982-2000. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, v. 74, n. 6, p. 413-419, 2004.

HAMMER, C.; FANNING, A.; CROWE, J. Overview of breast cancer staging and surgical treatment options. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2008. Disponível em: <http://www.ccjm.org/content/75/Suppl_1/S10.abstract&usg=ALkJrhgGYEjRiBXpzb5-mDtn-2DjFIdoZA>. Acesso em: 16 mar. 2014.

HIOTIS, K.; TE, W.; SPOSTO, R.; GOLDBERG, J.; MUKHI, V.; SKINNER, K. The importance of location in determining breast conservation rates. *American Journal of Surgery*, v. 190, n. 1, p. 18-22, 2005.

HOWARD, J.H.; BLAND, K.I. Current management and treatment strategies for breast cancer. Philadelphia: *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, v. 24, n. 1, p. 44-48, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Registro Hospitalar de Câncer. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=351>. Acesso em 02 maio 2014.

_____. Relatório anual 2003. Assistência Oncológica. Pag. 50. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/relatorios/rel_2003/EXPANDE.pdf>. Acesso em 02 maio 2014.

INWALD, E.C.; KLINKHAMMER-SCHALKE, M.; HOFSTÄDTER, F.; ZEMAN, F.; KOLLER, M.; GERSTENHAUER, M.; ORTMANN, O. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Research Treatment*, v. 139, n. 2, p. 539-552, 2013.

ITALIANO, A. Prognostic or Predictive? It's time to get back to definitions! *New York: Journal of Clinical Oncology*, vol. 29, n. 35, 2011, p. 4718.

JEMAL, A. et al. Global cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*, v. 61, n. 2, p. 69-90, mar/apr. 2011

JORDAN BREAST CANCER PROGRAM. Early Detection and Screening. 2014. Disponível em: <<http://www.jbc.jp/node/19>>. Acesso em: 01 fev. 2014.

JUNG, K.W.; PARK, S.; KONG, H-J; WON, Y-J; LEE, JY; PARK, E-C; LEE, J-S. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2008. *Cancer Research and Treatment*, v. 43, n. 1, p. 1-11, 2011.

KHAN, S.A. Contralateral Prophylactic Mastectomy: What do we know and what do our patients know? *Journal of Clinical Oncology*, v. 29, n. 16, p. 2132-2135, jun. 2011.

KOLB, T.M.; LICHY, J.; NEWHOUSE, J.H. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*, v. 225, n. 1, p. 165-175, 2002.

KONECNY, G.; PAULETTI, G.; PEGRAM, M.; UNTCH, M.; DANDEKAR, S.; GUILAR, Z. et al. Quantitative Association Between HER-2/neu and Steroid

Hormone Receptors in Hormone Receptor-Positive Primary Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 95, n. 2, 2003, p. 142-153.

KROMAN, N. et al Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study Commentary: much still to learn about relations between tumour biology, prognosis, and treatment outcome in early breast cancer. *BMJ*, v. 320, p. 474–479, fev. 2000.

LAGERLUND, M.; BELLOCO, R.; KARLSSON, P.; TEJLER, G.; LAMBE, M. Socio-economic factors and breast cancer survival--a population-based cohort study (Sweden). *Cancer Causes control*, v. 16, n. 4, mai. 2005, p. 419-430.

LAI, H.; MA, F.; TRAPIDO, E.; MENG, L.; LAI, S. Spectrum of p53 tumour supressor gene mutations and breast cancer survival. *Breast Cancer Research Treatment*, v. 83, n. 1, p. 57-66, jan. 2004.

LAVELLE, K.; DOWNING, A.; THOMAS, J.; LAWRENCE, G.; FORMAN, D.; OLIVER, S.E. Are lower rates of surgery amongst older women with breast cancer in the UK explained by co-morbidity? *London: British Journal of Cancer*, v. 107, n. 7, p. 1175-1180, 2012.

LI, C.I. Risk of mortality by histologic type of breast cancer in the United States. *New York: Hormones & câncer*, v. 1, n. 3, p. 156-165, 2010.

LIM, L.Y.; VIDNOVIC, N.; ELLISEN, L.W.; LEONG, C.O. Mutant p53 mediates survival of breast cancer cells. *British Journal of Cancer*, v. 101, n. 9, p.1606-1612, nov. 2009.

LITIÈRE, S.; WERUTSKY, G.; FENTIMAN, I.; RUTGERS, E.; CHRISTIAENS, M-R; LIMBERGEN, E.V. et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I—II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*, v. 13, n. 4, abr. 2012, p. 412-419.

LOUWMAN, W.J.; VULTO, J.C.; VERHOEVEN, R.H.; NIEUWENHUIJZEN, G,A.; COEBERGH, J.W.; VOOGD, A.C. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *Oxford: European Journal of Cancer*. V. 43, n. 15, p. 2242-2252, 2007.

LOUWMAN, W.J.; JANSSEN-HEIJNEN, M.L.; HOUTERMAN, S.; VOOGD, A.C.; VAN DER SANGEN, M.J.; NIEUWENHUIJZEN, G.A. et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Oxford: European Journal of Cancer*, v. 41, n. 5, p. 779-785, 2005.

MACCREADY, D.; HOLLOWAY, C.; SHELLEY, W.; DOWN, N.; ROBINSON, P.; SINCLAIR, S. et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Toronto: Canadian journal of surgery*, v. 48, n. 3, jun. 2005, p. 185-194.

MACIÀ, F.; PORTA, M.; MURTA-NASCIMENTO, C.; SERVITJA, S.; GUXENS, M.; BURÓN, A. et al. Factors affecting 5- and 10-year survival of women with breast cancer: an analysis based on a public general hospital in Barcelona. *Amsterdam: Cancer Epidemiology*, v. 36, n. 6, p. 554-559, 2012.

MALHOTRA, G.K.; ZHAO, X.; BAND, H.; BAND, V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Georgetown: Cancer Biology & Therapy*, v. 10, n. 10, p. 955-960, 2010.

MARTIN, M.A.; MEYRICKE, R.; O'NEILL, T.; ROBERTS S. Mastectomy or breast conserving surgery? Factors affecting type of surgical treatment for breast cancer – a classification tree approach. *BMC Cancer*, 2006. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/6/98>>. Acesso em: 16 mar. 2014.

MCDAVID, K.; TUCKER, T.C.; SLOGGET, A.; COLEMAN, M.P. Cancer survival in Kentucky and health insurance coverage. *Archives of internal medicine*, n. 163, v. 18, out 2003, p. 2135-2144.

MELNIKOW, J.; TANCREDI, D.J.; YANG, Z.; RITLEY, D.; JIANG, Y; SLEE, C. et al. Program-specific cost-effectiveness analysis: breast cancer screening policies for a safety-net program. *Value Health*, v. 16, n. 6, set-out 2013, p. 932-941.

MELO E SILVA, A.; SADDI, V.A.; MOMOTUK, E.G. Marcadores moleculares associados ao câncer de mama não-metastático. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 48, n. 1, p. 39-48, 2002.

MENDONÇA, G.A.S.; SILVA, A.M.; CAULA, W.M. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública*, vol. 20, n. 5, p. 1232-1239, set-out 2004.

MICHAELSON, J.S.; SILVERSTEIN, M.; SGROI, D.; CHEONGSIATMOY, J.A.; TAGHIAN, A.; POWELL, S. et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *New York: Cancer*, v. 98, n. 10, p. 2133-2143, 2003.

MORAES, AB, et al. Estudo de sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 2219-2228, out. 2006.

MORROW, M.; WATERS, J.; MORRIS, E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *London: Lancet*, v. 378, n. 9805, p. 1804–1811, 2011.

MULLER, A.B.; WALL, C.; BAINES, C.J.; SUN, P.; TO, T.; NAROD, S.A. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*, v. 348, fev.2014. doi: 10.1136/bmj.g366.

MURRAY, L.J.; COOPER, J.A.; HUGHES, C.M.; POWE, D.G.; CARDWELL, C.R. Post-diagnostic prescriptions for low-dose aspirin and breast cancer-specific survival: a nested case-control study in a breast cancer cohort from the UK Clinical Practice Research Datalink. *Breast Cancer Research*, v. 16, 2a ed., abr. 2014, doi: 10.1186/bcr3638.

NAGAO, T.; KINOSHITA, T.; HOJO, T.; TSUDA, H.; TAMURA, K.; FUJIWARA, Y. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: the relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *New York: Breast*, v. 21, n. 3, p. 289-295, 2012.

NAKASHIMA, J.P; KOIFMAN, R.J.; KOIFMAN, S. Incidência de câncer na Amazônia ocidental: estimativa de base populacional em Rio Branco, Acre, Brasil, 2007-2009. *Rio de Janeiro, Caderno de Saúde Pública*, v. 28, n. 11, nov. 2012, p. 2125-2132.

NAROD, S.A. Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer. *Current Oncology*, v. 19, n. 5, p. 249-253, 2012.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Dictionary of Cancer Terms. Hormone Receptor. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=44359>>. Acesso em: 14 mar 2014.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Breast Cancer Screening Modalities. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessional/page4>>. Acessado em: 10 jan 2013.

NISHIMURA, R.; OSAKO, T.; OKUMURA, Y.; HAYASHI, M.; TOYOZUMI, Y.; ARIMA, N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 1, n. 5, p. 747-754, 2010.

OGUNDIRAN, T.O.; AYANDIPO, O.O.; ADEMOLA, A.F.; ADEBAMOWO, C.A. Mastectomy for management of breast cancer in Ibadan, Nigeria. *BMC Surgery*, v. 13, 2013. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2482/13/59>>. Acesso em: 16 mar. 2014.

OSBORNE, C.K.; SCHIFF, R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n. 8, mar. 2005, p. 1616-1622.

O'SHAUGHNESSY, J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *The Oncologist*, v. 10, n. 3, p. 20-29, out. 2005.

PARKIN, D.M.; HAKULINEN, T. Analysis of Survival. Chapter 12. IN: JENSEN, O.M.; PARKIN, D.M.; MACLENNAN, R.; MUIR, C.S.; SKEET, R.G (ed). *Cancer registration: principles and methods*. Lyon: IARC, p. 159, 1991.

PEREIRA, W.M.M. Mortalidade e sobrevida por câncer de mama no estado do Pará. Dissertação (Mestrado Interinstitucional em Saúde Pública) - Fundação Osvaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Federal do Pará, Pará, 2001.

PICCART-GEBHART, M.J.; PROCTER, M.; LEYLAND-JONES, B.; GOLDBIRSCHE, A.; UNTCH, M.; SMITH, I. et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 353, out. 2005, p. 1659-1672.

PLEIJHUIS, R.G.; GRAAFLAND, M.; DE VRIES, J.; BART, J.; DE JONG, J.S.; VAN DAM, G.M. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions. *Annals of Surgery Oncology*, v. 16, n. 10, p. 2717-2730, out. 2009.

PNUD. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/IDH/DesenvolvimentoHumano>>. Acesso em: 18 mar. 2014.

_____. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Atlas Brasil 2013. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/IDH/Atlas2013.aspx?indiceAccordion=1&li=li_Atlas2013>. Acesso em: 18 mar. 2014.

POLYAK, K. Heterogeneity in breast cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 10, p. 3786-3788, out. 2011.

PORTER, P. "Westernizing" women's risks? Breast cancer in lower-income countries. *The New England Journal of Medicine*, v. 358, n. 3, p. 213-6, jan. 2008

PRAT, A.; BASELGA, J. Dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade and hormonal therapy for the treatment of primary HER2-positive breast cancer: one more step toward chemotherapy-free therapy. *Journal of Clinical Oncology*, v. 31, n. 14, p. 1719-1726, 2013.

QUADROS, L.G.A.; GEBRIM, L.H. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática do ginecologista brasileiro. Rio de Janeiro: *Revista Brasileira de Ginecologia*, v.29, n. 3, mar. 2007, 159.

RAGAZ, J.; OLIVOTTO, I.A.; SPINELLI, J.J.; PHILLIPS, N.; JACKSON, S.M.; WILSON, K.S. et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 97, n. 2, p. 116-126, 2005.

RAKHA, E.A.; REIS-FILHO, J.S.; BAEHNER, F.; DABBS, D.J.; DECKER, T.; EUSEBI, V. et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. London: *Breast Cancer Research*, v. 12, n. 4, 2010.

RIES, L.A.G.; EISNER, M.P. Cancer of the female breast. Chapter 13. IN: RIES, L.A.G; YOUNG, J.L.; KEEL, G.E.; EISNER, M.P.; LIN, Y.D.; HORNER, M-J (edd). *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001. Patient and Tumor Characteristics*. National Cancer Institute, SEER Program, p. 102-103, 2007.

RODLER, E.; KORDE, L.; GRALOW, J. Current treatment options in triple negative breast cancer. *Breast Disease*, v.32, p. 99-122, 2010.

RUTQVIST, L.E.; ROSE, C.; CAVALLIN-STAHN, E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta oncológica*, V. 42, N. 5-6, P. 532-545, 2003.

SANGUINETTI, A.; ESTEVAN, D.; LUCCHINI, R.; CALZOLARI, F.; d'AJELLO, M.; d'AJELLO, F.; AVENIA, N. Treatment of elderly breast cancer patients in our breast unit. XXI Annual Meeting of the Italian Society of Geriatric Surgery. *BMC Geriatrics*, v. 9, sup. 1, A19, 2009.

SANT, M. et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Europe Journal of Cancer*, v. 45, p. 931-991, 2009.

SCHNEIDER, IJC; D'ORSI, E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, vol. 25, n. 6, p. 1285-1296. 2009.

SEEDHOM, A.E.; KAMAL, N.N. Factors Affecting Survival of Women Diagnosed with Breast Cancer in El-Minia Governorate, Egypt. *International Journal of Preventive Medicine*, v. 2, n. 3, 2011.

SILVEIRA, D.P. Perfil da incidência e da sobrevida do câncer de mama: análise dos Registros de câncer de Base Populacional e cobertura de planos privados de saúde no Município de São Paulo. Tese (Doutorado em Ciências na área de Saúde Pública)-Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

SOARES, P. Radioterapia no cancro de mama. In: OLIVEIRA, C.F. (Coord.). Manual de Ginecologia, v. 2. Lisboa: Permanyer Portugal, 2011, p. 305-314.

SOARES, P.B.M.; QUIRINO FILHO, S.; SOUZA, W.P.; GONÇALVES, R.C.R.; MARTELLI, D.R.B. Características das mulheres com câncer de mama assistidas em serviços de referência do Norte de Minas Gerais. Revista Brasileira de epidemiologia, v. 15, n. 3, 2012, p. 595-604.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. Tratamento CDI. Disponível em: <<http://www.sbmastologia.com.br/cancer-de-mama/estagios-cancer-de-mama/tratamento-cdi-24.htm>>. Acesso em: 27 set 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA (SBM); SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA (SBC). Diretrizes clínicas na Saúde Suplementar. Câncer de Mama: tratamento cirúrgico, p. 3-5, 2011.

SCHWARTZ, T.L.; MOGAL, H.; PAPAGEORGIOU, C.; VEERAPONG, J.; HSUEH, E.C. Metaplastic breast cancer: histologic characteristics, prognostic factors and systemic treatment strategies. Experimental Hematology & Oncology, v. 2, 2013.

SOERJOMATARAM, I.; LOUWMAN, M.W.J.; RIBOT, J.G.; ROUKEMA, J.A.; COEBERGH, J.W.W. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, Dordrecht, v.107, n.3, p.309-330, Feb. 2008.

SOBIN, L.H.; WITTEKIND, C. (ed). TNM Classification of malignant tumors. União Internacional contra o Câncer-UICC. New Jersey, John Willey & Sons, 2002.

STILLER, C. A. Centralised treatment entry to trials and survival. In: BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.R. Técnicas e análise de sobrevivência. Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública, v. 18, n. 3, mai-jun.2012, p.581.

STINGL, J.; CALDAS, C. Molecular heterogeneity of breast carcinomas and the cancer stem cell hypothesis. Nature Reviews, v. 7, p. 791-199, 2007.

SUBRAMANIAN, A.; MOKBEL, K. The role of Herceptin in early breast cancer. International Seminars in Surgical Oncology, v. 5, n. 9, abr. 2008.

SUE-LING, H. M.; JOHNSTON, D.; MARTIN, I. G.; DIXON, M. F.; LANSDOWN, M. R. J.; MCMAHON, M. J.; AXON, A. T. R. Gastric cancer: A curable disease in Britain. In: BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.R. Técnicas e análise de sobrevivência. Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública, v. 18, n. 3, mai-jun.2012, p.581.

TINOCO, G.; WARSCH, S.; GLÜCK, S.; AVANCHA, K.; MONTERO, A.J. Treating Breast Cancer in the 21st Century: Emerging Biological Therapies. Journal of Cancer, v. 4, n. 2, p. 117-132, 2013.

THOMAS, J.S.; KERR, G.R.; JACK, W.J.; CAMPBELL, F.; MCKAY, L.; PEDERSEN, H.C. et al. Histological grading of invasive breast carcinoma--a simplification of existing methods in a large conservation series with long-term follow-up. Histopathology, v. 55, n. 6, p. 724-731, 2009.

UNDP. United Nations Development Programme. Human Development Reports. International Human Development Indicators. Disponível em: <<http://hdr.undp.org/en/countries>>. Acesso em: 18 mar. 2014.

VERONESI, U.; CASCINELLI, N.; MARIANI, L.; GRECO, M.; SACCOZZI, R.; LUINI, A. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 347, n. 16, p. 1227-1232, 2002.

VERSCHRAEGEN, C.; VINH-HUNG, V.; CSERNI, G.; GORDON, R.; ROYCE, M.E.; VLASTOS, G. et al. Modeling the Effect of Tumor Size in Early Breast Cancer. *Annals of Surgery*, v. 241, n. 2, p. 309–318, 2005.

WEIGEL, M.T.; DOWSETT, M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Grã-Bretanha: Endocrine-Related Cancer*, v. 17, p. 245-262, 2010.

WESTENEND, P.J.; MEURS, C.J.C.; DAMHUIS, R.A.M. Tumour size and vascular invasion predict distant metastasis in stage I breast cancer. Grade distinguishes early and late metastasis. *Journal of clinical Pathology*, v. 58, n. 2, p. 196-201, 2005.

WINSTON, J.S.; RAMANARYANAN, J.; LEVINE, E. HER-2/neu evaluation in breast cancer are we there yet? Philadelphia: *American journal of clinical pathology*, v.121, sup. 121, S33-49, 2004.

WHO. World Health Organization. Breast cancer: prevention and control. 2014. Disponível em: <[http://www.who.int/cancer/detection/breast cancer/en/](http://www.who.int/cancer/detection/breast%20cancer/en/)>. Acesso em: 01 fev. 2014.

YERUSHALMI, R.; HAYES, M.M.; GELMON, K.A. Breast carcinoma - rare types: review of the literature. *Annals of Oncology*, v. 20, n. 11, p. 1763-1770, 2009.

YERUSHALMI, R.; WOODS, R.; RAVDIN, P.M.; HAYES, M.M.; GELMON, K.A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncology*, v. 11, p.174-183, 2010.

YIP, C.H.; SMITH, R.A.; ANDERSON, B.O.; MILLER, A.B.; THOMAS, D.B.; ANG, E.S. et al. e Breast Health Global Initiative Early Detection Panel. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: early detection resource allocation. *New York: Cancer*, v. 113, s. 8, p. 2244-2256, 2008.

ZAKHAROVA, N.; DUFFY, S.W.; MACKAY, J.; KOTLYAROV, E. The introduction of a breast cancer screening programme in a region with a population at medium risk for developing breast cancer: Khanty-Mansiysky autonomous Okrug—Ugra (Russian Federation). *Ecancer*, v. 5, n. 195, fev. 2011. DOI: 10.3332/ecancer.2011.195

ANEXO I – Classificação TNM dos Tumores de Mama

TUMOR			
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	≤ 2,0 cm		
T1mic	≤ 0,1 cm		
T1a	> 0,1cm até 0,5 cm		
T1b	> 0,5 cm até 1,0 cm		
T1c	> 1,0 cm até 2,0 cm		
T2	> 2,0 cm até 5,0 cm		
T3	> 5,0 cm		
T4	Parede torácica/pele		
T4a	Parede torácica		
T4b	Edema/ulceração cutânea, nódulos cutâneos satélites		
T4c	Ambos T4a e T4b		
T4d	Carcinoma inflamatório		
LINFONODOS AXILARES			
N1	Linfonodos axilares móveis	pN1mi pN1a pN1b pN1c	Micrometástase, > 0,2 mm ≤ 2mm 1-3 linfonodos axilares. Linfonodos mamários internos com metástase microscópica por biopsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente. 1-3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biopsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente.
N2a	Linfonodos axilares fixos	pN2a	4-9 linfonodos axilares.
N2b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes.	pN2b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, sem linfonodos axilares.
N3a	Linfonodos infra-claviculares	pN3a	> 10 linfonodos axilares ou infra-claviculares
N3b	Linfonodos mamários internos e axilares.	pN3b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, com linfonodo(s) axilar(es) ou > 3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biopsia de linfonodos sentinela, mas não clinicamente aparente.
N3c	Linfonodos supra-claviculares	pN3c	Linfonodos supraclaviculares.

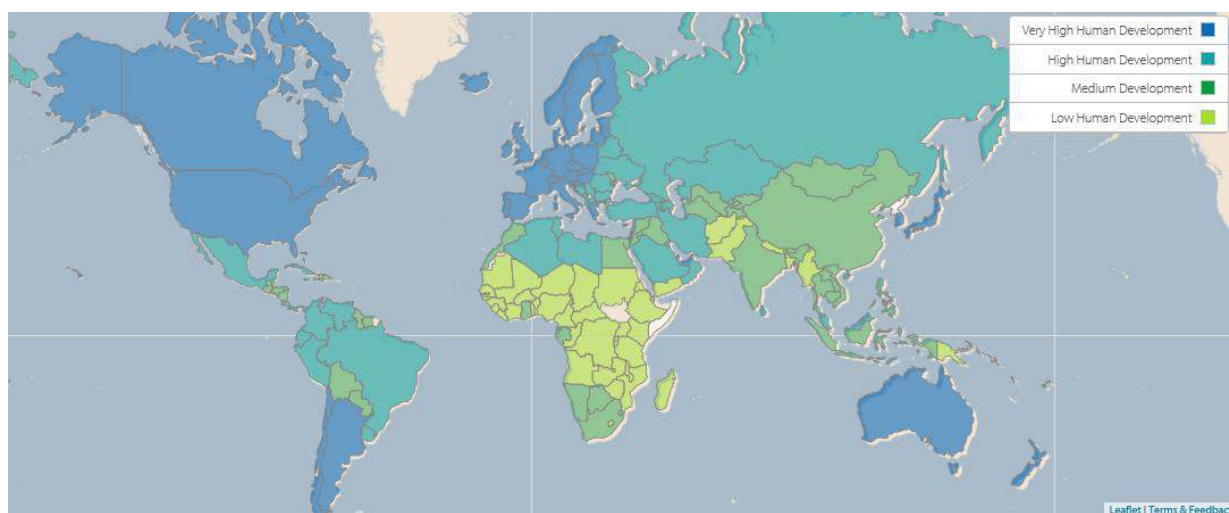
ANEXO II – Grupamento por Estadiamento.

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	N0, N1, N2	M0
Estadio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

* T1 inclui T1mic.

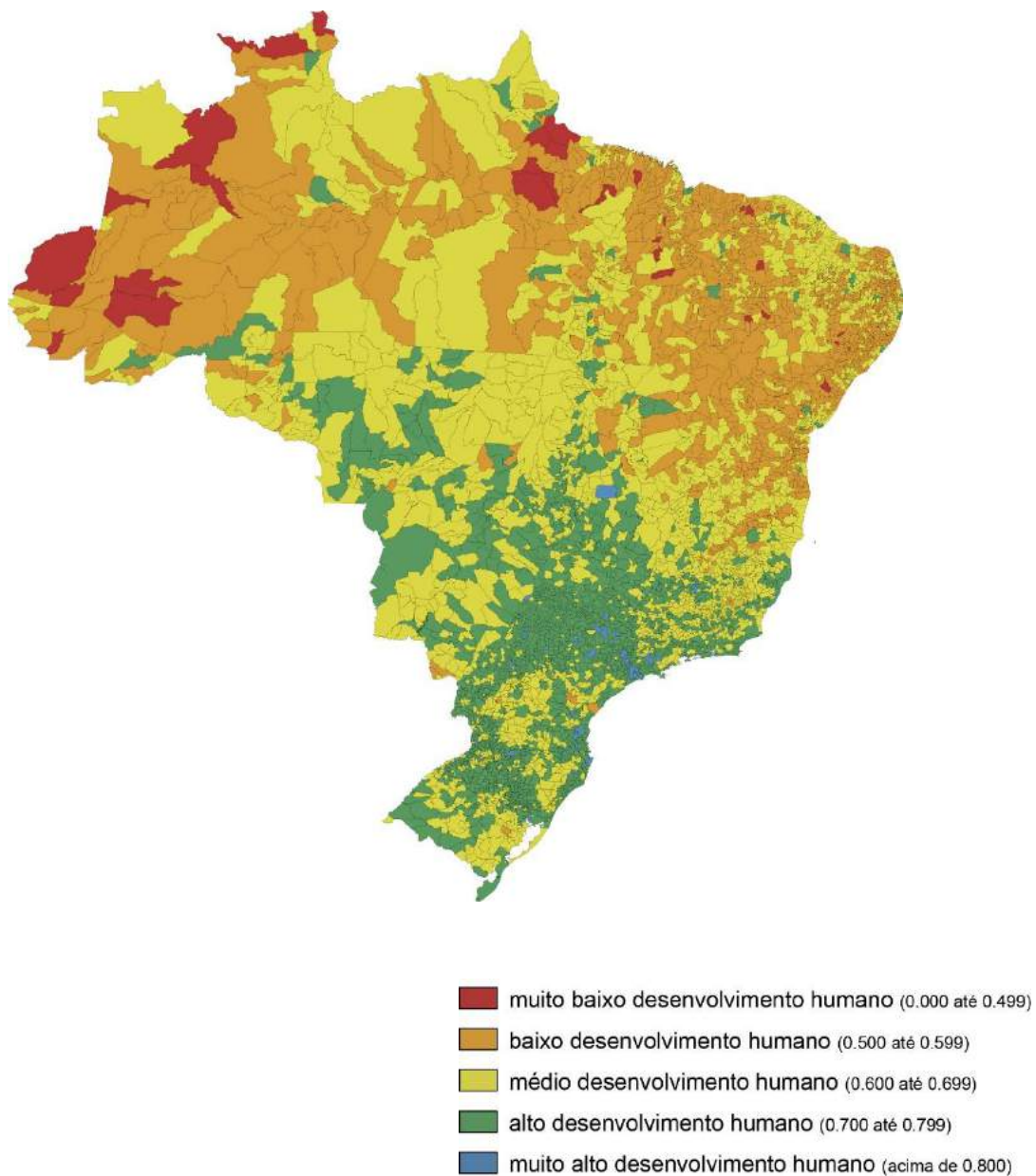
FONTE: TNM Classificação de Tumores Malignos (2004).

ANEXO III – Distribuição dos países conforme classificação de desenvolvimento humano.



Fonte: United Nations Development Programme (UNDP). Human Development Reports (2013)

ANEXO IV - Mapa do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal, Brasil, 2010.



Fonte: Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro, 2013.

ANEXO V – Localização de Rio Branco, Estado do Acre, Brasil



Fonte: <http://www.guianet.com.br/ac/mapaac.htm>

ANEXO VI - Pirâmides etária do município e Rio Branco-AC com distribuição por sexo segundo grupo de idade, 2000 e 2010.

Figura 1 - Pirâmide etária do município e Rio Branco-AC com distribuição por sexo segundo grupo de idade (2000).

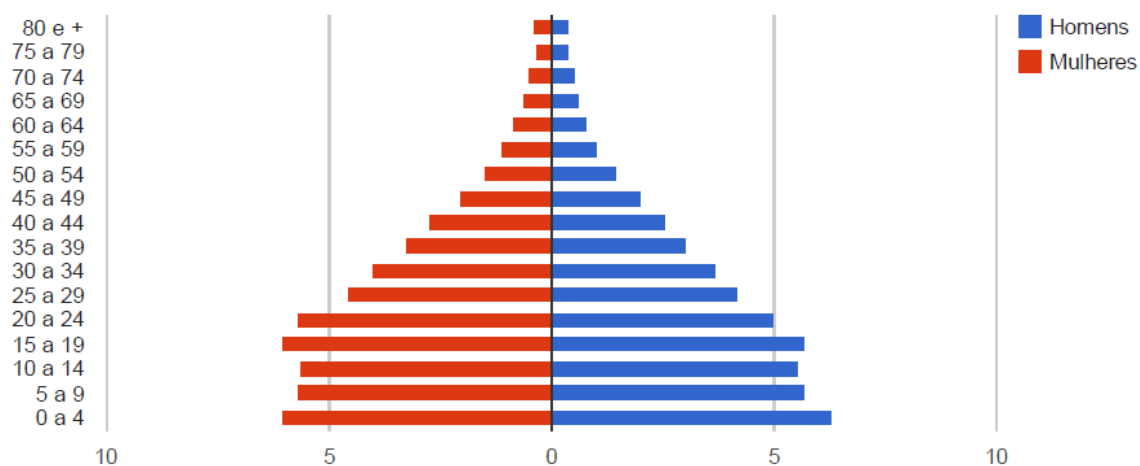
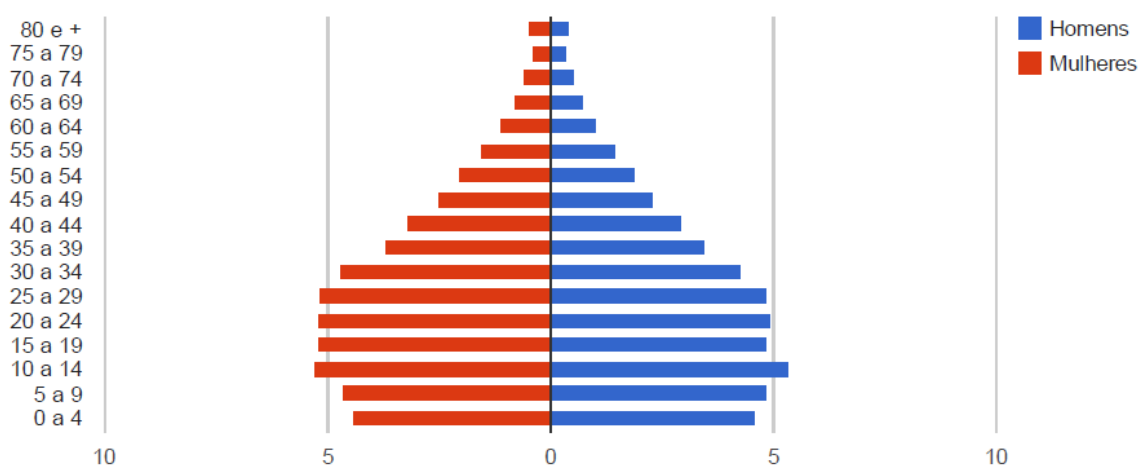


Figura 2 - Pirâmide etária do município e Rio Branco-AC com distribuição por sexo segundo grupo de idade (2010).



ANEXO VII – Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ACRE- UFAC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CANCER DE MAMA NO MUNICÍPIO DE RIO BRANCO: AVALIAÇÃO DO PERFIL E SOBREVIDA DAS MULHERES DIAGNOSTICADAS ENTRE 2007 E 2012.

Pesquisador: RUTH HELENA PIMENTA FUJIMOTO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15582013.0.0000.5010

Instituição Proponente: Universidade Federal do Acre- UFAC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 440.453

Data da Relatoria: 17/10/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional retrospectivo de uma coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama nos anos de 2007 a 2012, residentes no Município de Rio Branco, Acre. O objetivo do estudo é caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e a sobrevida populacional e hospitalar das mulheres diagnosticadas com câncer de mama, residentes no Município de Rio Branco, entre junho de 2007 a maio de 2012. A coorte populacional será formada por mulheres residentes no Município de Rio Branco que tiveram um primeiro câncer primário de mama diagnosticado entre junho de 2007 a maio de 2012. Serão incluídas no estudo todas as mulheres residentes no município de Rio Branco/AC que apresentaram diagnóstico de câncer de mama (CID-10 entre os códigos C50.0 e C50.9) no período entre junho/2007 a maio/2012. O seguimento dos dados será realizado através de coleta de dados de prontuário no UNACON/AC.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e a sobrevida populacional e hospitalar das mulheres diagnosticadas com câncer de mama, residentes no Município de Rio Branco, entre junho de 2007 a maio de 2012.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos mínimos foram apresentados de modo adequado, sendo: "Os riscos aos sujeitos da

Endereço: "Campus Universitário" Reitor Áulio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial **CEP:** 69.915-900
UF: AC **Município:** RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 **Fax:** (68)3229-1246 **E-mail:** cepufac@hotmail.com

Continuação do Parecer: 440.453

pesquisa são referentes ao sigilo e a confidencialidade. A garantia do sigilo assegura a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. A confidencialidade se refere à responsabilidade sobre as informações recebidas ou obtidas em exames e observações pelo pesquisador em relação a dados pessoais do sujeito da pesquisa. A pesquisa empregará as seguintes medidas para evitar ou reduzir os riscos:

- Codificação numérica para seguimento dos casos, evitando associação com as iniciais do nome ou registro hospitalares.
- Guarda de formulários da pesquisa em armário com chave, com posse exclusiva pela pesquisadora.
- Divulgação de dados agregados, mantendo anonimato das pacientes.
- Os dados pessoais oriundos da coleta de dados serão utilizados apenas para os objetivos propostos no projeto.
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE pelo sujeito da pesquisa ou representante legal."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Consideramos que o projeto apresenta adequada fundamentação teórica e valor científico. Todas as pendências foram revisadas, sendo: a descrição dos riscos, o período da realização da pesquisa e o cronograma da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes termos de apresentação obrigatória foram descritos de modo adequado: projeto de pesquisa, TCLE, termo de autorização de acesso e uso de prontuários clínicos.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a verificação do projeto de pesquisa quanto à sua adequação às normas da Resolução 466-12 do CONEP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP-UFAC esclarece que:

- 1- Esta pesquisa não poderá ser descontinuada pelo pesquisador responsável, sem justificativa

Endereço: "Campus Universitário" Reitor Aúlio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
 Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial CEP: 69.915-900
 UF: AC Município: RIO BRANCO
 Telefone: (68)3901-2711 Fax: (68)3229-1246 E-mail: cepufac@hotmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ACRE- UFAC



Continuação do Parecer: 440.453

previamente aceita pelo CEP, sob pena de ser considerada antiética, conforme estabelece o inciso 4, artigo 3, seção X, Resolução CNS Nº 466/2012.

2- Em conformidade com as diretrizes estabelecidas nos artigos 19 e 20, seção II, bem como nas alíneas b e c, inciso 3, artigo 1, seção 10; na alínea d, artigo 2, seção XI, Resolução CNS Nº 466/2012, devem ser apresentados os relatórios parcial e final ao CEP. O Relatório parcial deve ser apresentado após coleta de dados, "demonstrando fatos relevantes e resultados parciais de seu desenvolvimento" (artigo 20, seção I, Resolução CNS Nº 466/2012) e o Relatório Final deverá ser apresentado "após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados" (artigo 19, seção I, Resolução CNS Nº 466/2012).

RIO BRANCO, 30 de Outubro de 2013

Orivaldo F. Soares

Assinador por:

Orivaldo Florencio de Souza
(Coordenador)

Endereço: "Campus Universitário" Reitor Aulo G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial CEP: 69.915-900
UF: AC Município: RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 Fax: (68)3229-1246 E-mail: cepufac@hotmail.com

APÊNDICE I – Formulário de coleta de dados.

FORMULÁRIO									
Sobrevida de câncer de mama no município de Rio Branco: avaliação do perfil e sobrevivência das mulheres diagnosticadas entre 2007 e 2012.									
I – DATA DA COLETA E IDENTIFICAÇÃO					Q1 Identificação				
CECON – Q2 Prontuário			HC - Q5 Prontuário			UNACON – Q8 Prontuário			
Q3 Data coleta / /			Q6 Data da coleta / /			Q9 Data de coleta / /			
Q4 Data de admissão / /			Q7 Data de admissão / /			Q10 Data de admissão / /			
II – INFORMAÇÕES GERAIS DO PACIENTE									
Q11 Nome da paciente									
Q12 Nome da mãe									
Q13 Endereço1					Q14 Município			Q15 UF	
Q16 Endereço2					Q17 Município			Q18 UF	
Q19 Telefone1			Q20 Telefone2						
Q21 CPF			Q22 Título eleitoral				Q23 Data de nascimento / /		
Q24 Estado conjugal: 1. Solteira. 2. Casada. 3. Divorciada. 4. Viúva. 9. Sem informação.									Q24
Q25 Escolaridade: 1. Analfabeta. 2. Alfabetizada. 3. Primário incompleto. 4. Primário completo. 5. Secundário incompleto. 6. Secundário completo. 7. Técnico. 8. Superior. 9. Sem informação.									Q25
Q26 Cor da pele: 1. Branco. 2. Parda. 3. Negro. 4. Amarela. 5. Indígena. 9. Sem informação.									Q26
Q27 Tabagismo: 0. Não. 1. Sim. 9. Sem informação.									Q27
Q28 Etilismo: 0. Não. 1. Sim. 9. Sem informação.									Q28
Q29 Hipertensão: 0. Não. 1. Sim. 9. Sem informação.									Q29
Q30 Diabetes: 0. Não. 1. Sim. 9. Sem informação.									Q30
Q31 HIV: 0. Não. 1. Sim. 9. Sem informação.									Q31
Q32 Outra: 0. Não. 1. Sim. 9. Sem informação Q33 Qual:									Q32
Q34 Outro câncer: 0. Não. 1. Sim. 9. Sem informação Q35 Onde:									Q34
Q36 Antecedente de câncer de mama na família: 0. Não. 1. Sim. 9. Sem informação.									Q36
Q37 Antecedente de câncer de mama entre parentes: 0. Não. 1. Sim. 9. Sem informação.									Q37
III – INFORMAÇÃO SOBRE O TUMOR PRIMÁRIO E SOBRE O TRATAMENTO									
Q38 Data da suspeita diagnóstica: / /					Q39 Data da confirmação diagnóstica: / /				
Q40 Data do registro: / /					Q41 Idade ao diagnóstico:				
Q42 Diagnóstico Principal:					Q43 CID do diagnóstico principal:				
Estadiamento Clínico: Q44 T Q45 N Q46 M			Estadiamento Patológico: Q47 T Q48 N Q49 M						
Q50 Tipo histológico:					Q51 Tamanho do tumor (cm):				
Q52 Grau histológico: 1. 1; 2. 2; 3. 3; 9. Sem informação									Q52
Q53 Lateralidade: 1. Direita 2. Esquerda 9. Sem informação.									Q53
Q54 Localização: 1. mamilo e aréola; 2. porção central; 3. quadrante superior interno; 4. quadrante inferior interno; 5. quadrante superior externo; 6. quadrante inferior externo; 7. porção axilar; 8. com lesão invasiva; 9. não especificado 99. Sem informação									Q54
Q55 Receptor de estrogênio: 0. Positivo 1. Negativo 9. Ignorado									Q55
Q56 Receptor de progesterona: 0. Positivo 1. Negativo 9. Ignorado									Q56
Q57 C-erb: 0. Positivo 1. Negativo 9. Ignorado									Q57
Q58 Ki67 0. Positivo 1. Negativo 9. Ignorado									Q58

Q69 FISH	0. Positivo	1. Negativo	9. Ignorado			Q59
Q60 Esvaziamento linfonodal axilar	0. Não	1. Sim	9. Ignorado	Q61 N° comprometidos	Q62 N° isolados	Q60
Q63 Linfonodo sentinela	0. Não	1. Sim	9. Ignorado	Q64 N° comprometidos	Q65 N° isolados	Q63
Tratamento						
Q66 Cirurgia:	0. Não	1. Sim.	9. Ignorado	Q67 Quando:		Q66
Q68 Local da cirurgia:	1. HC/AC	2. Outro.	8. Não se aplica	Q69 Onde:		Q68
Q70 Tipo de cirurgia:	1. Ressecção completa 4. exploratória	2. Ressecção incompleta 8. Não se aplica	3. paliativa (traqueostomia, higiênica) 9. Ignorado			Q70
Q71 Margem cirúrgica:	0. Livre do tumor 2. displasia de alto grau in situ	1. Envolvida com o tumor invasivo 3. Não avaliada	8. Não se aplica	9. Ignorado		Q71
Q72 Radioterapia:	0. Não	1. Sim.	9. Ignorado			Q72
Q73 Local da radioterapia:	1. HC/AC	2. Outro.	8. Não se aplica	Q74 Onde:		Q73
Q75 Data de início:	/ /	Q76 Data do término:	/ /	Q77 N° Sessões		
Q78 Tipo de Radioterapia:	1. Teleterapia.	2. Braquiterapia.	8. Não se aplica.	9. Ignorado.		Q78
Q79 Atraso/interrupção:	0. Não	1. Sim .	8. Não se aplica.	9. Ignorado		Q79
Q80 Causas da interrupção:	1. Efeito colateral.	2. Recusa.	3. Dificuldade de acesso.	4. Problemas técnicos	5. outros	Q80
Q81 Quimioterapia:	0. Não.	1. Sim.	9. Sem informação.			Q81
Q82 Local da quimioterapia:	1. HC/AC.	2. Outro.	8. Não se aplica.	Q83 Onde:		Q82
Q84 Droga1:		Q85 Data início:	/ /	Q86 Data término:	/ /	
Q87 Droga2:		Q88 Data início:	/ /	Q89 Data término:	/ /	
Q90 Tipo de quimioterapia:	1. Adjuvante.	2. Neoadjuvante.	3. Preservação do órgão.	8. Não se aplica.	9. Sem informação.	Q90
Q91 Atraso/interrupção:	0. Não	1. Sim .	8. Não se aplica.	9. Ignorado		Q91
Q92 Causas da interrupção:	1. Efeito colateral.	2. Recusa.	3. Dificuldade de acesso.	4. Problemas técnicos	5. outros	Q92
Q93 Hormonioterapia:	0. Não.	1. Sim.	9. Sem informação.			Q93
Q94 Local da hormonioterapia:	1. HC/AC.	2. Outro.	8. Não se aplica.	Q95 Onde:		Q94
Q96 Droga1		Q97 Data início:	/ /	Q98 Data término:	/ /	
Q99 Droga2		Q100 Data início:	/ /	Q101 Data término:	/ /	
Q102 Atraso/interrupção:	0. Não	1. Sim .	8. Não se aplica.	9. Ignorado		Q102
Q103 Causas da interrupção:	1. Efeito colateral.	2. Recusa.	3. Problemas técnicos	4. outros		Q103
IV – INFORMAÇÕES SOBRE RECIDIVA						
Q104 Presença de Recidiva::	0. Não.	1. Sim.	9. Ignorado.	Q105 Data Recidiva:	/ /	Q104
Q106 Tipo de Recidiva:	1. Local.	2. Regional.	8. Não se aplica.	9. Ignorado.		Q106
Q107 Cirurgia:	0. Não.	1. Sim.	9. Ignorado.	Q108. Quando:	/ /	Q107
Q109 Local da cirurgia:	1. HC/AC.	2. Outro.	8. Não se aplica.	Q110 Onde:		Q109
Q111 Radioterapia:	0. Não.	1. Sim.	9. Ignorado.			Q111
Q112 Local da radioterapia:	1. HC/AC.	2. Outro.	8. Não se aplica.	Q113 Qual:		Q112
Q114 Data de início:	/ /	Q115 Data do término:	/ /			
Q116 Tipo de Radioterapia:	1. Teleterapia.	2. Braquiterapia.	8. Não se aplica.	9. Ignorado.		Q116
Q117 Quimioterapia:	0. Não.	1. Sim.	9. Ignorado.			Q117
Q118 Local da quimioterapia:	1. HC/AC.	2. Outro.	8. Não se aplica.	Q119 Onde:		Q118
Q120 Data de início:	/ /	Q121 Data do término:	/ /			

Q122 Tipo de quimioterapia:	1. Adjuvante. 2. Neoadjuvante. 3. Preservação do órgão. 8. Não se aplica. 9. Ignorado.	Q122
V – INFORMAÇÕES SOBRE METÁSTASE E TRATAMENTO		
Q123 Presença de metástase:	0. Não. 1. Sim. 9. Sem informação. Q124 Data: / /	Q123
Q125 Localização do sítio:	1. Pulmão. 2. Ossos. 3. Fígado. 4. Outro Q126 8. Não se aplica. 9. Ignorado.	Q125
Q127 Cirurgia:	0. Não. 1. Sim. 9. Ignorado. Q128. Data metástase:	Q127
Q129 Local da cirurgia:	1. HCAC. 2. Outro. 8. Não se aplica. Q130 Onde:	Q129
Q131 Radioterapia:	0. Não. 1. Sim. 9. Ignorado.	Q131
Q132 Local da radioterapia:	1. HCAC. 2. Outro. 8. Não se aplica. Q133 Onde:	Q132
Q134 Data de início:	/ /	Q135 Data do término: / /
Q136 Tipo de radioterapia:	1. Teleterapia. 2. Braquiterapia. 8. Não se aplica. 9. Ignorado.	Q136
Q137 Quimioterapia:	0. Não. 1. Sim. 9. Ignorado.	Q137
Q138 Local da quimioterapia:	1. HCAC. 2. Outro. 8. Não se aplica. Q139 Onde:	Q138
Q140 Data de início:	/ /	Q141 Data do término: / /
Q142 Tipo de quimioterapia:	1. Adjuvante. 2. Neoadjuvante. 3. Preservação do órgão. 8. Não se aplica. 9. Ignorado.	Q142
VI – INFORMAÇÕES SOBRE TUMOR SECUNDÁRIO		
Q143 Presença de Tumor secundário:	0. Não. 1. Sim. 9. Sem informação. Q144 Data do diagnóstico: / /	Q143
Q145 Localização do TU secundário:	Q146 CID do TU secundário:	Q147 Morfologia:
Q148 Cirurgia:	0. Não. 1. Sim. 9. Ignorado. Q149 Quando: / /	Q148
Q150 Local da cirurgia:	1. HCAC. 2. Outro. 8. Não se aplica. Q151 Onde:	Q150
Q152 Radioterapia:	0. Não. 1. Sim. 9. Ignorado.	Q152
Q153 Local da radioterapia:	1. HCAC. 2. Outro. 8. Não se aplica. Q154 Onde:	Q153
Q155 Data de início:	/ /	Q156 Data do término: / /
Q157 Tipo de Radioterapia:	1. Teleterapia. 2. Braquiterapia. 8. Não se aplica. 9. Ignorado.	Q157
Q158 Quimioterapia:	0. Não. 1. Sim. 9. Ignorado.	Q158
Q159 Local da quimioterapia:	1. HCAC. 2. Outro. 8. Não se aplica. Q160 Onde:	Q159
Q161 Data de início:	/ /	Q162 Data do término: / /
Q163 Tipo de quimioterapia:	1. Adjuvante. 2. Neoadjuvante. 3. Preservação do órgão. 8. Não se aplica. 9. Ignorado.	Q163
VII – INFORMAÇÕES SOBRE O STATUS VITAL DO PACIENTE		
Q164 Status do paciente:	1. Vivo com evidência da doença. Q165 Data / / 2. Vivo sem evidência da doença. Q166 Data / / 3. Óbito. Q167 Data / / 4. Perda seguimento (até 31/052011). Q168 Data / /	Q164
VIII – ÓBITO		
Q169 Causa do óbito:	1. Câncer de mama. 2. Outro câncer. Q170 Qual: Q171 CID: 8. Não se aplica 9. Sem informação 3. Outra (não ca) Q172 Qual: Q173 CID:	Q169
Q174 Cópia do atestado de óbito disponível:	0. Não. 1. Sim. 8. Não se aplica.	Q174
Q175 Linha A:	Q176 Linha B:	
Q177 Linha C:	Q178 Linha D:	
Q179 Linha II:		
IX – PERDA DE SEGUIMENTO		
Q179 Transferência:	0. Não. 1. Sim. 8. Não se aplica. 9. Ignorado.	Q179
Q180 Serviço de destino:	Q181 Município:	Q182 UF:

AUTORIZAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Autorizo a reprodução e/ou divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, desde que citado a autora, título, instituição e ano da dissertação.

Nome do Autor: Ruth Helena Pimenta Fujimoto

Assinatura: _____

Instituição: Universidade Federal do Acre