



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO ADJUVANTE COM TAMOXIFENO E  
SOBREVIDA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

**Victor Hugo Medeiros Alencar**

**Fortaleza**

**2006**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO ADJUVANTE COM TAMOXIFENO**  
**E SOBREVIDA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

**VICTOR HUGO MEDEIROS ALENCAR**

*Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.*

**Orientadora:** Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

**FORTALEZA**

**2006**

**VICTOR HUGO MEDEIROS ALENCAR**

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO ADJUVANTE COM TAMOXIFENO E  
SOBREVIDA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

Dissertação aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2006

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)**

Universidade Federal do Ceará - UFC

---

**Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes**

Universidade Federal do Ceará - UFC

---

**Prof. Dr. Sérgio Ferreira Juaçaba**

Hospital do Câncer – Instituto do Câncer do Ceará

---

## **DEDICATÓRIA**

*Dedico esta dissertação a todas as  
pessoas que direta ou indiretamente  
contribuem ou contribuíram para o  
progresso da ciência, de forma a tornar  
o mundo melhor*

**Victor Hugo Medeiros Alencar**

---

# **AGRADECIMENTOS**

**Ao Deus do meu coração e da minha compreensão**, pela oportunidade de poder tentar conseguir materializar um sonho.

**Minha Família**, esposa e filhos, pela compreensão e apoio permanentes, minhas motivações para muitas coisas na vida.

**Pacientes do Instituto do Câncer do Ceará**, por terem me dado a oportunidade de crescer cientificamente.

**Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes**, com muito orgulho, minha orientadora, pela oportunidade de conviver e aprender um pouco do muito que ela tem a dizer, ensinar e envolver, com seu conhecimento, experiência e, principalmente, postura ética.

**Estudantes do Projeto de Extensão Liga do Câncer da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará**, pela prestimosa ajuda no levantamento dos dados.

**Tribunal de Justiça do Estado do Ceará**, por ter me dispensado das obrigações laborativas para dispor de mais tempo para as atividades científicas, contribuindo assim para uma melhor qualificação dos seus médicos.

**Educadores do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia**, por terem mostrado a importância do saber científico e o quanto pode ser prazeroso aprender.

**Equipe da Unidade de Farmacologia Clínica**, pela motivação em se trabalhar em grupo.

**Funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia**, pelo carinho e atenção dispensados.

**Míren Maite Uribe Arregi**, epidemiologista do ICC, pela grande ajuda, enquanto profissional e companheirismo em muitos dos momentos difíceis.

**Norma de Carvalho Linhares**, Chefe da Biblioteca da Faculdade de Medicina, por tudo que estiver correto nas referências bibliográficas deste trabalho e pela forma gentil que sempre nos recebeu

**D. Elsie Studart**, pelo companheirismo, atenção, carinho, pela amizade, disponibilidade e amor com que fez tantas revisões ortográficas que nunca foram concluídas porque a minha inquietação pela busca da perfeição impossível não permitiu.

**Rosa Maria Salani Mota** pela orientação e trabalho executados na análise estatística e pelos muitos dias de férias “perdidos” em prol da ciência.



---

# ΕΠÍΓΡΑΦΕ

*“Diga-me e esquecerei,  
Ensina-me e aprenderei;  
Envolve-me e entenderei”.*

*Confúcio – Sec. V a.C.*

---

## **RESUMO**

## RESUMO

**Avaliação do Tratamento Adjuvante com Tamoxifeno em Mulheres com Câncer de Mama.** Victor Hugo Medeiros Alencar. Orientadora: Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2006.

O câncer de mama foi descrito há muitos anos e documentado, pela primeira vez, por Imhotep, médico, astrólogo e arquiteto egípcio, nascido em 2.650 antes de Cristo (a.C.) que recomendava àquela época, como tratamento, a cauterização do tecido doente. Tamoxifeno é o fármaco mais prescrito no tratamento do câncer de mama. Sua utilização é principalmente na modalidade adjuvante, em pacientes pré ou pós menopausadas, receptor de estrógeno e/ou progesterona positivos. É também utilizado no tratamento da doença localmente avançada e metastática e em menor proporção nas pacientes com contra-indicação formal de cirurgia ou que se recusam a se submeter a esta modalidade de tratamento. Na neo-adjuvância é utilizada apenas em ensaios clínicos. O tamoxifeno também diminui, na adjuvância por cinco anos, a probabilidade de recidiva em 47% e de morte por câncer de mama em 26% e os dois principais efeitos colaterais, apesar de raros, são aumento da prevalência de câncer de endométrio e de fenômenos tromboembólicos. Este estudo teve como objetivo principal avaliar as pacientes portadoras de câncer de mama, no Instituto do Câncer do Ceará, tratadas com tamoxifeno de forma adjuvante, no período de janeiro de 1993 a 1996, com relação aos principais benefícios e efeitos colaterais, bem como análise de sobrevivência. Prontuários de setecentos e quarenta e duas pacientes foram analisados no que diz respeito aos dados sócio-demográficos, idade, status menopausal, estadiamento clínico e patológico, dosagem de receptores de estrógeno e progesterona, casos de câncer de endométrio, principais sítios de metástases, modalidade de tratamento cirúrgico, radioterápico e quimioterápico, causas de óbito, tipo histológico, status dos linfonodos axilares e análise de sobrevivência de acordo com o estadiamento. Concluiu-se que a maioria dos dados estão de acordo com a literatura e que o prejuízo da análise foi resultante da qualidade dos registros realizados nos prontuários, devendo cada vez mais os médicos serem estimulados a documentar, de forma clara e legível, o maior número de informações possíveis, não apenas as positivas, mas todas aquelas que, mais freqüentemente, possam ter relação com a utilização de qualquer medicamento prescrito.

**Palavras-chave:** Tamoxifeno – Hormonioterapia – Câncer de mama – Tratamento adjuvante.

---

# ABSTRACT

## ABSTRACT

**Evaluation of the Adjuvant Treatment with Tamoxifen in Women with Breast Cancer. Victor Hugo Medeiros Alencar. Advisor: Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertation of Master's degree. Post-Graduate Program of Master's degree in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, Federal University of Ceará, 2006.**

Breast cancer is a disease that was described many years ago and has been documented, for the first time, by Imhotep, physician, astrologer and Egyptian architect, born in 2.650 before Christ (b.C.), who recommended, at that time, as a way of treatment, cauterization of the diseased tissue. Tamoxifen is the drug more prescribed in the treatment of breast cancer. It's use is mainly in the adjuvant modality, in pre or post menopausal patients positive estrogen and/or progesteron receptors. It's used in the treatment of locally advanced and metastatic disease and in smaller proportion in patients with formal contraindication of surgery or that refuse to submit this treatment modality. In the neoadjuvancy it is just used in clinical research. The tamoxifen also reduces in the adjuvant modality during five years, the probability of recurrence in 47% and deaths caused by breast cancer in 26% and the two main side effects, in spite of rare, are the increase of the prevalence of endometrial cancer and of thromboembolic phenomenas. This study had as main objective to evaluate the patients, breast cancer bearers, in the Institute of Cancer of Ceará, treated with tamoxifen in the adjuvant form in the period of 1993 to 1996 regarding the main benefits and side effects, as well as survival analysis. Seven hundred forty-two patients'prontuaries were analyzed in respect to the demographic datas, age, menopausal status, clinical and pathological staging, dosage of estrogen and/or progesterone receptors, cases of endometrial cancer, main local metastasis, modality of surgical treatment, radiotherapy and chemotherapy, death causes, histological type, status of the axillary lymph nodes and survival analysis in agreement with the staging. We concluded that most of the data is in agreement with the literature and that the damage of the analysis was resulting from the quality accomplished found in the prontuaries. Also, doctors should be more and more stimulated to document, in a clear and readable way, the largest number of possible information, not just the positive ones, but all those that more frequently can have relationships with the use of any prescribed medicine.

**Key words: Tamoxifen – Hormonotherapy – Breast cancer – Adjuvant treatment.**

---

## **LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b>	Fórmula Estrutural dos Compostos Trifeniletieno com Propriedades Estrogênicas ou Antiestrogênicas	09
<b>Figura 2.</b>	Fórmula Estruturas do Tamoxifeno e os Metabólitos Encontrados em Humanos	11
<b>Figura 3.</b>	Inibição, pelo Tamoxifeno, do Crescimento Estimulado por Estrógeno, nas Células do Câncer de Mama	13
<b>Figura 4.</b>	Papel dos Fatores de Crescimento no Ciclo Celular	15
<b>Figura 5.</b>	Inibição do Fator de Crescimento pelo Tamoxifeno	16
<b>Figura 6.</b>	Diagrama de Venn para população estudada, segundo as modalidades de tratamento realizado	63
<b>Figura 7.</b>	Curvas de sobrevida de acordo com o estadiamento clínico	68
<b>Figura 8.</b>	Curvas de sobrevida de acordo com o estadiamento patológico	70
<b>Figura 9.</b>	Curvas de sobrevida a partir do diagnóstico de metástase e/ou recidiva de acordo com o estadiamento clínico	71



---

## **LISTA DE TABELAS**

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b>	Efeito do tamoxifeno adjuvante na redução anual de recidiva ou morte, de acordo com os níveis receptores de estrógeno (RE)	12
<b>Tabela 2:</b>	Taxas de mortalidade por câncer de mama em cinco anos, de acordo com o tamanho do tumor e o número de linfonodos (LN) comprometidos	43
<b>Tabela 3:</b>	Sobrevida global de pacientes com câncer de mama, de acordo com o estadiamento clínico (TNM)	44
<b>Tabela 4:</b>	Eventos responsáveis pela suspensão do tamoxifeno ao longo dos cinco anos de tratamento.	45
<b>Tabela 5:</b>	Distribuição de acordo com o motivo da histerectomia.	46
<b>Tabela 6:</b>	Distribuição segundo o sítio aparecimento de metástases	48
<b>Tabela 7:</b>	Distribuição das pacientes segundo a causa <i>mortis</i> .	53
<b>Tabela 8:</b>	Mortalidade de pacientes por câncer de mama, em cinco anos, de acordo com o TNM e o grau histológico	54
<b>Tabela 9:</b>	Prognóstico de acordo com o status do linfonodo axilar	55
<b>Tabela 10:</b>	Comparação da distribuição de acordo com o tipo histológico com dados de SILVA (2000)	56
<b>Tabela 11:</b>	Resposta objetiva à hormonioterapia em pacientes com carcinoma de mama avançado e diferentes estados de receptores hormonais (revisão da literatura)	58
<b>Tabela 12:</b>	Distribuição de acordo com o tipo de cirurgia	64
<b>Tabela 13:</b>	Sobrevida global em cinco e 10 anos, de acordo com o Estadiamento Clínico	65
<b>Tabela 14:</b>	Taxas de Sobrevida em 10 anos em mulheres com câncer de mama que se submeteram a tratamento local (cirurgia, esvaziamento ganglionar axilar e radioterapia) e tratamento adjuvante, de acordo com o estadiamento clínico	66
<b>Tabela 15:</b>	Distribuição de acordo com o Estadiamento Clínico (EC), quantidade de pacientes, óbitos e censurados.	66
<b>Tabela 16:</b>	Distribuição de acordo com o Estadiamento Patológico (EP), quantidade de pacientes, óbitos e censurados	69

<b>Tabela 17:</b>	Distribuição dos casos de metástases e/ou recidiva de acordo com o Estadiamento Clínico (EC), quantidade de pacientes, óbitos, e censurados.	71
<b>Tabela 18:</b>	Distribuição dos casos de metástases e/ou recidiva de acordo com o Estadiamento Patológico (EP), quantidade de pacientes, óbitos, e censurados.	72
<b>Tabela 19:</b>	Distribuição das Medidas de Concordância entre Estadiamento Clínico e Patológico	74
<b>Tabela 20:</b>	Associação entre Gradações Histológicas e Óbito.	76

### TABELAS DO ANEXO D

<b>Tabela D1:</b>	Distribuição das pacientes de acordo com a idade média da menopausa.	118
<b>Tabela D2:</b>	Distribuição das pacientes segundo estadiamento clínico	118
<b>Tabela D3:</b>	Distribuição segundo estadiamento patológico	118
<b>Tabela D4:</b>	Distribuição das pacientes segundo o aparecimento de metástases	118
<b>Tabela D5:</b>	Distribuição das pacientes que interromperam o tratamento com tamoxifeno de acordo com os motivos	119
<b>Tabela D6:</b>	Distribuição das pacientes que apresentaram metástase óssea isolada ou associada a outro sítio	120
<b>Tabela D7:</b>	Distribuição das pacientes que apresentaram metástase pulmonar isolada ou associada a outro sítio	120
<b>Tabela D8:</b>	Distribuição das pacientes que apresentaram metástase hepática isolada ou associada a outro sítio	120
<b>Tabela D9:</b>	Distribuição das pacientes que apresentaram metástase cerebral isolada ou associada a outro sítio	120
<b>Tabela D10:</b>	Distribuição das pacientes que apresentaram outros sítios de metástase isolados ou associados	121
<b>Tabela D11:</b>	Classificação histológica dos carcinomas de mama segundo a WHO	121

<b>Tabela D12:</b>	Valor preditivo da expressão dos receptores à endocrinoterapia	122
<b>Tabela D13:</b>	Distribuição segundo quantidade de sítios anatômicos irradiados	122
<b>Tabela D14:</b>	Distribuição de acordo com o sítio irradiado	123
<b>Tabela D15:</b>	Distribuição segundo quantidade de irradiação recebida no plastrão em Grays (Gy)	123
<b>Tabela D16:</b>	Distribuição segundo irradiação na fossa supra clavicular (FSC)	123
<b>Tabela D17:</b>	Distribuição segundo quantidade de irradiação recebida na FSC em Grays (Gy)	124
<b>Tabela D18:</b>	Distribuição segundo irradiação recebida em axila	124
<b>Tabela D19:</b>	Distribuição segundo quantidade de irradiação recebida na axila em Grays (Gy)	124
<b>Tabela D20:</b>	Distribuição segundo irradiação recebida na mamária interna	124
<b>Tabela D21:</b>	Distribuição segundo quantidade de irradiação recebida na mamária interna em Grays (Gy)	125
<b>Tabela D22:</b>	Efeitos da poliquimioterapia em pacientes com câncer de mama operável na revisão do EBCTCG	125
<b>Tabela D23:</b>	Distribuição segundo realização de quimioterapia (QT)	125
<b>Tabela D24:</b>	Distribuição segundo momento de realização da quimioterapia (QT)	126
<b>Tabela D25:</b>	Distribuição quanto ao quadrante superior interno (QSI)	126
<b>Tabela D26:</b>	Distribuição quanto ao quadrante superior externo (QSE)	126
<b>Tabela D27:</b>	Distribuição quanto ao quadrante inferior interno (QII)	126
<b>Tabela D28:</b>	Distribuição quanto ao quadrante inferior externo (QIE)	127
<b>Tabela D29:</b>	Distribuição de acordo com outros tipos histológicos	127
<b>Tabela D30:</b>	Distribuição da relação percentual entre linfonodos (LN) com metástases e linfonodos examinados	128
<b>Tabela D31:</b>	Distribuição de acordo com a localização segundo o quadrante	128
<b>Tabela D32:</b>	Sobrevida média em anos de acompanhamento, de acordo com o estadiamento clínico, com respectivos desvios padrão e intervalo de confiança	129
<b>Tabela D33:</b>	Sobrevida média, em anos, de acompanhamento, de acordo com o estadiamento patológico	129
<b>Tabela D34:</b>	Sobrevida média, em anos, a partir do diagnóstico de metástases	129

	e/ou recidivas, de acordo com o Estadiamento Clínico (EC)	
<b>Tabela D35:</b>	Sobrevida média, em anos, a partir do diagnóstico de metástases e/ou recidivas, de acordo com o Estadiamento Patológico (EP)	129
<b>Tabela D36:</b>	Resumo da evolução para o óbito, em anos, de acordo com a idade ao diagnóstico, tempo de início do tamoxifeno (TAM) após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do tratamento e tempo de acompanhamento, mostrando a média, desvio padrão e mediana.	130
<b>Tabela D37:</b>	Resumo da evolução para suspensão do tratamento, em anos, de acordo com a idade ao diagnóstico, tempo de tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de tratamento, intervalo entre início do TAM e aparecimento de metástase e tempo de acompanhamento, mostrando a média, desvio padrão e mediana.	131
<b>Tabela D38:</b>	Resumo, em anos, da relação da ausência da informação do motivo da suspensão do TAM e idade ao diagnóstico, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de tratamento, intervalo entre início do TAM e aparecimento de metástase e tempo de acompanhamento, mostrando a média, desvio padrão e mediana.	131
<b>Tabela D39:</b>	Resumo, em anos, da relação entre a suspensão do TAM em virtude de CA de endométrio e idade ao diagnóstico, tempo de início do tamoxifeno (TAM) após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do TAM, tempo de acompanhamento, mostrando a média, desvio padrão e mediana.	132
<b>Tabela D40:</b>	Resumo, em anos, da relação entre a suspensão do TAM devido a metástase ou recidiva local e a idade ao diagnóstico, tempo de início do tamoxifeno (TAM) após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do TAM, tempo de acompanhamento, mostrando média, desvio padrão e mediana.	133
<b>Tabela D41</b>	Resumo, em anos, da relação entre a suspensão do TAM por metástase/recidiva, ou RE negativo, ou EC I, em relação à idade ao diagnóstico, tempo de início do tamoxifeno (TAM) após o	134

diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do TAM, tempo de acompanhamento, mostrando média, desvio padrão e mediana.

- Tabela D42:** Resumo, em anos, da relação entre a suspensão do TAM por morte, ou fenômenos tromboembólicos, ou por espessamento de endométrio, em relação à idade ao diagnóstico, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do TAM, tempo de acompanhamento, mostrando média, desvio padrão e mediana. 136
- Tabela D43:** Resumo, em anos, da relação entre a suspensão do TAM por ooforectomia, ou outros motivos, em relação à idade ao diagnóstico, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do TAM, tempo de acompanhamento, mostrando média, desvio padrão e mediana. 137
- Tabela D44:** Resumo, em anos, da relação do aparecimento de metástase, ou diagnóstico de metástase cerebral, ou óssea, ou pulmonar, ou hepática, ou outros sítios, em relação à idade ao diagnóstico, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de aparecimento após início do TAM e tempo de acompanhamento, mostrando média, desvio padrão e mediana. 138
- Tabela D45** Distribuição, em meses, do tempo de radioterapia e quimioterapia 140

---

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

~	Aproximadamente
±	Mais ou menos
<	Menor
≤	Menor ou igual
>	Maior
≥	Maior ou igual
%	Porcentagem
5-FU	Fluorouracil
a. C.	Antes de Cristo
APAC	Autorização de procedimentos de alto custo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCPT	<i>Breast Cancer Preventive Trials</i>
CA	Câncer
CID	Classificação Internacional das Doenças
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
cGy	Centigrays
CTX	Ciclofosfamida
d. C.	Depois de Cristo
DP	Desvio padrão
EBCTCG	<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i>
EC	Estádio Clínico
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
EP	Estádio Patológico
EUA	Estados Unidos da América
FSC	Fossa supra clavicular
Gy	Gray
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC	Instituto do Câncer do Ceará
ICI	<i>Imperial Chemical Industries</i>



IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LN	Linfonodo
mg	Miligramas
mg/dia	Miligramas por dia
MS	Ministério da Saúde
MTX	Metotrexate
NATO	<i>Nolvadex Adjuvant Trial Organization</i>
Nº	Número
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
PDGF	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
QIE	Quadrante inferior externo
QII	Quadrante inferior interno
QSE	Quadrante superior externo
QSI	Quadrante superior interno
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrógeno
RP	Receptor de progesterona
RXT	Radioterapia
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SERMS	<i>Selective estrogen receptor modulators</i>
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TAM	Tamoxifeno
TNM	<i>Tumor, node metastasis</i>
TGF- $\beta$	<i>Transforming Growth Factor- <math>\beta</math></i>
TVP	Trombose Venosa Profunda
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
UFC	Universidade Federal do Ceará
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA</b>	iv
<b>AGRADECIMENTOS</b>	vi
<b>EPÍGRAFE</b>	ix
<b>RESUMO</b>	xi
<b>ABSTRACT</b>	xiii
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	xv
<b>LISTA DE TABELAS</b>	xvii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>	xxiii
<b>SUMÁRIO</b>	xxvi
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	1
1.1 Histórico	2
<b>2 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE CÂNCER DE MAMA</b>	4
<b>3 TAMOXIFENO</b>	8
3.1 Histórico	8
3.2 Farmacologia	10
3.2.1 <i>Química</i>	10
3.2.2 <i>Mecanismo de ação</i>	12
3.2.3 <i>Absorção, metabolismo e excreção</i>	17
3.2.4 <i>Usos terapêuticos</i>	18
3.2.5 <i>Interações medicamentosas</i>	21
3.2.6 <i>Toxicidade</i>	21
<b>4 OBJETIVOS</b>	27
4.1 Objetivo geral	28
4.2 Objetivos específicos	28
<b>5 METODOLOGIA</b>	29
5.1 Treinamento da equipe para levantamento dos dados	30
5.2 Levantamento dos dados	30
<b>6 ASPECTOS ÉTICOS</b>	33
6.1 Comitê de Ética em Pesquisa	34

6.2 Critérios de Inclusão e Exclusão	34
6.2.1 <i>Critérios de inclusão</i>	34
6.2.2 <i>Critérios de exclusão</i>	35
<b>7 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	36
<b>8 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	39
8.1 Condições sócio-demográficas	40
8.2 Resultados do estadiamento e evolução	41
8.3 Resultados relativos aos tumores	54
8.4 Resultados relativos aos tratamentos realizados	58
8.5 Análise de sobrevida	64
8.5.1 <i>Sobrevida de acordo com o estadiamento clínico</i>	65
8.5.2 <i>Sobrevida de acordo com o estadiamento patológico</i>	67
8.5.3 <i>Sobrevida de acordo com o estadiamento clínico e aparecimento de metástase e/ou recidiva</i>	69
8.5.4 <i>Sobrevida de acordo com o estadiamento patológico e aparecimento de metástase e/ou recidiva</i>	71
8.5.5 <i>Análise de concordância entre os estadiamentos clínicos e patológicos</i>	71
8.6 Análise de associações	73
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	80
<b>10 CONCLUSÃO</b>	84
<b>11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	86
<b>12 ANEXOS</b>	107
12.1 Anexo A: Ficha para coleta de dados	108
12.2 Anexo B: Mala direta	111
12.3 Anexo C: classificação TNM – atualização 1997	112
12.4 Anexo D: detalhamento de tabelas	117

---

# INTRODUÇÃO

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Histórico

O câncer de mama é uma doença que começou a ser descrita há muitos anos e que foi documentada, pela primeira vez, por Imhotep, médico, astrólogo e arquiteto egípcio, nascido em 2.650 antes de Cristo (a.C.) que recomendava, como forma de tratamento, a cauterização do tecido doente (LEE, 2000).

A doença foi também descrita em um antigo papiro egípcio, de 1.600 a.C., que se encontra no Museu Britânico, em Londres, Inglaterra. Hipócrates, nascido na Grécia em 460 a.C., também a descreveu, assim como Galeno, o mais famoso médico romano, nascido no ano 129 depois de Cristo (d.C.), que sugeriu ter o câncer de mama, como causa, a melancolia. Foi sua a descrição, àquela época, dos vasos sangüíneos, assemelhados às pernas de caranguejo, ao redor de um tumor de mama, surgindo daí o símbolo que ainda hoje é utilizado. A sua etiologia foi atribuída a um coágulo de bile negra existente no interior da mama e o tratamento recomendado, até o início do Século XIX, tinha o intuito de eliminar esse material através de dietas, purgação, abertura de veias, ventosas, sanguessugas, etc. (SILVA; 2000).

Muito do que se sabe hoje, a respeito do câncer de mama, deve-se à contribuição de renomados cientistas do passado que, mesmo diante de todas as limitações de suas épocas, deixaram ensinamentos significativos, sem os quais o conhecimento dessa doença teria se dado de forma mais lenta do que na verdade o foi.

No ano de 1889, o cirurgião Halsted realizou a primeira mastectomia radical, com a remoção, em bloco, de toda a mama e gânglios axilares, músculo peitoral menor e parte do peitoral maior, partindo da hipótese de que esta era uma doença que se disseminava para locais próximos ao tumor, através dos vasos linfáticos (Manual for clinical..., 2000).

Na década de 1930, Sir Jeffrey Keynes, do St. Bartholomew's Hospital, defendeu a hipótese de que essa era uma doença sistêmica e o envolvimento de gânglios linfáticos não era obrigatório. (SILVA, 2000).

Em 1948, o Dr. Patey instituiu a mastectomia radical modificada, (SILVA; 2000), com a remoção, em bloco, de toda a mama, gânglios axilares e músculo peitoral menor, sendo esse o tratamento cirúrgico de escolha até, aproximadamente, 1965 (Manual for clinical..., 2000).

Desde então, muitos estudos sobre câncer de mama têm sido realizados pela comunidade científica, em todo o mundo, no sentido de melhorar a sobrevida das pacientes, tornar o tratamento menos agressivo e mutilante, bem como prevenir o seu surgimento, com excelentes resultados.

## 2 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE CÂNCER DE MAMA

O prognóstico do câncer de mama, como nas demais neoplasias malignas, depende, principalmente, do estágio da doença quando do seu diagnóstico, já que as taxas de sobrevivência, em cinco anos, variam em torno de 84%, nas mulheres diagnosticadas como Estágio I, a 18%, nas em Estágio IV. (Early Breast Cancer...1990).

No período compreendido entre 1979 e 1999, foi registrado, no Brasil, um aumento significativo nas taxas de mortalidade por câncer de mama entre as mulheres, passando de 5,77/100.000 para 9,75/100.000. O registro de 8.174 óbitos por essa doença, no ano de 1999, corresponde a 7,16% de todos os óbitos por câncer, no Brasil, naquele ano, só perdendo para câncer de traqueia, brônquios, pulmões e estômago, seguido por próstata, que foi responsável por 7.223 óbitos (6,32%) e o grupo de cólon, reto e ânus, 7.188 óbitos (6,29%), de acordo com a distribuição absoluta e proporcional por câncer no Brasil em 1999 (INSTITUTO NACIONAL..., 2000).

O câncer de mama é uma doença que se distribui, amplamente, em todo o mundo, com altos índices de incidência (ODLING-SMEE, W. in SPENCER, 2001). As taxas de mortalidade variam de acordo com os continentes, sendo estes números desconhecidos da comunidade científica internacional na quase totalidade da África, da América do Sul e parte da Ásia (TOBIAS, 2002). Desta forma medidas mais contundentes em termos de prevenção, diagnóstico precoce e tratamentos precisam ser implementadas no sentido de melhorar esta realidade, bem como a implantação de um sistema exequível e confiável de registros de casos câncer.

No Brasil, considerando somente as doenças malignas, o câncer de mama é, entre as mulheres, a primeira causa de morte, tendo como principais fatores de risco a gravidez mais tardia e a utilização de estrogênio como terapia de reposição hormonal – TRH. (BRASIL, 2002).

O Ministério da Saúde estimou 36.090 novos casos de câncer de mama, para o ano 2002, com 9.115 óbitos por esse tumor, o que representa cerca de 21% de todas as neoplasias femininas e 10,7% de todas os tumores malignos, em ambos os sexos,

(INSTITUTO NACIONAL..., 2000), enquanto para o ano de 2005 estimou 49.470 novos casos de câncer de mama para o ano de 2005, sendo que, 18.220 nas capitais (INSTITUTO NACIONAL..., 2004).

É importante ressaltar que o câncer de mama ainda é uma doença com pouco conhecimento a respeito de sua prevenção primária, já que os métodos atualmente disponíveis, visando determinar quais os principais fatores de risco, ainda se encontram em fases experimentais. De igual modo, as pesquisas epidemiológicas procuram identificar fatores nutricionais e comportamentais que possam estar relacionados com o surgimento desta doença, como dieta rica em gordura, pobre em vitaminas A, C e E, selênio, obesidade, álcool, pouca atividade física, tabagismo, consumo de soja, carne vermelha e cafeína, dentre outros. Tem-se como consequência, devido à complexidade e variedade desses fatores, poucas alternativas para que seja instituída uma verdadeira prevenção primária.

Por outro lado, ensaios clínicos têm procurado demonstrar a melhor forma de prevenir a doença através da utilização de hormônios como o tamoxifeno e o raloxifeno, retinóides sintéticos, ou até mesmo mastectomia bilateral profilática (Early Breast...1998; EISEN, 2000; HARTMANN, 2004; McDONNELL, 2001; MEIJERS-HEIJBOER, 2003; NAYFIELD, 1991; RADMACHER, 2000; REBBECK, 2004).

São muitos os agentes hormonais utilizados no tratamento de pacientes com câncer, havendo indicação nos tumores responsivos a hormônio, como é o caso do carcinoma de mama, endométrio e próstata. O tamoxifeno, a exemplo de um deles, é o utilizado com maior frequência no tratamento adjuvante de mulheres que se submeteram à ressecção de um carcinoma de mama, com receptores de estrógeno (RE) e/ou receptores de progesterona (RP) positivos, sendo efetivo tanto na pré quanto na pós-menopausa. Atualmente é o tratamento adjuvante mais utilizado, como monoterapia, excedendo 10 milhões de pacientes por ano. (NOLVADEX..., 1998).

Segundo dados do Registro Hospitalar do Instituto do Câncer do Ceará – ICC (1999), o câncer de mama, entre as mulheres, é o tumor mais freqüente naquela instituição, com 34,5% dos casos, no período de 1993 a 1996, seguido pelo câncer de colo do útero, com 30,8% no mesmo período. A doença é tratada, combinada ou isoladamente, com cirurgia,



radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, sendo essa última modalidade de tratamento a mais amplamente indicada, através da utilização, segundo dados da Farmácia Hospitalar do ICC, de moduladores seletivos dos receptores de estrógenos – SERMS, inibidores da aromatase e progestágenos, com o tamoxifeno representando o fármaco mais prescrito nesse período, com uma distribuição média mensal de 55.000 comprimidos, para atender a não menos de 900 pacientes.

São três as principais finalidades de tratamento hormonal ou quimioterápico: terapia adjuvante, neo-adjuvante e paliativa, que só podem ser instituídos após confirmação do diagnóstico por exame anátomo patológico ou pelo menos citológico.

O tratamento é chamado ADJUVANTE, quando após ressecção completa do tumor, não existe mais nenhuma evidência de doença. A partir do conceito de micrometástases a doença passou a ser considerada doença sistêmica, quando do diagnóstico, justificando a falha ao se objetivar a cura, apenas, com modalidades terapêuticas loco regionais (HENDERSON, 1980). Com isso surgiu a necessidade de se instituir, outras modalidades terapêuticas que impeçam a sua progressão à distância, abandonando-se as teorias de Halsted, que advogava uma maior agressividade no tratamento local. Desta forma, passou-se então, a assumir a teoria de Fisher, que tanto valorizou a necessidade de tratamento sistêmico em decorrência da história natural da doença (FISHER *et al.*, 1989, p. 182).

O tratamento é dito NEO-ADJUVANTE quando instituído logo após o diagnóstico histológico. Tem a finalidade principal de ser testada a sensibilidade *in vivo* ao tratamento administrado e de tentar mudar o plano terapêutico inicialmente proposto para uma cirurgia mais conservadora, em decorrência de uma diminuição significativa do volume tumoral. É, portanto, o tratamento administrado antes da terapia *standard* loco regional, ou seja, antes da cirurgia e/ou radioterapia.

A abordagem pode ser de forma PALIATIVA, nos casos de doença localmente avançada ou metastática, em que o tratamento local não implique mudança do curso da doença, de forma significativa.

Em que pese a hormonioterapia com tamoxifeno poder ser indicada nas três modalidades acima descritas, a análise deste trabalho fica restrita apenas à modalidade adjuvante.

## 3 TAMOXIFENO

### 3.1 Histórico

Sir George Thomas Beatson demonstrou, em 1896, após decidir tratar uma mulher pré-menopausada, com câncer de mama metastático, através da remoção cirúrgica dos ovários, que este procedimento induzia uma resposta terapêutica (SILVA, 2000). À essa época, a fisiologia e farmacologia do sistema endócrino eram praticamente desconhecidas, mas, a partir daí se estabeleceu a relação terapêutica entre abolição da função ovariana e o câncer de mama, desde então estudada com o objetivo de se determinar a melhor opção terapêutica para essa doença.

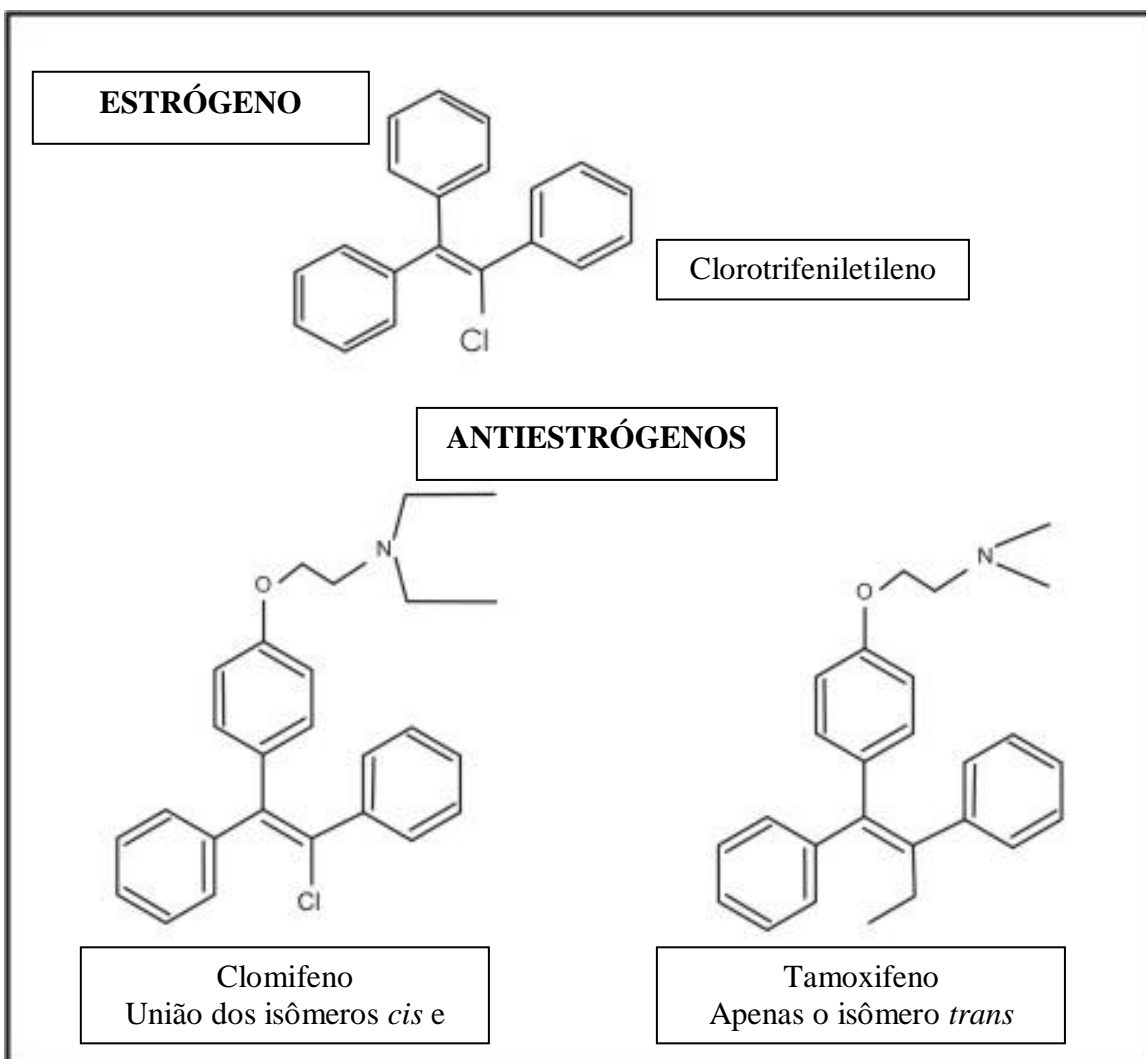
Na década de 1930, Sir. Charles Dodds descobriu um potente antiestrogênico não esteróide – o dietilestilbestrol. Posteriormente, análogos estruturais, os trifeniletlenos, foram encontrados como potentes medicamentos estrogênicos (Figura 1). A partir desses estudos, a equipe da pesquisadora Dora Richardson, cientista que trabalhava em programas de controle da fertilidade na divisão farmacêutica do *Imperial Chemical Industries*, ICI - Inglaterra, e interessada em descobrir um novo composto antiestrogênico não esteroidal, passou a sintetizar inúmeros análogos do trifeniletileno.

Esses compostos, em ensaios pré-clínicos envolvendo a relação estrutura-atividade, mostraram-se efetivos contra infertilidade. Em meados de 1960, os Drs. Harper e Walpole (ICI - Inglaterra) descobriram que o isômero geométrico *cis* denominado ICI 47.699 do trifeniletileno, era um estrógeno em todos os testes enquanto o seu isômero *trans* (ICI 46.474), posteriormente denominado tamoxifeno, era um fármaco antiestrogênico (HARPER, 1967). Verificou-se, inicialmente, em ensaios pré-clínicos, que o tamoxifeno prevenia a implantação de ovos fertilizados em ratas, e tinha ação estrogênica em camundongos, (HARPER, 1966, 1967a, 1967b, JORDAN, 1999).

Nos primeiros ensaios clínicos, observou-se que o tamoxifeno agia induzindo mais a ovulação do que propriamente diminuindo a fertilidade; constatou-se, portanto, uma ação, em humanos, diferente daquela que havia sido observada em animais de laboratório e,

em alguns países, por algum tempo, o fármaco foi usado, para tratar infertilidade (KLOPPER; HALL, 1971).

**FIGURA 1:** Fórmula Estrutural dos Compostos Trifeniletileno com Propriedades Estrogênicas ou Antiestrogênicas



Fonte: Adaptado de Jordan, 1999

Credita-se à Dra. Mary Cole e colaboradores a condução da primeira avaliação do ICI 46.474, no início da década de 70, para tratamento paliativo do câncer de mama, no *Christie Hospital*, em Manchester, Inglaterra. Foram tratadas 46 mulheres pós-menopausadas, com câncer de mama metastático, obtidas, no caso, resposta em 10 pacientes. (COLE, 1971).

O tamoxifeno foi apenas um dos vários compostos testados pela indústria farmacêutica, na década de 1960. Em comparação aos demais, esse fármaco se mostrou promissor, por apresentar poucos efeitos colaterais e elevada potência antitumoral em pequenas doses, apesar da preocupação dos cientistas, relacionada à experiência com o clomifeno, face à indução de catarata, em decorrência de uso prolongado (JORDAN, 1999).

Em 1973, o tamoxifeno foi aprovado na Inglaterra pelo *Committee on the Safety of Medicines*, para o tratamento do câncer de mama. Em 30 de dezembro de 1977, nos Estados Unidos, o fármaco recebeu aprovação do FDA - *Food and Drug Administration*, para fins de tratamento de câncer de mama avançado em mulheres após a menopausa. Desde então, o seu uso vem sendo incrementado, estando atualmente disponível em mais de 110 países como fármaco de primeira linha no tratamento hormonioterápico do câncer de mama, tanto de forma adjuvante, como paliativa e, mais recentemente, em estudos de quimioprevenção (JORDAN, 1999).

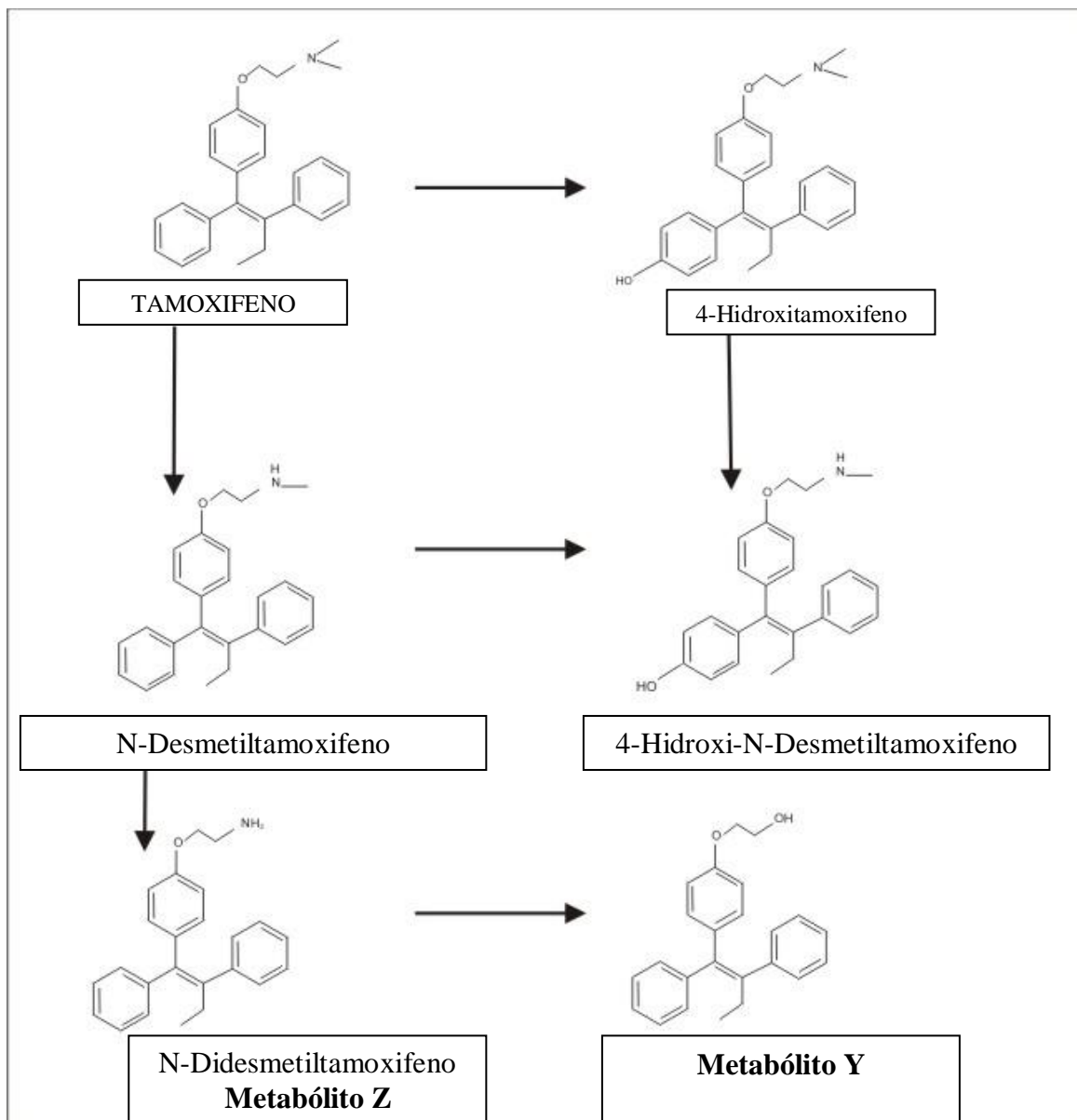
### **3.2 Farmacologia**

Williams e Stancel (GOODMAN; GILMAN, 1996), descreveram o tamoxifeno e o clomifeno como fármacos prescritos no tratamento do câncer de mama e da infertilidade feminina, respectivamente, devido a suas ações antiestrogênicas. Em que pese a sua capacidade para produzir efeitos estrogênicos e antiestrogênicos, ambos bloqueando, competitivamente, a ligação do estradiol ao seu receptor, persiste uma atividade dependente da espécie, do tecido e do objetivo final celular medido, ou seja, agem como antagonistas, agonistas ou agonistas parciais na dependência do contexto em que são usados.

#### **3.2.1 Química**

O tamoxifeno é um fármaco antiestrogênico, não esteróide, de fórmula molecular  $C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$  (Figura 2), peso molecular de 563,7 Dalton, solúvel em álcool e levemente solúvel em água e nome químico citrato (Z)-2-[4-(1,2-Difenil-1-butenil)fenoxi]-N, N-Dimetiletanamine (DOLLERY, 1999; LACY, 2004).

Figura 2: Fórmula estrutural do tamoxifeno e os metabólitos encontrados em humanos



Fonte: Adaptado de Jordan, 1999

Pertencente à classe trifeniletilênica dos compostos derivados do mesmo núcleo estilbeno do dietilestilbestrol, o tamoxifeno apresenta atividades estrogênicas e antiestrogênicas, tendo a conformação *trans* atividade antiestrogênica e a *cis* estrogênica, sendo comercializado como o isômero puro *trans*. Embora não sofra isomerização, os seus metabólitos ativos 4-hidroxi, (Figura 2), formados *in vivo*, isomerizam-se rapidamente, dificultando a comparação dos efeitos do fármaco com a sua ação *in vitro*. Atualmente é

classificado como modulador seletivo dos receptores de estrógeno, em virtude de sua atividade estrogênica ser tecido-seletiva, juntamente com raloxifeno e toremifeno. A estrutura do isômero *trans* é mostrada na Figura 1 (JORDAN, 1999).

### 3.2.2 Mecanismo de ação

O tamoxifeno tem atividade antiestrogênica, estrogênica ou mista, dependendo do tecido. Tem-se, como exemplo, o fato de inibir a proliferação das células de câncer de mama humano enquanto estimula a proliferação das células endometriais e, ainda, possuindo efeito semelhante ao estrógeno, intensificando a densidade óssea. (JORDAN, 1990; MURPHY, 1990; DOLLERY, 1999).

Sabe-se, hoje, que o tamoxifeno só deve ser administrado às pacientes com receptor de estrógeno (RE) positivo. Não foi observado nenhum benefício quando se comparou as pacientes RE negativo que fizeram tamoxifeno, com grupo-controle, tendo sido constatado também que, quanto maior for o percentual de positividade, maior é a redução no número de recidivas e de morte. (EBCTCG..., 1992).

Conforme se constata na Tabela 1, verificou-se uma redução no número de recidivas em torno de 13% e de mortes em 11% quando o nível de RE foi fraco ou negativo; de 29% de recidivas e 19% de mortes para RE moderadamente elevado; 43% de recidivas e 29% de mortes para RE fortemente elevado (*Early Breast Cancer...* 1992),

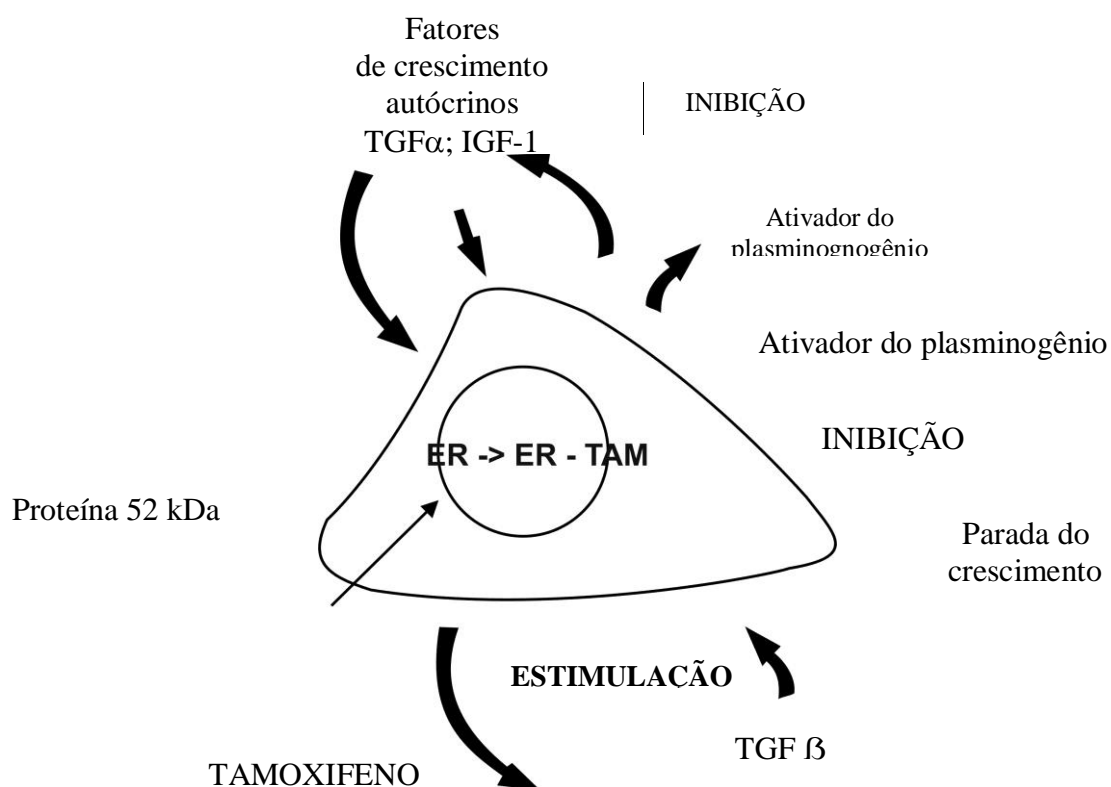
**Tabela 1:** Efeito do tamoxifeno adjuvante sobre a redução de recidiva ou morte, de acordo com os níveis receptores de estrógeno (RE)

Nível de receptor	N. pacientes	Redução anual de risco (%) +/- D.P.	
		Recidivas	Mortes
RE fraco ou negativo	5.366	13% ± 4	11 ± 5
RE moderadamente elevado	11.733	29% ± 3	19 ± 4
RE fortemente elevado	3.174	43% ± 5	29 ± 7
Desconhecido	9.554	22% ± 3	15 ± 3
Teste para Trend	-	p < 0,00001	p = 0,006

Fonte: Adaptado de *Early Breast Cancer...* 1992

Tamoxifeno possui atividade agonista, agonista parcial ou antagonista, na dependência do órgão ou do tecido. Liga-se competitivamente ao RE das células do tumor, bem como de outros tecidos alvos, impedindo a ligação do estrógeno circulante e, dessa forma, sendo considerado antagonista competitivo funcional (SANTEN, 1990). Quando ligado ao RE, o tamoxifeno induz uma mudança na configuração tridimensional do receptor, inibindo a ligação do estrógeno ao elemento estrógeno responsivo no DNA. Estando ligado ao receptor e impedindo a ligação e conseqüente ação do estrógeno, o tamoxifeno promove um aumento na produção celular de *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β), um inibidor do crescimento celular tumoral que regula a apoptose, além de diminuir a produção de *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), um fator de crescimento para as células do câncer de mama, bem como também inibindo a produção de outro fator de crescimento tumoral, o *Transforming Growth Factor-α* (Figura 3). (GOODMAN..., 2001; YAMAMOTTO, 1985).

FIGURA 3: Inibição, pelo Tamoxifeno, do Crescimento Estimulado por Estrógeno, nas Células do Câncer de Mama

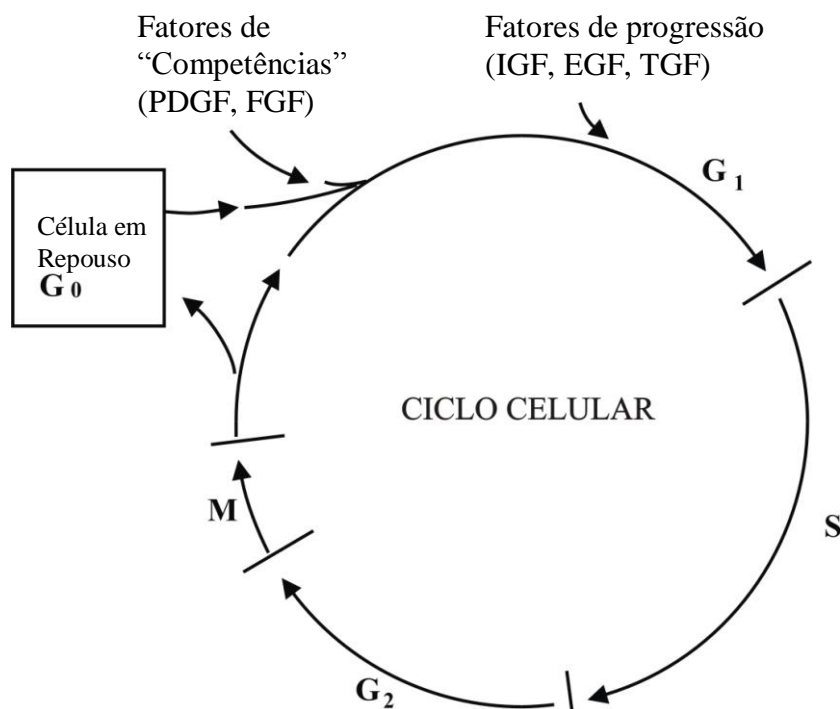


Fonte: Adptado de YAMAMOTTO



Apesar dos exatos mecanismos bioquímicos através dos quais os fatores de crescimento estimulam a proliferação celular ainda não estarem muito claros, já foram descritos os seus efeitos biológicos através da progressão de células no ciclo celular. As células que estão em repouso,  $G_0$ , necessitam da presença de fatores de “competência”, a exemplo de PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) e FGF (*Fibroblast-Derives Growth Factor*) para voltar a se dividir. Em seguida os fatores de “progressão” exercem seus efeitos no sentido de fazer com que a célula realmente entre em  $G_1$ . Os mais conhecidos são: o IGF (*Insulin-Like Growth Factor*), o EGF (*Epidermal Growth Factor*) e o TGF (*Transforming Growth Factor*) (Figura 4). A duração dessa etapa, onde atuarão os fatores de progressão, é que determinará a taxa de proliferação celular. Dessa forma a divisão celular requer sinergismo de ação de vários fatores de crescimento na sequência e associação corretas. A alteração dessas sequências, pelo tamoxifeno, através da inibição da síntese ou mesmo da ação de um ou mais desses fatores de crescimento, determina um profundo efeito inibitório no processo de divisão celular (FANTES, 1986). Estudos com tamoxifeno em células de câncer de mama, *in vitro*, mostraram que sua ação antiestrogênica através da inibição de fatores de crescimento foi parcialmente revertida por EGF, (Figura 4) (KOGA, 1987; VIGNON, 1987).

Figura 4. Papel dos Fatores de Crescimento no Ciclo Celular



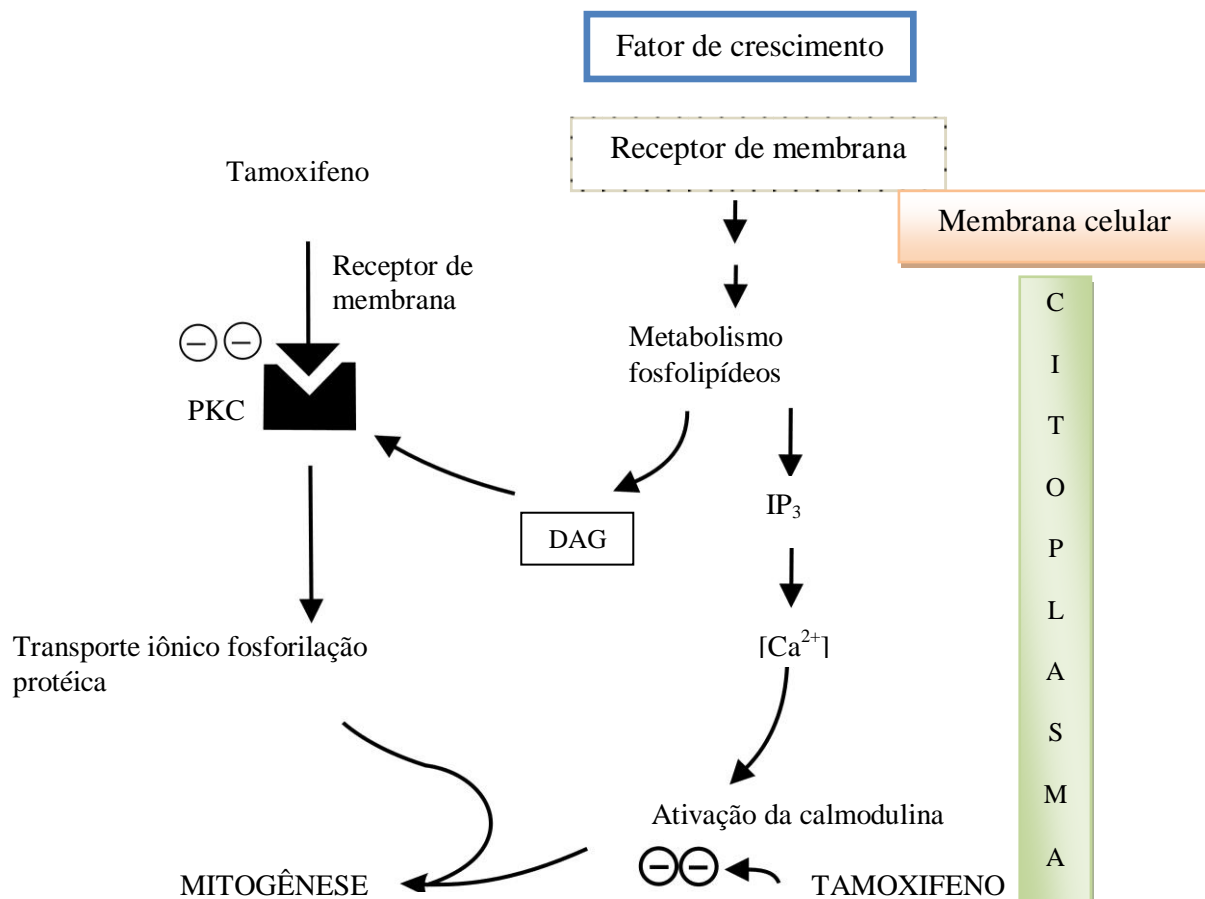
- G<sub>0</sub> = repouso  
 G<sub>1</sub> = síntese de RNA e proteínas que precedem a síntese do DNA  
 S = síntese do DNA  
 G<sub>2</sub> = preparação para a mitose  
 M = mitose  
 PDGF = platelet-derived growth factor  
 FGF = fibroblast-derives growth factor  
 IGF = insulin-like growth factor  
 EGF = epidermal growth factor  
 TGF = transforming growth factor

Fonte: Adaptado de VIGNON, 1987

Os efeitos citotóxicos do tamoxifeno podem ser explicados também através de outros mecanismos bioquímicos a exemplo dos fatores de crescimento que ligam a receptores de membrana, determinando a ativação do metabolismo fosfolipídico de membrana que leva à formação de um segundo mensageiro, o diacilglicerol (DAG) e o 1,4,5-trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>), que por sua vez ativam a Proteína Kinase C (PKC) e aumentam, respectivamente, a concentração intracelular de cálcio, podendo esses dois últimos efeitos agirem de forma

independente ou sinérgica, para intensificar a divisão celular. Tamoxifeno inibe, *in vitro*, PKC e calmodulina e efeitos similares *in vivo*, contribuem para a inibição do crescimento celular (O'BRIAN, 1985).

Figura 5. Inibição do Fator de Crescimento pelo Tamoxifeno



- PKC = protein kinase C  
 DAG = diaciglicerol  
 IP<sub>3</sub> = inositol triphosphate  
 [Ca<sup>2+</sup>] = concentração de cálcio  
 (-) = inibição

Fonte: Adaptado de Nolvadex..., 1988

O tamoxifeno pode induzir uma parada na fase G1 do ciclo celular das células do câncer de mama que se encontram em divisão. Outro mecanismo capaz de impedir a proliferação celular induzida por estrógenos é por meio da inibição da proteína quinase C (PKC), ou da inibição da calmodulina que pode se ligar ao RE, mediando essa ligação a

fosforilação, necessária para ativar o RE, já que os antagonistas da calmodulina inibem a proliferação celular induzida por estrógenos em alguns tecidos (DRAGAN, 2002). O tamoxifeno pode, além disso, induzir aneuploidia, anormalidades de *spindle* e alterações da integridade cromossômica, através da modificação da atividade da calmodulina, que é um importante regulador dos efeitos do ciclo celular, ou uma alteração dos componentes do ciclo celular (LAM, 1984).

De Jong e colaboradores (1998) afirmam que o tamoxifeno inibe a fosfolipase C e calmodulina que, dentre outras funções, estão envolvidas nos processos de proliferação de células tumorais; além de inibir a catepsina D, proteína relacionada aos processos de disseminação tumoral, atua sobre os fatores de crescimento TGF  $\alpha$  e  $\beta$ , IGF I e II, fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), envolvidos no estímulo do crescimento tumoral e que estão geralmente super expressados nos carcinomas invasivos da mama.

Achados recentes indicam que uma melhor análise da farmacologia dos REs necessita ser feita, incluindo a clonagem do subtipo RE- $\beta$  que possui semelhanças e diferenças ao RE- $\alpha$  (DeVITA, 2001).

A ação estrogênica do tamoxifeno apresenta, como benefício, a capacidade de intensificar a densidade óssea, prevenindo a recorrência ou o desenvolvimento de osteoporose em mulheres pós-menopausadas (FORNANDER *et al.*, 1990); diminui, ainda, as concentrações do colesterol sérico total, do colesterol LDL e das lipoproteínas, aumentando os níveis de apolipoproteína AI, conseqüentemente, parecendo diminuir potenciais riscos de infarto do miocárdio (LOVE *et al.*, 1994).

### **3.2.3 Absorção, metabolismo e excreção**

O tamoxifeno é bem absorvido e largamente metabolizado após administração oral, atingindo concentrações plasmáticas máximas em três a sete horas e concentrações em estado de equilíbrio após quatro a seis semanas, sendo metabolizado, via citocromo P-450 3A, predominantemente, em N-desmetiltamoxifeno e 4-hidroxitamoxifeno, um metabólito

mais potente. Ambos podem ainda ser convertidos em 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno, que também possui alta afinidade pelo RE (GOODMAN, 2001).

A meia-vida de eliminação é em torno de 4 a 11 dias, com média de 7 dias e aumenta com doses sucessivas, enquanto que a meia-vida do metabólito principal, o N-desmetiltamoxifeno, é significativamente maior, chegando ao dobro disso. Após circulação entero-hepática, glicuronídeos e outros metabólitos são excretados nas fezes, com muito pouca excreção urinária (GOODMAN, 2001).

A distribuição da medicação nos tecidos é muito grande, com estudos pré-clínicos e clínicos mostrando concentrações 10 a 60 vezes maiores no fígado, cérebro, pâncreas, pele e osso que no plasma e concentrações semelhantes em líquidos pleurais, pericárdicos e peritoneais (DeVITA, 2001).

Após atingir o estado de equilíbrio, o metabólito N-desmetil-tamoxifeno é encontrado em torno de 50%; o derivado álcool primário e o N-didesmetil-tamoxifeno, em cerca de 10 a 20%; enquanto isso, o 4-hidroxi tamoxifeno, o metabólito E e o 3,4-dihidroxi-tamoxifeno são todos encontrados em uma proporção menor que 2% da concentração total do fármaco original, sendo as concentrações tumorais e seus metabólitos proporcionais às concentrações séricas.

Sua eliminação ocorre principalmente através das fezes (50%) e em menor proporção pela urina (15%) e com muito pouco ou nada sendo excretado sob a forma inalterada. Circula no plasma amplamente ligado à albumina (LACY, 2004).

### ***3.2.4 Usos terapêuticos***

Tamoxifeno tem sido muito estudado como tratamento adjuvante em pacientes pré e pós menopausadas em inúmeros ensaios clínicos, comparando-o com placebo ou nenhum tratamento sistêmico ou comparando com ou sem QT (KAUFMANN, 1987; FISHER *et al.*, 1987; JONAT, 1989; RIVKIN, 1990).

O resultado da análise do EBCTCG (1995) demonstrou que o tamoxifeno prolonga a sobrevida global e o intervalo livre de doença e que produz uma redução altamente significativa em termos de recidiva e mortalidade com ou sem quimioterapia, mas quando analisados em subgrupos de menos de 50 e mais de 50 anos de idade, observou-se que o tamoxifeno associado à QT em pacientes idosas prolonga a sobrevida global e livre de recidiva, enquanto em pacientes jovens existe o benefício em termos de recidiva.

Aproximadamente, 50% das mulheres com câncer de mama inicial, tratadas com cirurgias, com ou sem radioterapia e que não receberam tratamento sistêmico, morrerão de doença à distância, o que indica que, para muitas dessas mulheres, o tumor já havia se disseminado à época do diagnóstico, fato este que torna o tratamento sistêmico adjuvante de grande importância por aumentar a sobrevida dessas pacientes (EBCTCG..., 1998).

As células do câncer de mama podem expressar receptor de estrógeno e/ou progesterona em graus variados, podendo ser observados diferentes índices de resposta nas pacientes que são tratadas para doença metastática. Quando o tumor é receptor de estrógeno positivo, a resposta é em torno de 60%; quando negativo, apenas em 10%, beneficiando, aproximadamente, 30% das pacientes com doença metastática (EBCTCG..., 1998).

A redução das recidivas e morte são maiores quanto maiores forem as concentrações de RE, não justificando o uso do tamoxifeno em mulheres cujos tumores não expressam RE e RP. O tratamento durante cinco anos reduz as recidivas em torno de 6% e de morte em 3% se a concentração de RE for fraca ( $< 20$  fmol/MG) e 50% e 28% respectivamente se RE positivo, aumentando o percentual quanto maior for a concentração, 43 e 23% se a concentração estiver entre 10-99 fmol/MG e 60 e 36% se maior ou igual a 100fmol/MG (EBCTCG, 1998).

O citrato de tamoxifeno, NOLVADEX<sup>®</sup> como fármaco de referência, atualmente com diversas marcas disponíveis, é comercializado para administração oral, estando disponível no Brasil sob a forma de comprimidos, nas apresentações de 10 e 20mg. ([www.astrazeneca.com.br/azws006/upload/home/bulas/nolvadex.dov](http://www.astrazeneca.com.br/azws006/upload/home/bulas/nolvadex.dov)) e nos Estados Unidos da América – EUA é comercializado como Noltam, Nolvadex e Tamofen (LACY, 2004).

Nos Estados Unidos, a dose recomendada é de 10mg duas vezes ao dia. No INCA e no ICC a dose utilizada varia de 10 mg duas vezes ao dia ou dose única de 20 mg. A preferência recai na dose única, em virtude da comodidade posológica para um longo período de tratamento, com respaldo na literatura em função da longa meia vida dos seus metabólitos ativos, (DeVITA, 2001). Esse é o tratamento hormonal de escolha para mulheres pós-menopausadas, com RE e/ou RP positivos e doença metastática ou subsequente ao tratamento primário do tumor, como terapêutica adjuvante. Frequentemente, o início do tratamento acontece após cirurgia e quimioterapia, sendo também usado em pacientes pré-menopausadas com RE e/ou RP positivos, com taxas de resposta que parecem ser semelhantes ao observado nas pacientes pós- menopausadas, (GOODMAN, 2001).

Tanto o Estudo da Organização de Ensaio com Nolvadex Adjuvante (NATO), que comparou 2 anos de tamoxifeno com observação, quanto o Ensaio Escocês, que comparou cinco anos de tamoxifeno com observação, indicaram uma vantagem na sobrevida global para os pacientes que receberam tamoxifeno. O tratamento adjuvante com tamoxifeno, por cinco anos, mostrou maior benefício, quando comparado com 1 ou 2 anos. Dessa forma, atualmente, o tratamento padrão é de cinco anos, estando em curso outros estudos randomizados, comparando o uso de tamoxifeno por cinco anos, com outros por um período mais longo, utilizando o mesmo fármaco, com a mesma posologia. (EBCTCG..., 1998).

O tamoxifeno tem-se mostrado efetivo nos estudos iniciais de prevenção de câncer de mama, em mulheres com risco de desenvolver essa doença. Referidos estudos têm acontecido, em virtude desse medicamento não apenas prevenir o aparecimento de câncer de mama em modelos animais, mas também por ser capaz de diminuir a incidência de um segundo tumor primário de mama, em mulheres em tratamento adjuvante. Entretanto, nessa indicação, precisam ser mais bem avaliados os efeitos colaterais em longo prazo (JORDAN, 1990).

Também tem sido usado, em ensaios clínicos, para tratamento de diversos outros tumores, tais como: astrocitoma cerebral, colangiocarcinoma, hipernefoma, câncer de endométrio, ovário, pâncreas, estômago e fígado (DeVITA, 2001).

### **3.2.5 Interações medicamentosas**

Interações medicamentosas foram observadas com cumarínicos, digitoxina, fenitoina e medroxiprogesterona. Lien com marcada redução da droga-mãe e de seus metabólitos, após administração de aminoglutetimida. Lien *et al.* observaram que a concentração sérica do tamoxifeno bem como de seus metabólitos Y, 4-hidroxi-tamoxifeno, 4-hidroxi-N-desmetil-tamoxifeno, N-desmetil-tamoxifeno e N-desdimetil-tamoxifeno estão significativamente reduzidos após administração de aminoglutetimida (De VITA, 2001).

A administração de drogas que alterem os níveis de citocromo P-450 pode modificar enormemente a distribuição do tamoxifeno em termos de concentração, motivo pelo qual muito cuidado deve ser tomado com essas associações (DeVita, 2001).

### **3.2.6 Toxicidade**

Em 1673 Molière já dizia que “quase todos os homens morrem de seus remédios, e não de suas doenças”, reforçando com isso a verdade quanto aos efeitos colaterais advindos do uso de medicamentos, quando para se obter um benefício terapêutico, assume-se um risco menor ou maior de um dano conseqüente desta indicação, e isso atualmente representa uma preocupação crescente para o médico, para o paciente, que está cada vez mais está se informando e participando do processo de decisão das opções terapêuticas, e para a própria indústria farmacêutica, que trabalha também com o intuito de minimizar este problema, já que até o presente momento não foi possível aboli-lo. Os efeitos adversos do uso de medicamentos, portanto, sempre existiram na história da medicina e até hoje não se conseguiu evitá-los, mesmo se dispendo de uma variedade muito grande de opções terapêuticas (MANIGAND, 1980)

Como todos os medicamentos, o tamoxifeno não é isento de toxicidade, muito embora os seus benefícios compensem a sua utilização, justificando, assim, o seu uso por tempo prolongado.



Vários cientistas, em todo o mundo, continuam avaliando o tamoxifeno e verificando que a incidência de efeitos adversos sérios, relacionada ao seu uso, é considerada baixa, isso diante da sua utilização, por cinco anos, e, ainda, que a toxicidade observada não seja tão séria ou freqüente quanto aquela observada com outras modalidades de terapia hormonal ou quimioterapia citotóxica, recaindo a maioria dos efeitos colaterais nas propriedades farmacológicas do próprio medicamento (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group - EBCTG, 1998).

JAIYESIMI e colaboradores, de forma muito apropriada, descreveram a toxicidade do fármaco em seus estudos randomizados, pondo ênfase no fato de que foi menor que 5%, o número de pacientes que abandonou o tratamento, devido a efeitos adversos. Nesse sentido, as principais queixas, foram: fogachos, náuseas leves, sangramento transvaginal, prurido vulvar, irregularidades menstruais, distúrbios gastrintestinais (menos freqüentemente), alterações oftalmológicas, alterações do endométrio, inclusive câncer, hipercalcemia, tromboembolismo, anormalidades hepáticas e doenças císticas do ovário.

DeVita (2001) cita os fenômenos tromboembólicos, câncer de endométrio e catarata como efeitos adversos sérios, apesar de raros; fogachos, corrimento vaginal e alterações da libido como sendo os menos sérios, porém frequentes; e depressão e ganho de peso como aqueles não provados, mas que constituem preocupação de muitas pacientes.

Ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, demonstraram que o tamoxifeno não causa mais sintomas gastrintestinais que o placebo. Os fogachos representam o efeito adverso mais freqüente, atingindo metade das mulheres que fazem uso do medicamento, variando de intensidade e duração, com maior evidência nos primeiros três meses de tratamento, estabilizando-se, a partir daí. Esses efeitos são mais significativos nas mulheres com história prévia de fogacho, ou que faziam TRH (KIANG, 1977).

Segundo Fisher e colaboradores (1989) o tamoxifeno causa fogachos nas mulheres pós-menopausadas em torno de 10 a 20% e nas pré-menopausadas em torno de 60%, podendo também ser observado corrimento ou prurido vaginal, náuseas leves e muitos outros relativamente raros e geralmente transitórios efeitos colaterais, sendo considerado, portanto, um fármaco de toxicidade mínima.

A iatrogenia resultante do uso de determinado medicamento, não obstante ter sido indicado com o intuito exclusivo de beneficiar o usuário, pode ocorrer em diversos graus de gravidade, desde efeitos sem nenhuma repercussão ou gravidade sob o ponto de vista clínico, até o óbito (GIUDICELLI & ADVENIER, 1980). Provavelmente o mais significativo e preocupante efeito adverso do uso prolongado do tamoxifeno seja o câncer de endométrio, haja vista sua gravidade, seguido pelos eventos tromboembólicos a ele atribuídos.

Muitos estudos demonstraram um aumento na incidência de câncer de endométrio em pacientes fazendo uso de tamoxifeno e o mecanismo deve estar relacionado ao seu efeito estrogênico agonista parcial, conforme relatado no estudo do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP B-14), no qual o tamoxifeno foi utilizado na dose de 20mg/dia, por um período de cinco anos em pacientes com câncer de mama, estágio clínico I (FISHER, 1996).

Segundo Fisher (1994), as pacientes que recebem tamoxifeno devem fazer exame ginecológico, no mínimo, uma vez ao ano, além do que é importante investigar sintomas ou sinais tais como desconforto pélvico ou sangramento vaginal. A ultrassonografia vaginal, para determinar a espessura da camada endometrial, bem como a histeroscopia com biópsia do endométrio, incluem-se entre outras medidas de valor potencial, porém não provado, no acompanhamento das pacientes que usam tamoxifeno.

A análise de 209 mulheres que desenvolveram câncer de endométrio demonstrou que não havia forte associação entre o câncer de endométrio e a duração do tratamento com tamoxifeno, e que os casos diagnosticados não eram de prognóstico ruim, recomendando, no entanto, que se investigasse qualquer sintoma anormal, especialmente sangramento transvaginal. (JORDAN, 1995)

Observou-se no NSABP B14 que o uso de tamoxifeno determina um risco anual de 0,16% de se desenvolver câncer de endométrio (FISHER *et al.*, 1998)

Resultados de alguns estudos individuais avaliando a relação do uso de tamoxifeno adjuvante ou em quimioprevenção e o surgimento de câncer de endométrio,

(FISHER *et al.*, 1994,1998; EBCTCG, 1998; SASCO *et al* 1996; BERNSTEIN *et al.* 1999), mostraram que o uso de tamoxifeno por 2 anos está associado com, aproximadamente, um aumento de duas vezes do risco de câncer de endométrio, enquanto o uso por cinco ou mais anos produz um risco de 4 a 8 vezes (DeVITA, 2001).

No estudo de prevenção em câncer de mama (BCPT) do NSABP, foram randomizadas mais de 13.000 mulheres, com risco aumentado de desenvolver câncer de mama, para receberem 20mg de tamoxifeno ou placebo, que foram acompanhadas por quatro anos e meio, tendo sido observados 36 casos de câncer de endométrio no grupo que utilizou o medicamento, predominantemente nas mulheres com mais de 50 anos e 15 casos no grupo que recebeu placebo, com todos os casos do braço tamoxifeno tendo ocorrido em estágio inicial, bem como 14 das 15 do braço placebo, e apenas uma mulher deste último grupo teve doença em estágio avançado. Vale ressaltar que 37% das mulheres randomizadas haviam se submetido a histerectomia estando, portanto, este grupo sem risco de desenvolver câncer de endométrio.

Outro efeito adverso preocupante é o relacionado aos eventos tromboembólicos, que são relatados, em diversos estudos já publicados, com o uso prolongado do tamoxifeno, tais como trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar, mas cuja relação de causa e efeito é difícil de ser determinada em virtude de comorbidades que poderiam, por si só, favorecer o surgimento destes eventos, mas que se atribui à sua ação estrogênica.

Também no estudo BCPT do NSABP, verificou-se nas mulheres com mais de 50 anos de idade, um aumento na incidência de embolia pulmonar, no grupo que recebeu tamoxifeno, 18 casos, quando comparado com o grupo que recebeu placebo, 6 casos e TVP, 35 casos no grupo que foi randomizado para receber o fármaco e 22 casos no grupo placebo. (FISHER, 1998).

Diversos estudos avaliaram a associação de eventos tromboembólicos em pacientes fazendo tamoxifeno adjuvante e SAPHNER, 1991, em um estudo de revisão com o objetivo de avaliar sua incidência, constatou que as pacientes que se submeteram a tratamento quimioterápico adjuvante, concomitante com tamoxifeno apresentaram mais este efeito adverso.

RUTQVIST (1993) avaliou a morbidade cardíaca e tromboembólica em 2.365 mulheres menopausadas, em tratamento adjuvante com 40mg/dia de tamoxifeno, de 2 a cinco anos, *versus* controle. Concluiu que existe uma pequena diferença entre o grupo que recebeu tamoxifeno e o grupo controle em termos de doenças tromboembólicas, e que o tratamento em longo prazo com tamoxifeno determina uma redução significativa da morbidade cardíaca, em paciente com baixo risco de morte por câncer de mama, bem como em mulheres em estudos de quimioprevenção que tenham risco elevado de desenvolverem esta neoplasia.

Na verdade existe uma redução proporcionalmente maior na mortalidade resultante da prevenção de câncer na mama contralateral e eventos cardiovasculares quando se compara com um aumento moderado na mortalidade por câncer de endométrio e eventos tromboembólicos. A redução da mortalidade global associada ao uso do tamoxifeno em todas as idades de 50 a 80 anos, quando do diagnóstico do tumor primário e os benefícios em longo prazo na mortalidade global são maiores do que seus efeitos colaterais (RAGAZ, 1998).

Em 1998, o estudo EBCTCG mostrou que a redução proporcional das recidivas era, respectivamente, 21%, 29% e 47% após 1 ano, 2 anos e cinco anos de uso de tamoxifeno, com resultados altamente significativos para o maior tempo de tratamento, além de uma redução proporcional na mortalidade de 12%, 17% e 26%. Mostrou também uma proteção quanto ao surgimento de um segundo tumor primário na mama contralateral de 13%, 26% e 47% após 1 ano, 2 anos e cinco anos de tratamento respectivamente, e que a incidência de câncer de endométrio aumentou aproximadamente duas vezes em pacientes recebendo 1 ou 2 anos de tamoxifeno e aproximadamente 4 vezes em pacientes recebendo cinco anos, apesar do número de casos terem sido pequenos e as diferenças de aumento na incidência não terem sido significativamente diferentes. A redução absoluta nos casos de câncer na mama contralateral, de qualquer forma, foi numericamente cerca de duas vezes maior que o aumento absoluto da incidência de câncer de endométrio. (Early Breast Cancer...1998).

Similarmente ao estrogênio, o tamoxifeno é um carcinógeno hepático em animais. Em pacientes que fazem uso do fármaco não foram relatados aumentos dos casos de

carcinoma hepatocelular primário. Nessas pacientes, no entanto, o tamoxifeno mostrou causar depósitos retinianos com diminuição da acuidade visual e presença de cataratas, embora a frequência dessas alterações seja ainda incerta (LONGSTAFF, 1989). No estudo escandinavo, por sua vez, o tamoxifeno na dose de 40mg/dia indicou a possibilidade de um aumento no risco de tumores gastrointestinais. (RUTQVIST, *et al*, 1995).

Observações científicas de longa data mostraram a associação de tumores malignos do fígado em ratos recebendo altas doses de tamoxifeno, doses essas que, se convertidas para seres humanos, seria necessário uma mulher, a partir dos 14 anos de idade, tomar 1600mg/dia (80 comprimidos) até 45 a 50 anos. As análises dos dados dos estudos do NSABP não têm mostrado nenhum aumento na incidência de câncer gastrointestinal, incluindo o fígado, mesmo quando usado por 10 anos (JORDAN, 1999).

---

## **OBJETIVOS**

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar o uso do tamoxifeno como terapia adjuvante no tratamento de mulheres, portadoras de câncer de mama, atendidas no Instituto do Câncer do Ceará, no período de 1993 a 1996.

### **4.2 Objetivos específicos**

Comparar o grupo de pacientes tratadas com tamoxifeno com o grupo controle histórico, avaliando-se o efeito protetor no aparecimento de um segundo câncer na mama contralateral e a sobrevida das pacientes.

Avaliar no grupo de pacientes submetidas ao tamoxifeno a ocorrência de metástases e recidivas do câncer de mama associando com o estadiamento clínico e patológico.

Identificar os principais efeitos colaterais do tamoxifeno e as características epidemiológicas do grupo.

Avaliar a qualidade das informações e dos dados contidos nos prontuários das pacientes do estudo.

Identificar as deficiências observadas em trabalhos retrospectivos a partir de informações contidas em prontuários médicos.

Sugerir alternativas no sentido de melhorar a qualidade das informações que possam subsidiar trabalhos retrospectivos em oncologia, especialmente em câncer de mama.

Determinar a importância de todas as formas de registro nos documentos hospitalares quer sejam positivos quer sejam negativos.

---

## **METODOLOGIA**



## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 Treinamento da equipe para levantamento dos dados**

Seis estudantes da Faculdade de Medicina, membros do Projeto de Extensão Liga do Câncer, da Universidade Federal do Ceará (UFC), dentre aqueles que já haviam cursado a disciplina Fundamentos Científicos e Éticos da Pesquisa Médica e que estivessem envolvidos em algum outro tipo de pesquisa no ICC, foram selecionados para preencherem as fichas de coletas de dados. Em seguida foram também submetidos a um treinamento de 12 horas, organizado e ministrado pelo investigador principal, onde foi abordado, em linhas gerais, epidemiologia do câncer, princípios do tratamento cirúrgico, radioterápico, quimioterápico e hormonioterápico, com ênfase no câncer de mama e nos objetivos da dissertação, com análise detalhada da ficha de coleta de dados em anexo.

### **5.2 Levantamento dos dados**

Através do Registro Hospitalar de Câncer do ICC foi feito o levantamento, por nome e número de prontuário, de todas as pacientes portadoras de câncer de mama atendidas no período compreendido entre janeiro de 1992 a dezembro de 1996 e distribuídas equitativamente entre os estudantes que haviam sido selecionados e treinados. Somente depois de realizada essa divisão foi a mesma enviada ao Serviço de Arquivo Médico e de Estatística – SAME, do Hospital do Câncer, a relação de prontuários que iriam ser examinados por semana com o nome de cada aluno responsável pelo preenchimento das fichas de coleta de dados daquelas pacientes, para que o setor tivesse tempo suficiente para separar o material a ser utilizado na pesquisa sem sobrecarga de serviço.

Foram registrados dados referentes à duração do tratamento hormonal, dados epidemiológicos, estadiamento clínico e patológico, existência de recidiva local ou à distância com respectivos sítios, com atenção voltada especialmente para o endométrio, diagnóstico de câncer na mama contralateral, modalidade de tratamento cirúrgico e

adjuvante, tipo de radioterapia e/ou quimioterapia, status axilar – números de linfonodos examinados e presença ou ausência de metástases nos mesmos, existência de fenômenos tromboembólicos, tipo histológico, desfecho morte e suas causas.

Todas as fichas foram analisadas pelo investigador principal e por uma mastologista do corpo clínico do ICC, com o objetivo de verificar a qualidade das informações e para fazer as correções e complementações necessárias, sendo que uma amostra de 10% do total de prontuários consultados foi checada com o documento fonte da informação.

Um banco de dados foi preparado por um funcionário da Coordenação de Ensino e Pesquisa do ICC que posteriormente foi alimentado individualmente com todas as fichas, após terem sido numeradas em ordem sequencial, por dois dos seis estudantes que trabalharam na coleta dos dados, escolhidos a partir do desempenho, interesse, motivação e disponibilidade, resultando em dois bancos de dados que posteriormente foram auditados pelo mesmo funcionário que preparou o banco, com a finalidade de detectar distorções que após terem sido detectadas foram corrigidas.

Após avaliação preliminar da qualidade dos dados se resolveu excluir o ano de 1992 da análise estatística em virtude de ter sido observado para este ano uma perda de *follow-up* em torno de 80% das pacientes levantadas.

No sentido de recuperar um maior número de informações, elaborou-se uma mala direta selecionada e controlada pelos endereços constantes nas fichas individuais de coleta de dados, que foi enviada pelo correio a todas as pacientes com perda de seguimento, solicitando que as mesmas fizessem um contato telefônico para agendamento de uma consulta de revisão no ICC através dos telefones informados na correspondência, resgatando-se assim parte das informações. Quando do comparecimento de cerca de 20% das pacientes convocadas, foi explicada a natureza do estudo e a importância das revisões periódicas, independente da pesquisa, o que foi aceito, de bom grado, por todas as pacientes que atenderam ao chamado. Um dos problemas identificados nesse momento foi a ausência de endereços em alguns dos prontuários, ou endereço incompleto, principalmente daquelas pacientes provenientes do interior do Estado.

Ainda com a finalidade de resgatar informações relativas ao *status vital* de algumas pacientes que haviam deixado de comparecer ao ICC e que não haviam respondido à correspondência enviada pelo correio, ou daquelas cujo endereço estava ausente ou incompleto no prontuário, foi consultada a relação de óbitos do período de 1992 a 2000, fornecida pela Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, quanto à presença de algum dos nomes cujo *follow-up* havia sido perdido e que não havia respondido à mala direta enviada pelo correio. Com essa medida, recuperou-se cerca de 5% das pacientes cujo acompanhamento havia sido perdido.

A ausência de registro, no prontuário, de câncer de endométrio, para fins metodológicos, foi considerado como sendo negativa essa informação.

---

## **ASPECTOS ÉTICOS**

## **6 ASPECTOS ÉTICOS**

### **6.1 Comitê de Ética em Pesquisa**

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, credenciado pela CONEP - Conselho Nacional de Saúde/MS e por ele aprovado, só tendo sido iniciado após essa autorização.

O Estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki (1964) e as revisões de Tokyo (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), África do Sul (1996), e Edimburgo (2000) e as Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (CNS-MS).

### **6.2 Critérios de inclusão e exclusão**

#### ***6.2.1 Critérios de Inclusão***

Os seguintes critérios teriam que ser satisfeitos para que a paciente participasse do estudo:

1. Pacientes do sexo feminino;
2. Diagnóstico de carcinoma invasivo de mama;
3. Terem sido atendidos no ICC no período compreendido entre janeiro de 1992 e dezembro de 1996;
4. Ter usado apenas tamoxifeno como tratamento hormonal;
5. Pacientes que se submeteram a tratamento adjuvante;
6. Estádio clínico I, II ou III.

### ***6.2.2 Critérios de Exclusão***

Qualquer um dos seguintes critérios excluía a paciente do estudo:

1. Pacientes do sexo masculino;
2. Pacientes com doença metastática;
3. Ter iniciado tratamento antes de janeiro de 1992 ou depois de dezembro de 1996;
4. Pacientes que já haviam sido tratadas para câncer de mama com outro hormônio diferente do tamoxifeno;
5. Diagnóstico de qualquer outro tumor maligno da mama diferente de carcinoma.

---

# ANÁLISE ESTATÍSTICA

## 7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi feita inicialmente utilizando-se o programa de estatística EPI-INFO que posteriormente foi convertido para o programa SPSS 10.0. Os testes estatísticos foram realizados a nível máximo de significância de 5%.

Foi realizada uma análise descritiva através de distribuição de frequência para as variáveis categorizadas e através de médias, desvio padrão (DP), mínimo, máximo e mediana para as variáveis quantitativas.

Realizou-se análise de associações entre as variáveis categorizadas e o óbito do paciente através do teste exato de Fisher para tabelas tipo 2 x 2, teste de qui-quadrado de Pearson e teste de Razão de Verossimilhança para tabelas do tipo 2 x k.

A regressão logística foi utilizada para verificar se a proporção de óbito dependia de uma variável na forma numérica, bem como se duas ou mais variáveis, categóricas e/ou contínuas, influenciavam na proporção de óbitos.

O Índice de Kappa foi utilizado para verificar a concordância entre os estadiamentos clínicos e patológicos.

Para se comparar a média de variáveis quantitativas entre dois grupos independentes, foi utilizado o Teste t de Student quando a distribuição das variáveis satisfizeram a condição de distribuição normal e o Teste de Mann-Withey quando a condição de normalidade na distribuição das variáveis não foi satisfeita.

O Teste de Levene foi utilizado para comparação de variabilidade.

Para comparação de médias entre variáveis com três ou mais níveis foi utilizado a ANOVA e para o teste de sub-hipótese na ANOVA foi utilizado o método dos Mínimos Quadrados para Funções Estimáveis.



Foi realizada uma análise de sobrevivência das pacientes, em função do estadiamento clínico e patológico, segundo o modelo de COX.

Para esta análise, contou-se com a colaboração da estatística Rosa Maria Salani Mota, professora do Departamento de Estatística da UFC.

---

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## 8 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 8.1 Condições sócio-demográficas

O número de pacientes que iniciaram tratamento com tamoxifeno no período de 1993 a 1996 foi de 740, sendo que 67,5% (501) provenientes da grande Fortaleza, enquanto que 29% (214) de outros municípios e 24 (3,2%) de outros Estados. O número elevado de pacientes provenientes do interior do Estado pode ser justificado pela existência de apenas dois centros oncológicos credenciados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no interior do Estado do Ceará, localizados nas cidades de Barbalha e Sobral, conforme dados do INCA-MS ([WWW.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=75](http://WWW.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=75), 2004), o que permite inferir que um número significativo de pessoas com câncer não tem a devida cobertura nesta especialidade, por não disporem de um número suficiente de serviços especializados.

Em sendo a idade um dos fatores de risco para câncer de mama, foi feita a distribuição das pacientes de acordo com a idade e se observou que na amostra 57,8% (429) tinham mais de 50 anos e 313 mulheres tinham 50 ou menos (42,2%).

O câncer de mama é uma doença multifatorial, observando-se um aumento do risco de desenvolvimento com história familiar, exposição a hormônios sexuais, fatores dietéticos, bem como fatores ambientais e aumento da idade (MADIGAN *et al.*, 1995)

A idade é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, sendo raro antes dos 30 anos, aumentando a incidência, progressivamente em todas as raças, até os 84 anos de idade (RIES *et al.*, 1999), fato este que não foi observado na amostra estudada, haja vista apenas 57,8% das pacientes terem mais de 50 anos, o que pode ter sido causado pelo fato de um dos critérios de exclusão ter sido estadiamento clínico IV (Anexo D – Tabela D2). SANT e col. (1998) demonstraram que a idade, por si só, não é um determinante importante do prognóstico quando observaram que as mulheres cujo diagnóstico acontece entre 40 e 49 anos, apresentam melhor sobrevida, enquanto com menos de 30 anos tendem a ter pior prognóstico.

## 8.2 Resultados de estadiamento e evolução

No período estudado 31,4% (233) das pacientes não foram estadiadas clinicamente e dentre as que o foram, 37,5% (191) eram estágio clínico (EC) III, 51,7% (263) EC II e apenas 10,8% (55) eram EC I, (Anexo D – Tabela D2), o que representa dizer que, neste período poucas pacientes foram diagnosticadas em estágio inicial da doença, representando, portanto, para essa amostra, um prognóstico de ruim a péssimo.

No que diz respeito ao estadiamento patológico (EP), apenas, 21,6% (160) das pacientes tinham essa informação registrada nos seus prontuários e destas, 18% (29) eram EP I, 65% (104) EP II e 16,9% (27) EP III, não sendo compatível com o estadiamento patológico, uma vez que o EP I foi percentualmente muito próximo ao EP III, provavelmente pelo pequeno número de pacientes avaliadas (ANEXO D - Tabela D3).

O estadiamento patológico, dado fornecido pelo patologista, passou gradativamente a ser implementado nos laudos de biópsias, entre os anos de 1993 e 1996, contribuindo, assim, para um maior conhecimento da extensão da doença, uma melhor decisão do plano terapêutico e seguimento.

Praticamente, todos os adenocarcinomas são estadiados na dependência do tamanho do tumor, comprometimento de metástase linfonodal e metástase à distância, utilizando a classificação *TUMOR, NODE, METASTASIS* (TNM) (ANEXO C) que leva em consideração esses três itens, servindo de guia para o tratamento e prognóstico. O estadiamento representa, portanto, o agrupamento de pacientes de acordo com a extensão de sua doença.

O estadiamento pode ser baseado nos achados clínicos, ou patológicos, de acordo com o método utilizado para se agrupar as diversas doenças. O estadiamento clínico também denominado cTNM, é baseado a partir das evidências observadas antes do tratamento, fundamentalmente pelo exame físico e de imagem, a partir do diagnóstico histopatológico de câncer de mama, utilizando-se alguns dados como tamanho do tumor, invasão de parede torácica, comprometimento de pele, existência de linfonodos axilares ou

supra claviculares palpáveis e presença ou não de metástases. O estadiamento patológico, ou tem, é baseado a partir da análise do tumor após a cirurgia e inclui todos os dados do exame anatomopatológico (TNM, 1997).

Como para essa análise foi critério de exclusão metástase à distância quando do diagnóstico, excluindo-se, portanto, o estágio clínico IV, levou-se em consideração apenas o tamanho do tumor e o comprometimento linfonodal como fatores prognósticos independentes, conforme pode ser demonstrado na Tabela 2, a partir da análise de 24.740 pacientes com câncer de mama registradas pelo *American National Registry, the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program*. Esta análise mostra o excelente prognóstico das pacientes sem comprometimento linfonodal; ruim das que apresentaram de 1 a 3 linfonodos e o péssimo das que apresentaram mais de 3. Mostra também que dentro dessas categorias, o aumento do tamanho do tumor está relacionado com um aumento da mortalidade por câncer de mama, com resultados semelhantes observados por QUIET e col. (1995).

**Tabela 2:** Taxas de mortalidade por câncer de mama em cinco anos, de acordo com o tamanho do tumor e o número de linfonodos (LN) comprometidos

Tumor (cm)	Mortalidade em cinco anos de acordo com os LN comprometidos		
	0	1-3	>3
<0,5	0,8	4,7	41,0
0,5-0,9	1,7	6,0	45,8
1,0-1,9	4,2	13,4	32,8
2,0-2,9	7,7	16,6	36,6
3,0-3,9	13,8	21,0	43,1
4,0-4,9	15,4	30,2	47,4
>5,0	17,8	27,0	54,5

Fonte: Adaptado de Carter *et al.*

Considerando-se o tamanho do tumor e o número de linfonodos comprometidos, como fatores prognósticos independentes e que quanto maior o tamanho do tumor e o número de LN comprometidos, pior será o prognóstico, haverá diminuição de sobrevida quanto maior for o estadiamento (Tabela 3).

**Tabela 3:** Sobrevida global de pacientes com câncer de mama, de acordo com o estadiamento clínico (TNM).

<b>Estádio TNM</b>	<b>Sobrevida de cinco anos (%)</b>	<b>Sobrevida de 10 anos (%)</b>
Estádio I	87	78
Estádio II	68	52
Estádio III	41	28
Estádio IV	10	0

Fonte: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, ID Fleming Lippincott-Raven, 1977

Foi observado que do total de 742 pacientes 278 (37,5%) suspenderam o tratamento com tamoxifeno, o que é justificado, uma vez que, no decorrer desse período, vários eventos adversos ocorreram. O aparecimento de metástases (51,1%), recidivas (11,2%) e a comprovação de casos de receptor negativo (7,2%) foram os três principais eventos informados. Um total de 5,4 % das pacientes interromperam o tratamento porque eram estágio clínico I, ou seja, considerou-se como não havendo benefício em virtude do baixo risco de recidiva e 4% interromperam em decorrência de algum tipo de intolerância não especificada. (Tabela 4).

De um total de 416 suspensões (56,1%), o motivo foi desconhecido em 33,2% das pacientes, o que é inadmissível pelo valor que esta informação representa, haja vista o risco de recidiva ou de um segundo tumor primário naquelas pacientes cujo motivo de suspensão foi outro diferente desses dois. Na dependência do que motivou a suspensão, um simples esclarecimento poderia ter impedido a interrupção, ou a substituição por outro hormônio de segunda linha ou, no mínimo, um seguimento mais de perto para essas pacientes com risco aumentado, com o intuito de se fazer um diagnóstico precoce no caso de recidiva.

**Tabela 4:** Eventos responsáveis pela suspensão do tamoxifeno ao longo dos cinco anos de tratamento.

<b>Eventos</b>	<b>Nº. de pacientes</b>	<b>%</b>	<b>% válido</b>
CA de endométrio	2	0,3	0,7
Estadiamento Clínico I	15	2	5,4
Espessamento endometrial	4	0,5	1,4
Fenômenos tromboembólicos	11	1,5	4
Intolerância	11	1,5	4
Metástase	142	19,1	51,1
Metástase e recidiva	12	1,6	4,3
Morte	14	1,9	5
Receptor negativo	20	2,7	7,2
Recidiva	31	4,2	11,2
Recidiva na mama contralateral	6	0,8	2,2
Outros	10	1,1	3,6
<b>No. de Suspensões</b>	<b>278</b>	<b>37,5</b>	<b>100</b>
<b>Suspensões sem informação</b>	<b>138</b>	<b>18,6</b>	<b>-</b>
<b>TOTAL DE SUSPENSÕES</b>	<b>416</b>	<b>56,1</b>	
<b>Não suspenderam</b>	<b>326</b>	<b>43,9</b>	
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>742</b>		

Em virtude do fato do tamoxifeno estar associado a um risco aumentado de câncer de endométrio foi pesquisado quantas pacientes haviam se submetido a histerectomia antes do início do tratamento. Observou-se que somente em quatro prontuários constava a informação de que esse procedimento foi perguntado na consulta médica e apenas uma paciente havia realizado histerectomia. A ausência dessa informação foi considerada como não tendo a paciente se submetido à histerectomia.

Verificou-se que 29 pacientes (Tabela 5) se submeteram a histerectomia, sendo que duas delas (6,9%) o motivo foi câncer de endométrio, provavelmente induzido pelo uso do tamoxifeno, enquanto três (10,3%) foram histerectomizadas em decorrência de espessamento endometrial, o que, por si só, não justifica atualmente a realização desse

procedimento, a não ser que haja uma comprovação histológica prévia de neoplasia. O diagnóstico de mioma uterino foi o principal motivo das histerectomias realizadas (72,4%), indicação que pode ter se dado pelo risco conhecido de aumento de câncer de endométrio.

A ausência do registro da informação de histerectomia nos prontuários foi considerado na metodologia como não tendo a paciente se submetido a este procedimento, em face da relevância dessa informação.

**Tabela 5:** Distribuição de acordo com o motivo da histerectomia.

<b>Motivo da histerectomia</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>%</b>	<b>% válido</b>
Espessamento endometrial	3	0,4	10,3
Câncer de endométrio	2	0,3	6,9
Cisto de ovário	2	0,3	6,9
Mioma	21	2,8	72,4
Pólipo endometrial	1	0,1	3,4
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>3,9</b>	<b>100</b>
Sem histerectomia	671	90,4	
Sem informação	42	5,7	
<b>Total</b>	<b>713</b>	<b>96,1</b>	
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>	

Experimentalmente foi observado que em algumas espécies de ratos, baixas doses de tamoxifeno pode causar tumor hepático. Em mulheres tratadas com 20mg/dia de tamoxifeno, os dados atuais não têm mostrado evidências de aumento do risco de tumor hepático ou outros cânceres, exceto o de endométrio. Na dose de 40mg/dia o estudo escandinavo com tamoxifeno adjuvante indicou um possível aumento no risco de tumor gastrointestinal, (RUTQVIST, 1995). Na amostra analisada, não foi encontrado o registro de nenhum câncer hepático, considerando que o que aceito como metástase hepática, baseou-se no padrão radiológico destas lesões.

Na amostra estudada apenas duas pacientes suspenderam o tratamento por apresentar câncer de endométrio, o que vai de encontro ao demonstrado por vários



pesquisadores que observaram que o tamoxifeno está associado com o aumento moderado do risco de câncer de endométrio (FISHER, 1994; RUTQVIST, 1995; CURTIS, 1996, MIGNOTTE *et al.*, 1998; FISHER, 1994; EBCTCG, 1998; LEEUWEN *et al.*, 1994; SASCO, 1996; BERNSTEIN *et al.*, 1999; BERGMAN *et al.*, 1998, BERGMAN *et al.*, 2000). A falta de registro de informações nos prontuários, o acompanhamento inadequado dessas pacientes, as dificuldades de acesso a exames complementares (ultrassonografia transvaginal e/ou pélvica) e a precariedade do estadiamento clínico são fatores que podem justificar o pequeno percentual encontrado nessa pesquisa. Entretanto, poucos estudos avaliaram a combinação do uso de tamoxifeno com outros fatores de risco para câncer de endométrio como a utilização prévia de estrogênio em TRH ou obesidade, (BERNSTEIN, 1999).

As hiperplasias endometriais podem ser classificadas em simples, complexa e atípica, regredindo em 80% dos casos se for do tipo complexa ou simples e em média 63% se for atípica, com risco de desenvolvimento de câncer de endométrio em torno de 1% para as hiperplasias simples e 3% para as complexas (KURMAN *et al.*, 1985). A partir dessa informação pode-se afirmar que o espessamento endometrial, por si só, não justifica a suspensão do tamoxifeno, pela baixa probabilidade de ser ou vir a tornar a ser um câncer de endométrio.

No ICC, as pacientes assintomáticas com achado ocasional de espessamento de endométrio que se submeteram à histeroscopia com biópsia, apresentaram, na grande maioria dos casos, doença benigna. Na amostra analisada quatro pacientes interromperam tamoxifeno em virtude de espessamento de endométrio, constatado com ultrassonografia, sem que tenha sido realizada uma biópsia para justificar essa interrupção.

Muitos autores utilizam como *cut-off*, um endométrio com 5mm de espessura à ultrassonografia transvaginal para indicar histeroscopia com biópsia (MARCONI *et al.*, 1997); outros admitem como sendo 8mm (HANN *et al.*, 1997) enquanto outros quando o espessamento for maior que 10mm, ou menor se associado a outras alterações ultrassonográficas.

Na amostra levantada foi observado que 55,4% (154) das pacientes que interromperam o tratamento foi em decorrência de metástases e destas, como único sítio, 29,5% para osso, 22,4% para pulmão, 11,5% para o fígado e 3,3% para o cérebro, (TABELA 6).

**Tabela 6:** Distribuição segundo o sítio aparecimento de metástases.

Sítio	No de pacientes	%	% válido
Óssea	54	7,3	29,5
Pulmonar	41	5,5	22,4
Hepática	21	2,8	11,5
Óssea e pulmonar	13	1,8	7,1
Óssea e hepática	13	1,8	7,1
Óssea e cerebral	7	0,9	3,8
Pulmonar e hepática	7	0,9	3,8
FSC	7	0,9	3,8
Outros	7	0,7	3,5
Cerebral	6	0,8	3,3
Cervical	3	0,4	1,6
Cerebral e pulmonar	2	0,3	1,1
Óssea, pulmonar e cerebral	2	0,3	1,1
<b>Total</b>	<b>183</b>	<b>24,7</b>	<b>100</b>
Sem metástase	559	75,3	
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>	

FSC, fossa supra clavicular

PATANAPLAN col. (1988) em um estudo com 558 pacientes descreveram que, 145 (26%) evoluíram com metástases, sendo que 51% para osso, 17% para pulmão, 16% para cérebro e 6% para fígado. Os dados da literatura indicam que esses sítios de metástases são os quatro mais frequentes, com variação no percentual relacionado ao fígado e cérebro, sendo que no ICC encontrou-se um quantitativo maior de metástase hepática em relação à metástase cerebral.

Aproximadamente 25% das pacientes da amostra apresentaram metástase durante a adjuvância com tamoxifeno, (ANEXO D - Tabela D4), quantitativo este menor do que o descrito na literatura, que pode estar justificado pela perda de *follow-up* verificada nessa amostra. No Brasil, na prática clínica dos serviços públicos de assistência oncológica não é rotina a confirmação, através de biópsia, do sítio de metástase, exceto se houver suspeita de que pode se tratar de um segundo tumor primário. Nenhuma das pacientes que apresentaram recidiva à distância tiveram a comprovação histológica.

De um terço a 50% de todas as pacientes com câncer de mama invasivo, desenvolverão, em algum momento, doença metastática, ocorrendo em uma proporção aproximadamente constante nos primeiros dez anos após o diagnóstico e a partir daí em progressão mais lenta (VERONESI *et al.*, 1999 e SILVA, 2000). De um terço à metade de todas as pacientes com câncer de mama primário invasivo desenvolverão eventualmente disseminação da doença.

Muitas pacientes apresentam doença metastática óssea ou em partes moles, enquanto outras apresentam doença predominantemente visceral, sendo incomum o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) como primeira manifestação de doença metastática, (POSNER, 1995).

Constatou-se que 13,7 % das pacientes que interromperam o tratamento, tiveram como motivo, recidiva loco regional, não tendo sido possível se saber, ao certo, se recidiva loco regional ou à distância. Recidiva loco regional deve ser entendida como o aparecimento da doença depois do tratamento primário, durante a adjuvância com tamoxifeno ou após seu término, nos linfonodos das cadeias mamárias internas, região axilar, supra clavicular, parede torácica ou, após cirurgia conservadora, na mama operada. Metástase ou recidiva à distância, como o próprio nome diz, deve ser entendida como o aparecimento da doença, após o tratamento primário, durante a adjuvância com tamoxifeno ou após seu término, em qualquer sítio distinto do inicial, a exceção dos locais descritos como sendo recidiva loco regional, podendo ser inclusive a mama contralateral.

Todas as mulheres com história de câncer de mama invasivo possuem um risco de desenvolver doença metastática e a maioria das recidivas ocorre entre os 5 e 10 anos após o diagnóstico inicial (SAPHNER, 1996)

Na maioria das pacientes as metástases ocorrem antes do tratamento inicial, caso contrário a cirurgia isolada curaria o câncer de mama, com a disseminação ocorrendo através da infiltração direta no parênquima da mama, por disseminação linfática, hematogênica ou através dos ductos mamários (VERONESI, 1999).

Em virtude do fato de algumas vezes ser usado o termo recidiva sem a especificação se loco regional ou à distância, como sinônimo de metástase, não se sabe se as pacientes desta amostra, quantificadas como “recidiva” são todas, com certeza, recidiva loco regional, exceto nas que apresentaram metástase e recidiva simultaneamente.

CIATO e col. (1984) mostraram que em uma análise de 1.139 pacientes, 147 (33%) apresentaram recidiva loco regional e que 43% estavam associadas a metástases sincrônicas, enquanto na amostra do ICC, foram 69,8%.

O tratamento foi interrompido por 7,2% das pacientes em virtude de ter sido comprovado apenas posteriormente ao seu início, tratar-se de tumores RE negativos, conduta essa que está atualmente perfeitamente respaldada pela literatura médica-científica. Os benefícios do tratamento adjuvante com tamoxifeno variam de acordo com a positividade do receptor de estrógeno (RE), determinando uma maior redução nas taxas de recidiva local e morte, quanto maior a concentração, tendo sido provado que não existe benefício para pacientes receptor negativo ou pobremente positivos (EBCTCG, 1998).

Quinze pacientes (5,4%) interromperam o tratamento por serem Estágio Clínico I, por determinação do Sistema Único de Saúde, que em novembro de 1999, passou a só permitir os tratamentos através das autorizações de procedimentos de alta complexidade (APAC), excluindo o código para tratamento hormonal das pacientes com câncer de mama, Estágio Clínico I, alegando que o risco de recidiva era muito pequeno e não justificava, nestes casos, o custo da terapia com tamoxifeno, reconsiderando essa decisão, cerca de um

ano depois, voltando a autorizar novamente, mas muitas pacientes não deram mais continuidade ao tratamento já interrompido.

Quatorze pacientes (5%) deixaram de usar o tamoxifeno em decorrência do desfecho morte não relacionadas diretamente ao câncer de mama. As Tabela 4 e D5 (ANEXO D) mostram outras combinações dos motivos de suspensão do tratamento.

Observou-se na amostra que 11, (4%), das pacientes interromperam o tratamento em decorrência de fenômenos tromboembólicos, o que é compatível com os dados da literatura que consideram este evento como sendo um efeito colateral, apesar de raro, estando plenamente justificada a suspensão em virtude dos riscos de novos eventos e até mesmo de morte.

São considerados fatores prognósticos favoráveis: longo intervalo livre de doença assim considerado como pelo menos dois anos do diagnóstico inicial, receptor hormonal positivo, resposta a tratamento prévio, ausência de metástase visceral, poucos sítios, extensão das metástases e HER-2/*neu* negativo. São considerados fatores prognósticos desfavoráveis: curto intervalo livre de doença, assim considerado como menos de dois anos do diagnóstico inicial, receptor hormonal negativo, ausência de resposta a tratamento prévio, presença de envolvimento visceral e/ou de SNC, múltiplos locais de doença, extensão do envolvimento desses sítios e HER-2/*neu* positivo. A sobrevida média das pacientes com doença metastática varia entre 24 a 36 meses, mas com uma grande variabilidade, algumas podendo, após se submeter a tratamento quimioterápico, permanecer 10 ou mais anos livre de recidiva (DeVITA, 2001).

Apesar de se dispor, atualmente, de novas modalidades terapêuticas, muito mais efetivas do que as de um passado recente, câncer de mama recidivado é uma doença incurável e apenas 4 a 5% dessas pacientes estarão vivas 18 anos após este evento, mas com o tratamento hormonal e quimioterápico se tornando cada vez mais efetivo, pode ser oferecida palição por muitos anos (BONADONNA *et al.*, 1995), de forma a aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida.

Os dois principais sítios de metástases isoladas encontrados na amostra (Tabela 6), foram, de acordo com as séries históricas, o osso (29,5%) e o pulmão (22,4%), divergindo apenas o fígado (11,5%), que se mostrou com mais do dobro do percentual comumente encontrado. Metástase para o SNC (3,3%) também se mostrou de acordo com os percentuais da literatura.

O osso é o local mais frequente da primeira recidiva à distância em todas as séries reportadas, seguido pelos pulmões, em cerca de 20% e a pleura, cerca de 8%, sendo a primeira recidiva no fígado, relativamente, rara, já que é observada em aproximadamente 5% dos casos, muito embora o acometimento deste órgão esteja documentado em mais de 50% dos casos de autópsias. As metástases no SNC, como primeiro local de recidiva, em torno de 4%, são também raras (VERONESI *et al.* 1999).

Quando se analisou a presença de metástase, independentemente de ser isolada ou associada, verificou-se que 50% das pacientes que apresentaram recidiva à distância, tiveram acometimento ósseo, seguido de metástase pulmonar, 37%, enquanto 23,5% apresentaram metástase hepática e 10,4% cerebral, restando 8,2% para as demais associações. Análise detalhada pode ser encontrada nas Tabelas D6 a D15 do ANEXO D.

No que diz respeito à associação de dois sítios distintos de metástase, óssea e pulmonar (7,1%) e óssea e hepática (7,1%), constatou-se ausência de predomínio de metástase óssea, sobre a pulmonar (Tabela 6).

Para a avaliação de sobrevida fez-se necessário o conhecimento do *status vital* de cada paciente, mas a perda de seguimento foi de 45,3% (336), tendo sido verificado que esse fato veio sendo menos grave com o passar dos anos, ou seja, o pior ano foi o de 1992, motivo pelo qual foi retirado da amostra enquanto o melhor foi o de 1996. Esse fato comprometeu em parte a análise de sobrevida, haja vista só se conhecer o status vital de 54,7% (406) das pacientes.

A principal causa de morte, foi em decorrência do câncer de mama, com 56,4% (72) de todos os óbitos, sem considerar dois casos de caquexia (1,6%), que muito provavelmente foram de natureza neoplásica. Caquexia deve ter sido causa de morte por CA

de mama, mas como não foi especificada a causa da caquexia preferiu-se não agrupar (Tabela 7).

**Tabela 7:** Distribuição das pacientes segundo a causa *mortis*.

<b>Causa mortis</b>	<b>Frequência</b>	<b>% válido</b>
CA mama	72	56,4
Morte de causa desconhecida	11	8,6
Doença do aparelho circulatório	13	10,3
Parada respiratória	6	4,7
Doenças infecciosas e parasitárias	3	2,4
Caquexia	2	1,6
Outras causas	4	3,2
Sem informação	17	13,3
<b>Total</b>	<b>128</b>	<b>100</b>

É possível observar que algumas declarações de óbito trazem como única causa, parada respiratória, com prejuízo para as análises estatísticas e conseqüentemente para as políticas de saúde. Foram registrados dois casos de neoplasia maligna do encéfalo e três casos de CA não especificado como causa de morte e foram considerados em conjunto com a causa mortis CA de mama.

Não existe justificativa para onze casos com causa mortis desconhecida, haja vista a possibilidade de determinação da causa através de uma necropsia, o que não é feito pela ausência de um Serviço de Verificação de Óbito no Estado do Ceará, mesmo com o prejuízo decorrente desse procedimento. Dos óbitos conhecidos, 17 casos (13,3%) não se conhece a causa, constando apenas a data do óbito.

Na população estudada, 47,6% (353) possuíam grau histológico desconhecido, representando um prejuízo importante a ausência dessa informação que é para ser fornecida pelo patologista. Dos 389 (52,4%) laudos anátomo-patológicos que mencionavam grau histológico, 20 tumores (5,1%) eram grau I; 263 (67,6%) eram grau II; e 27,2% (106) eram

grau III. Atualmente, praticamente todos os laudos de carcinomas da mama trazem o grau histológico, em virtude do seu relevante valor em termos prognósticos e preditivos, diferentemente do que acontecia no período estudado, uma vez que os dados da literatura mostram que quanto maior o grau histológico, maior a taxa de mortalidade (Tabela 8).

**Tabela 8:** Mortalidade de pacientes por câncer de mama, em cinco anos, de acordo com o TNM e o grau histológico (baseado em 22.616 casos)

TNM	Taxa de mortalidade (%) de acordo com o grau histológico				
	I	II	III	IV	Todos
NN T < 2cm	1	2	6	11	4
NN T 2-5cm	3	9	16	14	12
NP T < 2cm	1	11	21	19	16
NP T 2-5cm	15	21	35	37	30

NN, linfonodo negativo; NP, linfonodo positivo; T, tumor

Fonte: (HENSON, 1991)

Das pacientes da amostra, não se conhecia o *status* dos linfonodos axilares em 137 (18,5%) e em 7 (0,9%) não constavam linfonodos no material enviado para a biópsia, tendo sido as demais (80,6%) distribuídas em 4 grupos: a) sem linfonodos comprometidos, com 284 casos (38,3%); b) de 1 a 4, com 180 (24,3%); c) de 5 a 10 com 93 (12,5%); e d) com mais de 10 linfonodos comprometidos 41 (5,5%).

Em virtude do baixo número de linfonodos dissecados ou examinados, em alguns casos, que pode acontecer por falha cirúrgica ou do exame histológico respectivamente, foi feita a relação percentual entre o número de linfonodos com metástase e o total de linfonodos examinados, com a distribuição constando na Tabela D30 do ANEXO D.

A axila é a principal via de drenagem linfática da mama e apenas cerca de ¼ se dá através dos gânglios da mama interna homolaterais e de todos os quadrantes da mama, sendo uma ocorrência rara o acometimento de linfonodos da mama interna sem envolvimento axilar (~ 5%), motivo pelo qual foi abandonada a mastectomia radical ampla



que incluía a ressecção dos gânglios mamários internos. O número de linfonodos axilares comprometidos é o mais significativo fator prognóstico, sendo melhor o grupo de pacientes com 1 a 3 linfonodos acometidos (Tabela 9), (VALAGUSSA, 1978). Um adequado esvaziamento axilar contém pelo menos 10 linfonodos e de acordo com o aumento do número de linfonodos com metástase aumentam também as taxas de recidiva e diminuem as taxas de sobrevida. Os pacientes podem ser agrupados em linfonodos negativos, 1 a 3 linfonodos positivos, 4 a 9 linfonodos positivos e 10 ou mais. (SAEZ, 1989).

**Tabela 9:** Prognóstico de acordo com o status do linfonodo axilar.

Nº. linfonodos (+)	Recorrência com cinco anos (%)	Sobrevida de 10 anos (%)
0	~20	65-80
1-3	30-40	35-65
4	~44	-
> 4	~54-82	13-24

Fonte: VARAGUSSA, 1978

Apenas 39 pacientes (5,3%) eram ooforectomizadas, tendo sido considerado para fins metodológicos que a ausência desta informação representava que a paciente não havia sido ooforectomizada e desse total, onze haviam se submetido a este procedimento cirúrgico antes de iniciar o tratamento com tamoxifeno, 20 pacientes depois e 8 não foi possível se determinar o exato momento em relação ao início da terapia.

### 8.3 Resultados relativos aos tumores

Na amostra estudada o tipo histológico mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo, o que confirmou com o que está descrito nos dados da literatura, tendo sido observada uma discreta diferença percentual entre os demais tipos, quando comparados isoladamente, mas obedecendo, de certa forma, a distribuição dos mais incidentes, quando comparados com os dados de SILVA (2000) (TABELA 10).

**Tabela 10:** Comparação da distribuição de acordo com o tipo histológico com dados de SILVA (2000)

<b>Tipo histológico</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>%</b>	<b>% válido</b>	<b>SILVA (2000)</b>
Carcinoma ductal invasivo	569	76,7	82,9	~ 75
Carcinoma lobular invasivo	12	1,6	1,7	~ 5-10
Carcinoma medular	15	2	2,2	~ 5-7
Carcinoma mucinoso	6	0,8	0,9	~ 3
Carcinoma papilífero invasivo	2	0,3	0,3	~1-2
Outros	82	11	11,9	~ 3-11
<b>Total</b>	<b>686</b>	<b>92,5</b>	<b>100</b>	<b>~100</b>
Sem informação	56	7,5		
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>		

A grande maioria dos tumores com tipo histológico conhecido era do tipo invasivo, 604 (88%), seguido pelos mistos, 63 (9,2%) e os carcinomas *in situ*, 9 (1,3%), sendo que do total de 742, 56 (7,5%) não se tinha essa informação.

A Organização Mundial de Saúde (WHO), em 1990, classificou os carcinomas de acordo com a Tabela D11 (ANEXO D). O carcinoma ductal invasivo é o tipo histológico mais frequente, representando cerca de 75% dos casos, com metástases mais freqüentemente para osso, pulmão e fígado, seguido pelo carcinoma lobular invasivo, com 5 a 10%, que metastatiza mais comumente para meninges, superfícies serosas, ovários e retroperitônio, o medular com 5 a 7% que possui melhor prognóstico do que o ductal invasivo, acometendo mais freqüentemente mulheres com menos de 50 anos de idade e o mucinoso que constitui cerca de 3%. O carcinoma papilífero já é um tipo mais raro, 1 a 2%, é de bom prognóstico, tende a ocorrer em mulheres idosas, e o tubular que se apresenta em aproximadamente 2% que possui melhor prognóstico do que o ductal invasivo, também conhecido como carcinoma bem diferenciado (HARRIS 1992 VERONESI, 2002, SILVA, 2000).

Os carcinomas da mama, invasivos e não invasivos, são classificados a partir de suas características histológicas e/ou citológicas. Antes do advento da mamografia, o carcinoma ductal *in situ* representava menos que 5% de todas as lesões malignas,

aumentando sua frequência em 3 a 4 vezes após a utilização de método de imagem como forma de *screening* e investigação diagnóstica, (BONADONA, 1998)

Com relação à localização do tumor de acordo com o quadrante, possivelmente em virtude da ausência desta informação em 412 (55,5%) dos casos, observou-se um predomínio do quadrante superior, 207 (27,5%), em detrimento do inferior, 43 (5,8%), o que não se encontrou explicação científica. As tabelas com o detalhamento de cada quadrante individualmente se encontram no ANEXO D (Tabela D31).

Quanto à lateralidade do tumor, WEISS (1996) observou que nos Estados Unidos, o câncer de mama é mais provável de ocorrer na glândula esquerda. De todos os casos avaliados no ICC, em 15 pacientes (2%) não foi possível se determinar qual a mama do tumor primário e, apesar de, em termos absolutos, ter sido encontrada uma quantidade maior na mama esquerda (48,5%), em relação à direita (47,6%), não foi observada significância estatística. A bilateralidade do tumor foi encontrada em 1,9% dos casos.

A gradação histológica comumente é descrita nos laudos histológicos, sendo considerado um importante fator prognóstico. O sistema de gradação mais amplamente usado para câncer de mama é o de Scarff-Bloom-Richardson. O grau histológico é calculado a partir da combinação dos escores para grau nuclear, número de mitoses e diferenciação arquitetural, sendo classificado como I, ou bem diferenciado, como grau II, ou moderadamente diferenciado, como grau III, ou pouco diferenciado e grau IV ou indiferenciado. O grau I é o que possui melhor prognóstico, enquanto o grau IV é o de pior prognóstico (DOUSSAL, 1989).

O *status* do receptor hormonal, além de ser um fator prognóstico, é também um fator preditivo para a terapia hormonal, tanto no tratamento adjuvante quanto no tratamento da doença metastática, observando-se aumento na sobrevida global e livre de doença, nas pacientes com receptor de estrógeno (RE) e receptor de progesterona (RP) positivos. Dessa forma, pacientes com receptores hormonais negativos não respondem satisfatoriamente ao tratamento hormonal (BONADONNA, 1998). No plano terapêutico, o médico assistente, obrigatoriamente, deve se utilizar do resultado da análise dos receptores hormonais do tecido tumoral. A resposta ao tratamento hormonal é muito maior para as pacientes cujos tumores

expressam RE e/ou RP (VERONESI, 2002), conforme pode ser visto na Tabela 11 e por esse motivo não está indicado para os casos de receptores negativos, além do custo isolado que, segundo SILVA (2000), na Europa, é de U\$1.500,00 (um mil e quinhentos dólares americanos) para um período de cinco anos de tratamento e, nos EUA, U\$ 6.200 (seis mil e duzentos dólares). No Brasil o custo aproximado é de aproximadamente R\$9.000, levando-se em conta apenas o preço do medicamento de marca comercializado, conforme o Índice Brasileiro de Medicamentos (2006).

**Tabela 11:** Resposta objetiva à hormonioterapia em pacientes com carcinoma de mama avançado e diferentes estados de receptores hormonais (revisão da literatura)

Estado de Receptores	Resposta objetiva (%)
RE-/ RP-	9
RE-/ RP+	42
RE+/ RP-	32
RE+/ RP+	68

Fonte: VERONESI, 2002

Além do *status* dos receptores hormonais, a concentração com que os mesmos estão expressos resulta em uma relação direta com uma maior probabilidade de resposta clínica, ou seja, quanto maior a concentração, maior o índice de resposta, conforme mostra VERONESI (2002), quando aborda o valor preditivo da expressão dos receptores à hormonioterapia, mostrando que para um nível de RE < 10 fmol/mg de proteína citosólica, acontece uma resposta objetiva de 15%; que quando esses níveis estão entre 20 e 100 fmol/mg, a resposta objetiva se eleva para 45%; entre 101 e 200 é de 64%; e quando é maior do que 200 fmol/mg, a resposta objetiva é de 80% (ANEXO D - Tabela D12).

Somente 123 pacientes (16,6%) fizeram pesquisa de receptores de estrógeno, sendo as demais 619 (83,4%), classificadas como receptor estrogênico desconhecido. Isso se deveu ao fato de não estar esse exame disponível na rede pública de saúde no período estudado e em se tratando de pacientes assistidas essencialmente pelo SUS, o custo elevado inviabilizou a sua realização. Apenas a partir de novembro de 1999, com a implantação da autorização de procedimentos de alto custo (APAC), o Ministério da Saúde passou a exigir a dosagem de receptor hormonal para pacientes com estágio clínico (EC) I e II, facultando a terapia hormonal para pacientes com receptor hormonal desconhecido se EC III ou IV.

Das pacientes com status do RE conhecido, 77 (62,6%), eram positivos e 46 (37,4%) eram negativos. A grande maioria, 39 (60,9%), possuía concentração moderada e 13 (20,3%) possuíam concentração classificada como forte, sendo esperado destes dois grupos uma melhor resposta à terapia hormonal, de acordo com dados da literatura. Nessa amostra, 12 pacientes (1,6%), foram classificadas como tendo RE fraco; 13 (1,8%), a informação não foi fornecida pelo patologista; e 46 (6,2%) não poderiam ter sido quantificados por serem RE negativos.

Apenas 25 (3,4%) das pacientes tinham RP conhecido, dos quais 12 (1,6%) eram positivos e 13 (1,8%) eram negativos. Os motivos para a ausência deste exame são os mesmos citados para os receptores de estrógeno.

Dos oito exames de dosagem de RP positivos, 1,1% da amostra, três (37,5%) tinham moderada concentração, e um forte (12,5%), enquanto quatro (50%) tinham fraca concentração, representando, isoladamente, menor resposta à terapia hormonal. Treze resultados (1,8%) eram negativos; quatro (0,5%) não foi informada a concentração e 717 (96,6%) não realizaram o exame.

#### **8.4 Resultados relativos aos tratamentos realizados**

O local mais comum de recidiva loco regional é aquele onde havia, ao diagnóstico, o maior número de células tumorais, ou seja, o leito tumoral e as proximidades deste local - a parede torácica e os LN supra claviculares, considerando que o procedimento cirúrgico foi adequado e os linfonodos axilares devidamente ressecados, 40% das recidivas em parede torácica ocorrem na cicatriz cirúrgica, sendo maior quanto mais linfonodos estiverem comprometidos (LICHTER,1997). Desta forma, um tratamento local com radioterapia pode estar indicado.

Aproximadamente 72% das pacientes (532) se submeteram a tratamento com radioterapia com o intuito de se tentar prevenir recidivas locais, enquanto 210 (28,3%) não realizaram essa modalidade terapêutica.

O resultado da meta-análise do EBCTCG (1995) mostrou uma redução significativa no risco de falha loco-regional em torno de 5 a 10% nas pacientes que se submeteram a tratamento radioterápico após mastectomia, com aumento na sobrevida livre de doença nas pacientes pré e pós menopausadas.

Das pacientes que realizaram RXT, 45% irradiaram apenas um sítio anatômico, enquanto 23,7% irradiaram quatro e 22,9% irradiaram três, sendo que 4% das pacientes da amostra realizaram esse tratamento sem que os sítios anatômicos tenham sido citados e 28,3% não realizaram tratamento adjuvante local após mastectomia.

Apesar de já ser consenso a indicação de RXT naquelas pacientes com câncer de mama que tiveram quatro ou mais LN positivos, ainda é controverso os sítios a serem irradiados, sabendo-se apenas que em todas as pacientes a parede torácica deve ser tratada. É muito controverso se os gânglios da mamária interna devem ser irradiados e esta indicação continua sendo estudada, haja vista sua morbidade. A irradiação da FSC deve ser indicada em algumas pacientes com linfonodos positivos, particularmente aquelas com quatro ou mais LN. A axila não é indicada de rotina, exceto se houver dúvida quanto à abordagem cirúrgica, também pela morbidade desta modalidade de tratamento (DeVITA *et al.*, 2001).

Das pacientes do estudo 43,2% tiveram a parede torácica irradiada exclusivamente e 5% irradiaram o plastrão e a FSC. Destaca-se o número de pacientes que irradiou a mamária interna, ou seja, 1,4% apenas a mamária interna; 2% plastrão e mamária interna; 16,5% plastrão, FSC e mamária interna; 0,4% mamária interna e axila; e 23,7% plastrão, FSC, mamária interna e axila. Isso provavelmente deveu-se ao fato de ainda não estar muito bem estabelecida a morbidade da RXT desta região àquela época e a preocupação com os altos índices de recidiva loco-regional. Todo o detalhamento do tratamento radioterápico está nas Tabelas D13 à D21 do ANEXO D.

Das pacientes que se submeteram à RXT, foi possível observar que 489 delas (97,4%) irradiaram a parede torácica e apenas 13 (2,6%) não irradiaram, seguindo assim, a recomendação de que todas as pacientes devem irradiar o plastrão após mastectomia, não tendo sido possível verificar os motivos pelos quais 13 mulheres não se submeteram a essa modalidade de tratamento.

A unidade de dose de irradiação usada é o Gray, que é a medida da energia absorvida, sendo 1 Gray o equivalente a 1 *joule* por kilograma (kg). Isso representa o *rad*, mas a conversão de 1 Gray é equivalente a 100 *rads*, sendo que em alguns centros as doses são descritas em Centigrays, onde 1 cGy é igual a 1 *rad* (NEAL, 1997).

A recomendação é de 50 Gy durante cinco semanas, para a parede torácica e fossa supra clavicular, podendo ser considerado um reforço adicional de 10 Gy para a cicatriz cirúrgica nas mulheres com doença EC III ou margens cirúrgicas da parede torácica comprometidas (VERONESI, 1999).

As pacientes do ICC avaliadas, receberam em 98,4% dos casos, (479), 5000 cGy, o que está de acordo com as recomendações científicas. Duas pacientes receberam menos que 2500cGy, quatro entre 4000 e 4800 e duas entre 6000 e 8000 cGy, não tendo sido possível determinar os motivos.

Os demais sítios irradiados (FSC, axila, mamária interna, encontram-se detalhados no ANEXO D, Tabelas D13 a D21, conforme já citado anteriormente, de acordo com o percentual de pacientes que tiveram esses locais irradiados e as quantidades de irradiação recebida nestes locais

O primeiro ensaio clínico de quimioterapia adjuvante em câncer de mama aconteceu na década de 50, mas foi apenas no final da década de 60 que o primeiro ensaio com combinação de drogas se iniciou, sendo administrado, inicialmente, apenas para mulheres com linfonodos positivos e na década de 80 foi estendido para pacientes com linfonodos negativos (MANSOUR, 1998).

Muitas questões permanecem sem resposta sobre qual a melhor quimioterapia adjuvante para mulheres com câncer de mama operável, todavia, hoje se conhece muito mais sobre este assunto do que qualquer outro tópico em Oncologia Clínica, não existindo nenhuma mulher com câncer de mama invasivo que se possa dizer que não exista nenhum benefício associado com esta modalidade terapêutica, mas para muitas o benefício absoluto é pequeno, sendo necessário contrabalançar o benefício com os efeitos colaterais e os possíveis riscos desse tratamento (DeVITA, 2001).

A QT determina uma redução das recidivas e morte por câncer (ANEXO D - Tabela D22) e dessa forma deve ter muito bem avaliada a sua indicação. Os regimes de poliquimioterapia reduziram, em 18.788 pacientes avaliadas, as recidivas em 23,5%; as mortes em 15,3%; com resultados semelhantes quando se comparou regimes contendo ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil com essas mesmas substâncias associadas a outros agentes citotóxicos, bem como com outros esquemas de pliquimioterapia (EBCTCG, 1998)

De todas as pacientes da pesquisa, 61,7% se submeteram a algum tipo de tratamento quimioterápico, o que representa um percentual significativo para o período compreendido entre 1993 e 1996, quando a indicação maior era para as pacientes com metástase ganglionar que na amostra representava 47,5% dos 80,6% com esta informação conhecida.

A quimioterapia pode ser realizada antes da cirurgia, sendo denominada neo-adjuvante, pré-operatória ou primária, com a finalidade principal de conhecer *in vivo* a sensibilidade do tumor às drogas utilizadas, bem como tentar converter uma mastectomia radical em uma cirurgia conservadora, só sendo hoje no Brasil, autorizada pelo SUS, nos EC III.

Quando a quimioterapia é realizada após a cirurgia, na ausência de doença clinicamente detectável é chamada adjuvante, sendo autorizada hoje no Brasil, pelo SUS, em todos os estadiamentos e com o objetivo de tratar micrometástases.

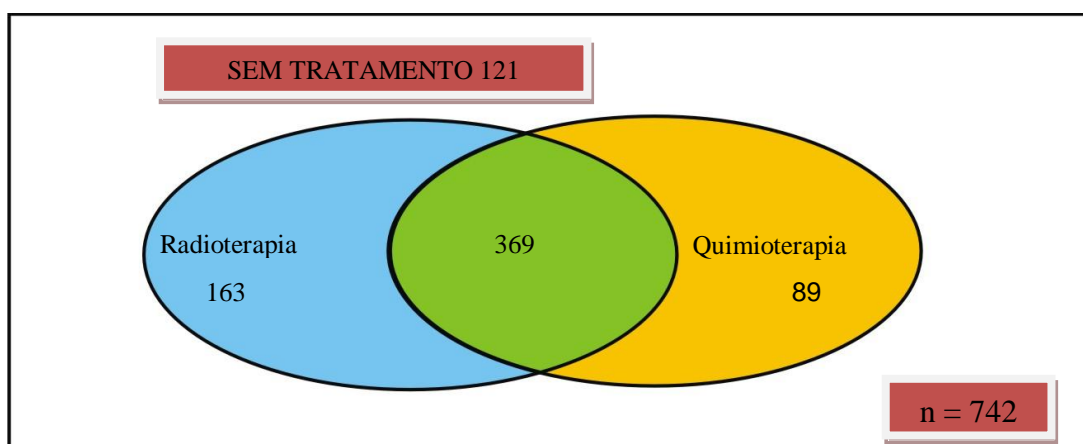


Tanto uma quanto a outra modalidade de tratamento quimioterápico tem como objetivo principal aumentar a sobrevida e diminuir a mortalidade por câncer, tratando, sistemicamente, as micrometástas, diminuindo, desta forma, as recidivas e aumentando a sobrevida global.

No período avaliado, não se encontrou nenhuma informação acerca da realização de tratamento quimioterápico de 46 pacientes (6,2%) e das 412 que realizaram, 122 (29,6%) se submeteram à neo-adjuvância e 70,4% à adjuvância, o que está justificado pela prática da época, quando a quimioterapia neo-adjuvante era menos indicada, ao contrário de hoje, que é mais difundida e aceita pelos cirurgiões, que são os prescritores desta modalidade de tratamento, na grande maioria dos casos. Observou-se também que 284 (38,3%) não se submeteram a essa modalidade terapêutica, um número representativo que traduz os critérios para a indicação desse tratamento naquele período e que apenas 46 (6,2%) não se teve a informação.

Das pacientes que fizeram tamoxifeno no período estudado, 49,7% fizeram RXT e QT, no sentido de diminuir a probabilidade de recidiva local e à distância, respectivamente, enquanto 16,3% foram tratadas exclusivamente com hormonioterapia e 34% se submeteram a uma ou outra modalidade de tratamento (Figura 6), não tendo sido possível se determinar exatamente o que mais motivou a indicação de uma e/ou outra terapia. Dessa forma, 121 pacientes (16,3%) não realizaram QT ou RXT enquanto 369 (49,7%) submeteram-se às duas modalidades de tratamento e 252 (34%) fizeram uma ou outra.

**Figura 6:** Diagrama de Venn para população estudada, segundo as características do tratamento utilizado



O tratamento cirúrgico do câncer de mama, historicamente, foi bem mais mutilante do que o que se observa atualmente e, de acordo com HARRIS (1995), sua classificação se dá de acordo com a extensão do procedimento, podendo ser denominado mastectomia radical (remoção da mama e dos músculos peitorais maior e menor); mastectomia radical modificada (remoção da mama, preservando o músculo peitoral maior e o nervo peitoral lateral, retirando-se ou não o músculo peitoral menor); quadrantectomia ou segmentectomia (remoção de um bloco com uma porção de pele de cobertura e da fáscia muscular subjacente, com margem de 3cm do tecido normal, sem remoção de músculos); e tumorectomia (remoção de um bloco com margem de 1cm de tecido normal).

A mastectomia radical modificada, nos Estados Unidos, ainda é a modalidade cirúrgica mais frequentemente indicada para pacientes com câncer de mama invasivo (LAZOVICH, 1999), apesar de se observar, cada vez mais, a indicação de cirurgias conservadoras com radioterapia adjuvante em virtude dos dois procedimentos resultarem em sobrevidas semelhantes (EBCTCG, 1995), além das vantagens, sob o ponto de vista estético e psicológico, dentre outras (FISHER, 1995).

Na amostra estudada não se soube o tipo de cirurgia realizada em 14 pacientes (1,9%). Tumorectomia foi o procedimento registrado para 11 casos (1,5%). Quanto às 728 restantes, 81,1% se submeteram a mastectomia, enquanto 17,4% à quadrantectomia (Tabela 12), procedimento esse ainda pouco indicado no período estudado em decorrência dos poucos estudos mostrando superioridade ou equivalência de um procedimento sobre o outro.

**Tabela 12:** Distribuição de acordo com o tipo de cirurgia

<b>Tipo de cirurgia</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>%</b>	<b>% válido</b>
Mastectomia radical modificada	590	79,5	81,1
Quadrantectomia	127	17,1	17,4
Tumorectomia	11	1,5	1,5
<b>Total</b>	<b>728</b>	<b>98,1</b>	<b>100</b>
Sem informação	14	1,9	
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>	

Não foi observada diferença significativa na média de idade ao diagnóstico, entre as 278 pacientes vivas (55,16 anos), as 128 falecidas (55,29 anos) e 336 das quais não se soube se estavam vivas ou não (55,03 anos). As pacientes vivas começaram o tratamento com tamoxifeno, em média, 0,5 anos após o diagnóstico, as falecidas 0,7 anos e as com *status* vital desconhecido 0,38 anos. A duração do tratamento foi, em média, de 4,59 anos nas pacientes vivas, 2,17 anos nas falecidas e 2,47 naquelas sem informação. Essa diferença está justificada entre as pacientes vivas e falecidas em virtude da suspensão do tratamento quando do diagnóstico de metástase à distância, recidiva local ou óbito por outras causas. O tempo de aparecimento de metástase após o início do tratamento foi, em média, 3,67 anos no grupo de pacientes vivas, 2,32 no grupo de pacientes falecidas e 2,47 no grupo sem informação. O tempo de seguimento foi de 6,11 anos nas pacientes vivas, 3,14 nas falecidas e 3,92 naquelas sem informação.

### 8.5 Análise de sobrevida

Em virtude do aumento da sobrevida ser o principal objetivo do tratamento oncológico e sabendo-se que, quanto maior o estadiamento pior o prognóstico (Tabela 13) e que essas taxas melhoram a partir das diversas modalidades de tratamentos realizados, a exemplo da Tabela 14, foi feita uma análise da sobrevida das pacientes estudadas de acordo com o EC e EP.

**Tabela13: Sobrevida global em 5 e 10 anos, de acordo com o Estadiamento Clínico**

SOBREVIDA GLOBAL		
TNM	Sobrevida de cinco anos (%)	Sobrevida de 10 anos (%)
Estádio I	87	78
Estádio II	68	52
Estádio III	41	28
Estádio IV	10	0

Fonte: Adaptado de SILVA (2000)

**Tabela 14:** Taxas de Sobrevida em 10 anos em mulheres com câncer de mama que se submeteram a tratamento local (cirurgia, esvaziamento ganglionar axilar e radioterapia) e tratamento adjuvante, de acordo com o estadiamento clínico

TNM	%
Estádio 0	95
Estádio I	88
Estádio II	66
Estádio III	36
Estádio IV	7

Fonte: Adaptado de SILVA (2000)

### 8.5.1 Sobrevida de acordo com o estadiamento clínico

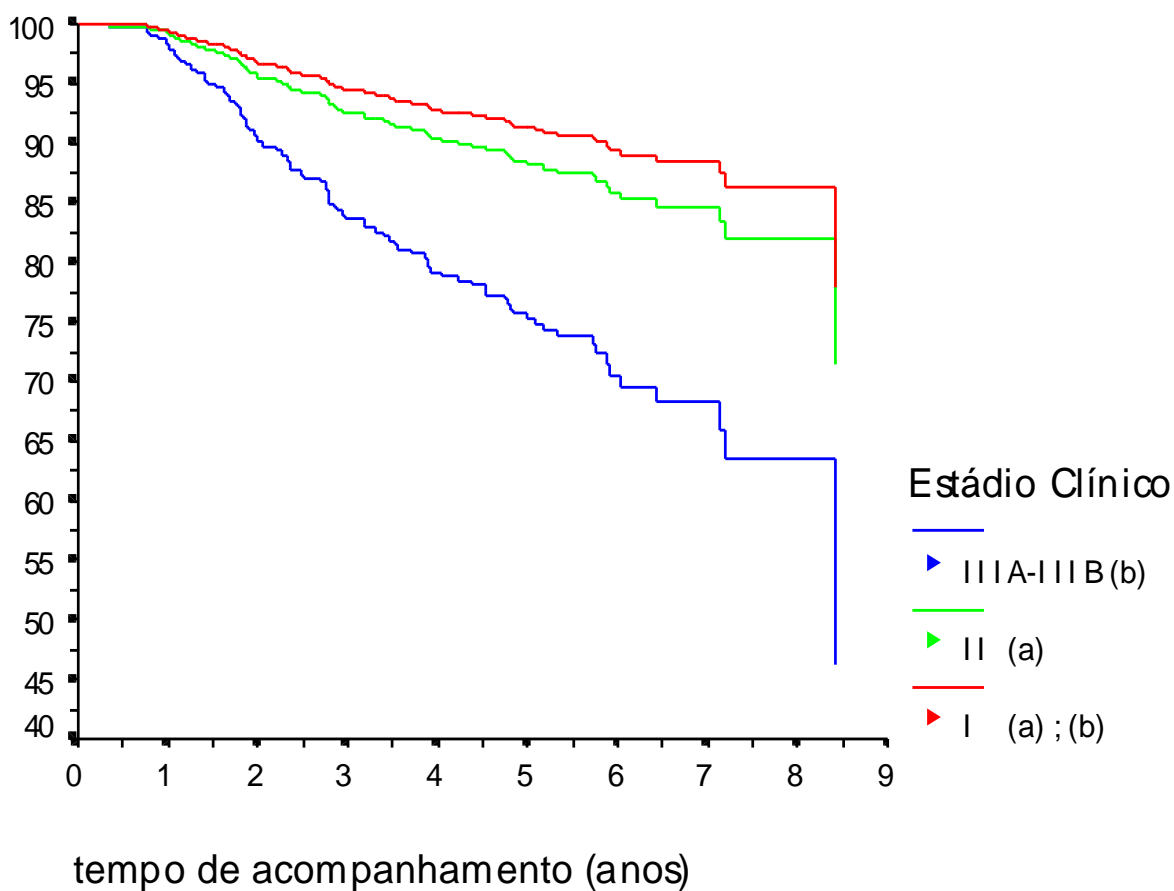
A primeira análise de sobrevida realizada levou-se em consideração os estadiamentos clínicos (EC), segundo o TNM, ou seja, dividindo os grupos em I, II, III, IIIA e IIIB, (Tabela 15) com a variável tempo de sobrevida da paciente representando o evento analisado, e como censurado, as pacientes cujo desfecho não ocorreu até o término da pesquisa e/ou durante o período observado não se conseguiu mais nenhuma notícia, podendo as mesmas terem morrido ou estarem vivas. Os estadiamentos IIIA e IIIB foram agrupados em um só em decorrência das suas frequências isoladamente.

**Tabela 15:** Distribuição de acordo com o Estadiamento Clínico (EC), quantidade de pacientes, óbitos e censurados.

EC	Nº total	Nº óbitos	Nº censurados	% censurados
I	55	5	50	90,91
II	263	34	229	87,07
IIIA e IIIB	191	45	146	76,44
Total	509	84	425	83,59

Verificou-se para o EC I, uma sobrevida média, em anos, de  $11,96 \pm 0,489$ . Para o EC II, a sobrevida média, em anos, foi de  $8,027 \pm 0,161$ , enquanto para o EC III a sobrevida média, em anos, foi de  $6,667 \pm 0,212$ .

Usando-se como base o ECI, através da Análise de Sobrevivência de COX, obteve-se as curvas de acordo com os demais estadiamentos, conforme Figura 7. Ao se comparar as curvas de sobrevida dos Estádio Clínico I e II, de acordo com a análise estatística encontrada em (a), onde  $p = 0,525$ , não se verificou diferença significativa com um risco estimado em 1,356 e um Intervalo de Confiança para esse risco com um coeficiente de confiança de 95% = [ 0,530 ; 3,469 ], diferentemente do estadiamento clínico III, onde se verificou significância estatística ( $p = 0,016$ ), comprovando assim que, quanto maior o estadiamento menor a sobrevida. .



(a)  $p = 0,525$ ;  $OR = 1,356$ ;  $IC = [0,530; 3,469]$

(b)  $p = 0,016$ ;  $OR = 3,116$ ;  $IC = [1,235; 7,863]$

Figura 7: Curvas de sobrevida de acordo com o estadiamento clínico

### 8.5.2 Sobrevida de acordo com o estadiamento patológico

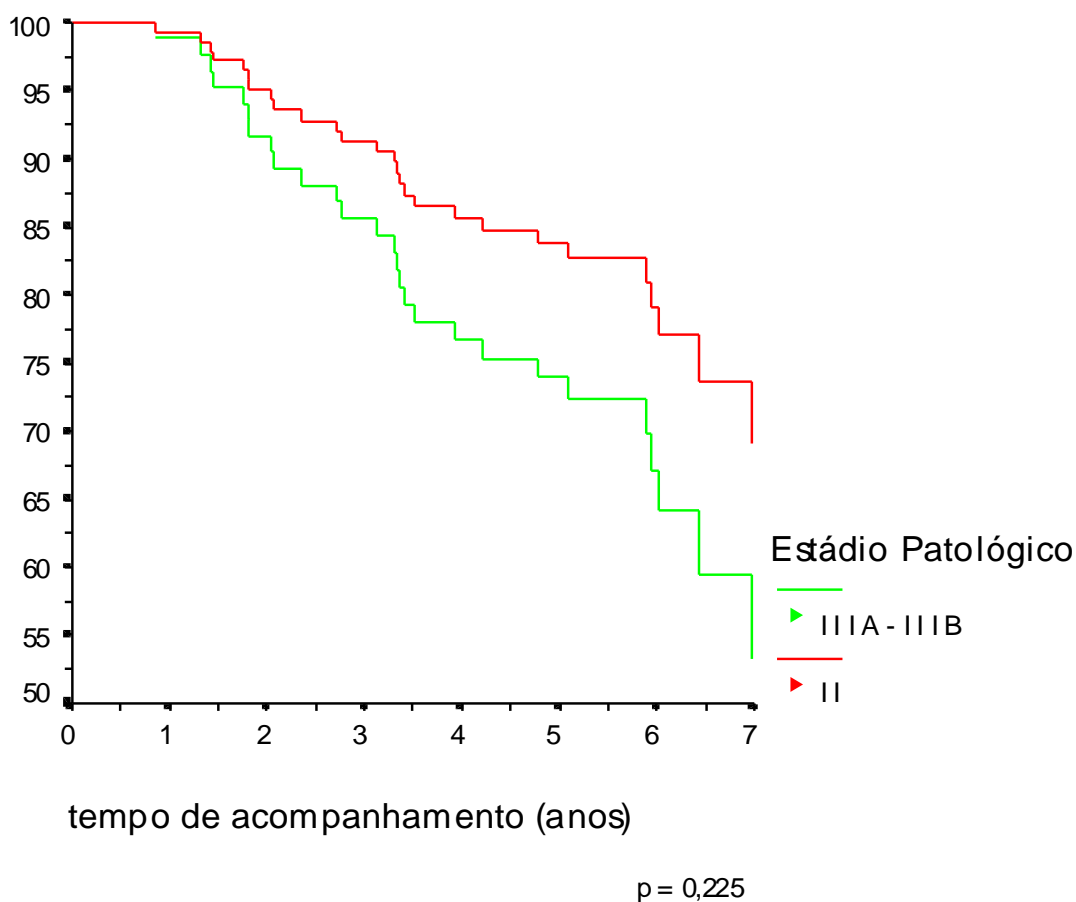
A segunda avaliação de sobrevida foi feita a partir do estadiamento patológico (EP), segundo o TNM, dividindo os grupos em I, II, III (IIIA + IIIB), de acordo com suas frequências (Tabela 16), com a variável tempo de sobrevida da paciente representando o evento analisado e como censurado, conforme já definidos anteriormente.

**Tabela 16:** Distribuição de acordo com o Estadiamento Patológico (EP), quantidade de pacientes, óbitos e censurados

EP	Nº total	Nº óbitos	Nº censurados	% censurados
I	29	0	29	100,00
II	104	20	84	80,77
IIIA e IIIB	27	7	20	74,07
Total	160	27	133	83,13

No Estadiamento Patológico I não foi verificado nenhum óbito, sendo portanto essa curva uma reta paralela ao eixo do tempo de acompanhamento. Para o EP II, a sobrevida média, em anos, foi de  $7,482 \pm 0,283$ , enquanto para o EP III a sobrevida média foi de  $7,005 \pm 0,0,662$ .

No EP I, pelo fato de não ter havido nenhum óbito, isso gerou uma inconsistência no modelo, que foi por esse motivo, foi desconsiderado, tendo sido comparado apenas o EP II com o EP III, que mostrou uma mortalidade maior para o EP III, mas sem significado estatístico.



**Figura 8:** Curvas de sobrevida de acordo com o estadiamento patológico

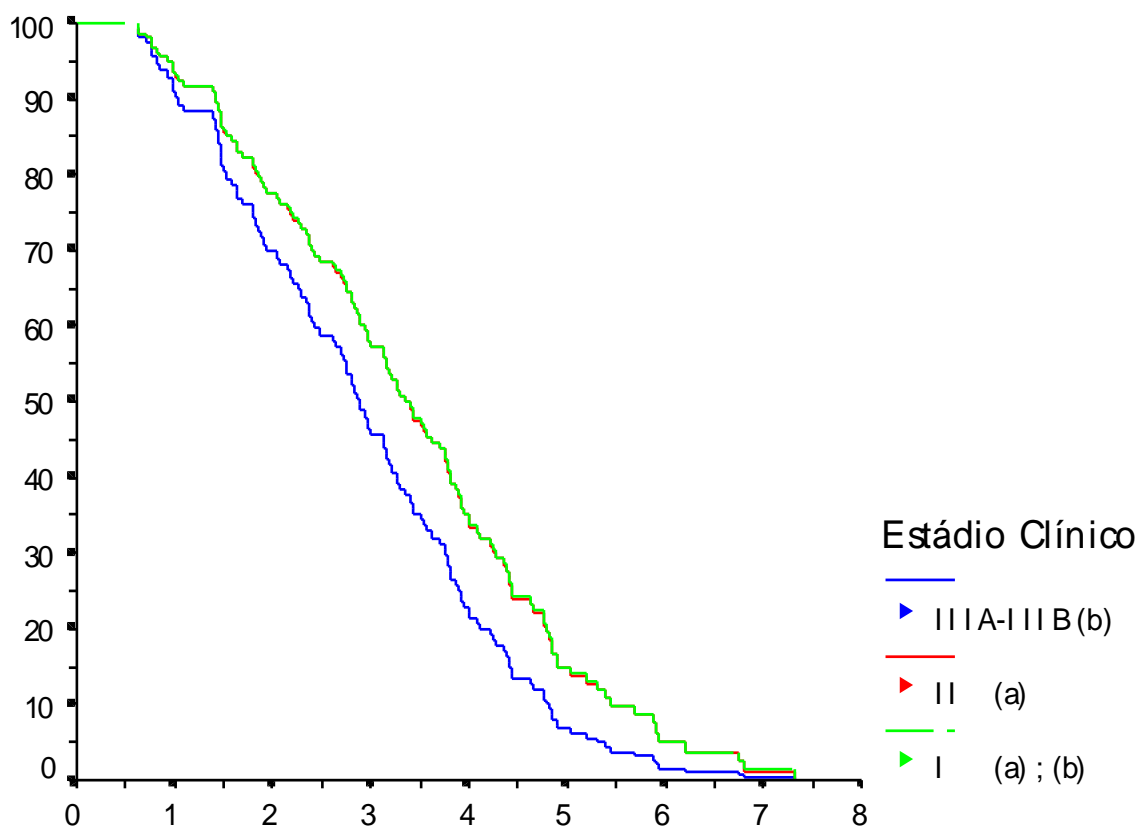
### 8.5.3 Sobrevida de acordo com o estadiamento clínico e o aparecimento de metástase e/ou recidiva

Quando se considerou a sobrevida a partir do aparecimento de metástase e/ou recidiva observou-se que, de acordo com as frequências encontradas (Tabela 17), para os diversos estadiamentos clínicos (EC), no I a sobrevida média, em anos, foi de  $3,65 \pm 0,68$ . Para o EC II a sobrevida foi de  $3,41 \pm 0,21$  e para o EC III foi de  $2,92 \pm 0,17$ .



**Tabela 17:** Distribuição dos casos de metástases e/ou recidiva, de acordo com o Estadiamento Clínico (EC), quantidade de pacientes, óbitos, e censurados.

EC	Nº total	Nº óbitos	Nº censurados	% censurados
I	4	4	0	0
II	53	53	0	0
IIIA e IIIB	71	71	0	0
Total	128	128	0	0



Tempo (anos) de aparecimento da metas./reinci. após diagnós.

(a)  $p = 0,993$  ; (b)  $p = 0,502$

Figura 9: Curvas de sobrevivida de acordo com o estadiamento patológico

#### 8.5.4 Sobrevida de acordo com o estadiamento patológico e o aparecimento de metástase e/ou recidiva

Para o estadiamento patológico I, II e III registrou-se, respectivamente 2, 24 e 6 casos de aparecimento de metástase e/ou recidiva (Tabela 18), com 100% de óbito em todos os estadiamentos e em virtude do reduzido número de pacientes a análise de sobrevida não foi realizada, tendo sido apenas calculada as sobrevidas em anos, que foram de  $2,72 \pm 0,32$ ;  $3,16 \pm 0,32$  e de  $2,88 \pm 0,33$  para os estadiamentos I, II e III respectivamente.

**Tabela 18:** Distribuição dos casos de metástases e/ou recidiva de acordo com o Estadiamento Patológico (EP), quantidade de pacientes, óbitos, e censurados.

EP	Nº total	Nº óbitos	Nº censurados	% censurados
I	2	2	0	0
II	24	24	0	0
IIIA e IIIB	6	6	6	0
Total	32	32	0	0

#### 8.5.5 Análise de concordância entre os estadiamentos clínicos e patológicos

Considerando-se as medidas e constatações do estadiamento patológico pode-se concluir que ele é mais fidedigno do que o clínico, já que se utiliza de instrumentos de medida mais precisos e com um detalhamento ao nível microscópico. Dessa forma, procurou-se estabelecer o nível de concordância entre os dois tipos de estadiamento utilizados na prática clínica, determinando, inclusive, indicações terapêuticas ou não.

Observou-se ao se fazer a concordância entre os 107 resultados de estadiamento clínico e patológico, que houve concordância no estadiamento I em 9,3% dos casos; no II em 47,7% e no III em 13,1%, ou seja, um total de 70,1% de estadiamentos concordantes, sendo que, em números absoluto e relativo a maioria aconteceu no estadiamento II, com 51 das 61 pacientes estadiadas clinicamente e das 70 estadiadas patologicamente. O segundo maior

número de concordância em termos absoluto e relativo aconteceu com o estadiamento III, com 14 das 34 pacientes estadiadas clinicamente como III e das 17 estadiadas patologicamente como tal. Por último, o menor número de concordância em termos também absoluto e relativo aconteceu no estadiamento I, onde foi encontrada concordância de 10 dos casos estadiados clinicamente como I e das 20 estadiadas patologicamente. Desses resultados se permite concluir que, mesmo com todas as dificuldades existentes quanto ao estadiamento clínico das pacientes com câncer de mama, principalmente aquelas tratadas pelo SUS, face às dificuldades de acesso a exames complementares de qualidade, o exame físico no que diz respeito ao tamanho do tumor e à presença de linfonodos clinicamente palpáveis, ocorreu de forma adequada na amostra avaliada (Tabela 19).

Não foi observada a hipótese de que, na prática, as pacientes sejam super estadiadas clinicamente, que só foi visto, nessa amostra, em sete casos considerados EC II cujo EP foi I; três pacientes EC III que eram EP I; e 17 mulheres que foram consideradas EC III e o EP foi II, totalizando 27 casos onde o estadiamento clínico foi maior que o patológico (25,23%), sem representatividade sob o ponto de vista estatístico para essa amostra (Tabela 19).

Quanto ao sub estadiamento, foram observados dois casos que foram considerados como EC I e foram EP II e três pacientes que eram EC II e o EP foi III, representando 4,67% dos casos avaliados (Tabela 19).

Pelo teste de Kappa se verificou que existe concordância significativa, do tipo regular, ( $4 \leq \kappa \leq 6$ ), entre o estadiamento patológico e o clínico,  $p < 0,001$  (sig. = 0,000), e estimada em  $\kappa = 0,462$ .

**Tabela 19:** Distribuição das Medidas de Concordância entre Estadiamento Clínico e Patológico

Cruzamento entre em Estádio Clínico e Estádio Patológico						
			Estádio Patológico			Total
			I	II	III A - III B	
Estádio Clínico	I	Nº	10	2	-	12
		Total %	9,3%	1,9%	-	11,2%
	II	Nº	7	51	3	61
		Total %	6,5%	47,7%	2,8%	57,0%
	III A - III B	Nº	3	17	14	34
		Total %	2,8%	15,9%	13,1%	31,8%
Total		Nº	20	70	17	107
		Total %	18,7%	65,4%	15,9%	100,0%
Medidas de simetria						
		Kappa	DP	Approx. T	P	
Medida de concordância		<b>0,462</b>	<b>0,076</b>	<b>6,741</b>	<b>0,000</b>	

Estadiamento sem concordância

Estadiamento com concordância

## 8.6 Análises de associações

Sabendo que a idade é um fator de risco para câncer de mama, chegando a um aumento de seis vezes entre os 35 e 60 anos de idade, além da informação de que aos 60 anos cerca de 17 por 1.000 mulheres correm o risco de desenvolver câncer de mama dentro de cinco anos (BILIMORIA, 1995), buscou-se, na amostra estudada, verificar se existia dependência significativa entre a idade ao diagnóstico e o desfecho óbito, onde segundo os dados observados, nada leva a crer que exista, nessa população analisada, dependência significativa entre o óbito e a idade na faixa etária definida como  $\leq 50$  anos e  $> 50$  anos ( $p = 1,000$ ).

Em virtude do fato de quanto maior o estadiamento menores as taxas de sobrevida, analisou-se se havia dependência significativa entre o estadiamento clínico e o desfecho óbito e constatou-se que existe associação entre o óbito e o estadiamento clínico ( $p < 0,001$ ), sendo que, não existe maior risco entre o EC I e II,  $p = 0,694$ , enquanto entre EC III e EC I é estatisticamente significativo ( $p = 0,020$ ) e estimado em 3,450 ou seja, o risco de um paciente do EC III ir a óbito, comparado com um do EC I é estimado em 3,45 vezes ao de não ir a óbito, isto é, aumenta em 2,45 vezes. Quando comparamos o risco do paciente ir a óbito no grupo de pacientes do estágio clínico III com o estágio clínico II, observa-se que o risco é significativo,  $p < 0,001$ , e igual a 2,801 vezes ao de não ir a óbito; e quando se comparou o risco de uma paciente EC III ir a óbito em relação ao EC II verificou-se que é significativo ( $p < 0,001$ ) e 2,801 vezes ao de não ir a óbito ou seja aumenta em 1,801 vezes.

O mesmo procedimento foi adotado em relação ao estadiamento patológico e se verificou que também existe associação entre o óbito e o EP ( $p = 0,008$ ), mas em virtude de não ter havido na amostra nenhum óbito de paciente EP I, o cálculo do risco ficou inconsistente e por essa razão essa análise não foi feita.

Analisando-se a associação entre o EP II e III com evento óbito observou-se que, não parece existir, nessa amostra, associação significativa ( $p = 0,231$ ), ou seja, as pacientes estadiadas patologicamente como II ou como III morrem proporcionalmente, mas essas últimas morrem mais precocemente do que as primeiras.

Avaliando-se a associação entre a gradação histológica e o óbito, embora, segundo os dados observados, tenha sido percebido que, à medida que aumenta a gradação histológica também aumenta a proporção de óbitos, ou seja, 8,3% de óbitos para os casos classificados como grau 1, os grau 2 com 30,9% e para os grau 3 sendo verificado 65,8% de óbitos, esse aumento não foi estatisticamente significativo ( $p = 0,137$ ), o que pode até corresponder aos dados da literatura no que diz respeito ao prognóstico, haja vista não estar esse, obrigatoriamente, associado a um maior número de óbitos, mas, principalmente, a uma menor sobrevida (Tabela 20) .

**Tabela 20:** Associação entre Gradações Histológicas e Óbito.

		GRADAÇÃO HISTOLÓGICA					
		Grau 1		Grau 2		Grau 3	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Paciente foi a óbito?	não	11	91,7%	96	69,1%	48	65,8%
	sim	1	8,3%	43	30,9%	25	34,2%
<b>Total</b>		<b>12</b>	<b>100,0%</b>	<b>139</b>	<b>100,0%</b>	<b>73</b>	<b>100,0%</b>
Taxa de associação				P			
3,971				0,137			

Avaliando a associação entre a gradação histológica e os casos de recidivas e/ou metástases, foi observado que à medida que aumentou a gradação histológica, também houve um aumento relativo dos casos de recidiva e/ou metástases, como sendo, 15%, 30,4% e 37,7% para os graus 1, 2 e 3 respectivamente, mas cuja diferença não se mostrou estatisticamente significativa ( $p = 0,102$ ).

Em relação à associação entre metástases e/ou recidivas e o desfecho óbito, verificou-se que a mesma é real e estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), bem como que o risco estimado no sub-grupo de pacientes com recidiva comparado com o sub-grupo sem recidiva é 15,754, o que já era esperado, haja vista o prognóstico reservado das pacientes que apresentam metástase em algum momento do seguimento, havendo no entanto uma melhor sobrevida para aquelas que apresentam um maior intervalo livre de doença (DeVITA, 2001).

Analisando a existência de associação entre as gradações histológicas 2 e 3 e o desfecho óbito nos sub-grupos de pacientes com e sem recidivas e/ou metástases, observou-se que, para ambos os grupos não existe associação, uma vez que para grau histológico 2,  $p = 1,000$  e para grau 3,  $p = 0,792$ , sendo possível que esse resultado se deva ao fato da ausência dessa informação em muitos dos laudos anatomopatológicos, àquela época, já que não foi possível se saber o grau histológico em 353 dos casos. Foi excluído dessa análise o grau histológico I em virtude de ter sido registrado apenas um óbito nesse grupo.

Verificando a associação entre o óbito e a variável tratamento com radioterapia e/ou quimioterapia, observou-se significado estatístico ( $p = 0,029$ ) e um risco estimado para

o óbito de pacientes no sub-grupo dos que fizeram QT e/ou RXT, quando comparado aos que não se submeteram a essa modalidade terapêutica na ordem de 2,084, de onde se pode supor que, se houve necessidade de tratamento adjuvante foi porque se tratava de estadiamentos mais avançados do que aqueles que não fizeram nenhuma dessas formas de tratamento, podendo haver portanto, nessa análise individual, um fator de confusão com fazer QT e/ou RXT representando, por si só, maior risco para óbito.

Comparando o estadiamento clínico I com o risco para se submeter a RXT e/ou QT com o EC II e EC III, verificou-se que o risco do sub-grupo de pacientes com EC II, quando comparado com o do sub-grupo EC I, não foi significativo ( $p = 0,794$ ), para a prevalência de pacientes que fez RXT e/ou QT mas, quando se comparou o sub-grupo EC III com o EC I, verificou-se um risco significativo ( $p = 0,001$ ) e estimado em 5,841, o que está de acordo com os dados da literatura, já que, quanto maior o estadiamento, maior também a necessidade de se indicar algum tratamento adjuvante, a exemplo de quimioterapia e/ou radioterapia, em virtude do pior prognóstico e maior risco de recidiva e/ou metástase ser proporcional ao estadiamento.

No sub-grupo de 12 pacientes com Estádio Patológico I que fez RXT e/ou QT, nenhum deles foi a óbito, enquanto que no sub-grupo de 20 pacientes EP II que fez RXT e/ou QT e no sub-grupo de 14 pacientes com EP III que fez RXT e/ou QT esse percentual foi 35,7% e 50% respectivamente. Esse resultado já era esperado pelos mesmos motivos citados anteriormente, ou seja, a indicação de tratamento adjuvante se dá, principalmente, em virtude do maior risco de recidiva e conseqüentemente de óbito por câncer de mama. Não foi possível fazer a análise estatística para essa associação, exceto para EP II ( $p = 0,164$ ), em função da distribuição dos dados, ou seja, pelo fato de não ter havido nenhum óbito no grupo EP I, tanto no sub-grupo que fez RXT e/ou QT quanto no sub-grupo que não fez; e apenas 7 óbitos no EP III para o sub-grupo que fez RXT e/ou QT, enquanto no EP II, foram registrados seis óbitos no sub-grupo que não fez RXT e/ou QT e 56 óbitos no sub-grupo que se submeteu a essa modalidade de tratamento.

Analisando a relação entre o número absoluto de linfonodos com metástase e o óbito, verificou-se uma associação significativa ( $p < 0,001$ ). Ao se comparar com o grupo com linfonodos negativos, observou-se que o risco estimado aumenta para o desfecho óbito à medida que aumenta também a faixa do número de linfonodos comprometidos. Quando se

comparou o sub-grupo com mais de 10 linfonodos comprometidos com os sub-grupos de 1 a 4 e com o sub-grupo de 5 a 10, verificou-se um risco significativo de 5,037 ( $p < 0,002$ ), e 4,474 ( $p < 0,007$ ), respectivamente, sugerindo que quanto mais linfonodos comprometidos maior o risco de óbito, reforçando, desse modo, os dados da literatura de que quanto maior o número de linfonodos comprometidos, maior o risco de recidiva, sendo, portanto, um importante fator prognóstico primário que, atualmente, merece toda a atenção da comunidade médica que trata câncer de mama.

Analisando a relação entre percentual de linfonodos positivos e o desfecho óbito, ao se corrigir a percentagem de linfonodos comprometidos em classes pelo número de linfonodos examinados, o risco modifica muito pouco, o que, nesse caso, permite supor que o número de linfonodos não é fator de confusão para a percentagem com metástase da forma que foi definido.

Verificou-se que o sub-grupo de pacientes cuja percentagem de linfonodos positivos foi de 1% a 25% não difere estatisticamente do sub-grupo com todos os linfonodos negativos ( $p = 0,163$ ), e que o sub-grupo com 50% a 75% de linfonodos com metástase também não difere estatisticamente do intervalo entre 1% e 25% ( $p = 0,008$ ), podendo ser afirmado que, de acordo com os dados da amostra, nada leva a crer que o risco de óbito aumente à medida que aumenta a percentagem de linfonodos comprometidos.

Verificou-se também que a incidência de óbito aumenta de forma significativa à medida que a percentagem de linfonodos com metástase aumenta ( $p < 0,001$ ), e que, para cada unidade da percentagem de linfonodos comprometidos tem-se um risco estimado de 1,02 para o óbito em relação ao não óbito, ou seja, se R é o risco do paciente sem linfonodos com metástase ir a óbito, então, com 1% de linfonodos comprometidos o risco dessa paciente ir a óbito será 1,024 R; com 2% será  $(1,024)^2R$ ; com X% será  $(1,024)^XR$ , sendo que com 100% de linfonodos com metástase, quando comparado a quem não tem nenhum linfonodo comprometido, o risco de óbito será aproximadamente 10,72R, mostrando mais uma vez que a avaliação histopatológica dos linfonodos dissecados é de extrema importância para o planejamento terapêutico após a mastectomia.

Correlacionando o número de linfonodos comprometidos com o risco de metástase à distância, verificou-se que o risco foi significativo em todas as associações,



exceto entre as faixas de 1 a 4 linfonodos e 5 a 10 ( $p = 0,0143$ ), e entre as faixas 5 a 10 e mais de 10 ( $p = 0,144$ ), provavelmente em decorrência do grande número de laudos sem a quantificação do número de linfonodos com metástases.

Observou-se que a incidência de metástase aumentou de forma significativa ( $p < 0,001$ ), à medida que aumentou a porcentagem de linfonodos com metástase, sendo que, para cada unidade da porcentagem de linfonodos com metástase, achou-se um risco estimado de 1,018 para metástase à distância em relação a não metástase, ou seja, se R é o risco da paciente sem linfonodos comprometidos ter metástase à distância, então, com 1% o risco de linfonodos comprometidos o risco de ter metástase será 1,018 R; enquanto que com 2% será  $(1,018)^2$  R e com X% será  $(1,018)^X$  R. Se com 100% de linfonodos examinados são positivos, quando comparado ao sub-grupo com linfonodos negativos, o risco de metástase à distância será aproximadamente 5,95R.

Através da análise de variância verificou-se o tempo decorrido entre o diagnóstico de determinada metástase e o óbito. Nada sugere que exista diferença significativa ( $p = 0,551$ ), na sobrevida média das pacientes após o diagnóstico de metástases, independente do sítio, apesar da literatura mostrar uma sobrevida global menor no grupo com metástase visceral quando comparado com o grupo com metástase não visceral, ou óssea, resultado esse que pode ter sido encontrado em decorrência da qualidade precária quando do registro desses dados.

Ao término do estudo, como era de se esperar, foi possível verificar que das 104 pacientes que apresentaram metástase, 77 haviam falecido (74%) e 27 continuavam vivas (26%), enquanto das 302 que não apresentaram metástase, ao término da pesquisa 51 haviam falecido (16,9%) e 251 estavam vivas (83,1%).

Através da análise de variância também não se observou diferença entre os distintos estadiamentos clínicos, no tempo médio de tratamento com tamoxifeno ( $p = 0,730$ ), bem como no tempo médio de tratamento geral ( $p = 0,269$ ). Em relação à suspensão do tratamento em virtude de câncer na mama contra-lateral, também, segundo os dados observados, o tempo médio de tratamento não diferiu para o efeito conjunto entre estadiamentos clínicos e câncer na mama contra lateral ( $p = 0,459$ ).

Apesar do pequeno número de casos com receptor hormonal conhecido, observando-se a relação entre a positividade ou não de receptor de estrógeno e/ou progesterona e o desfecho óbito, observou-se que entre as 91 pacientes com um desses dois receptores conhecido, apenas as duas únicas que tinham RE e RP negativos haviam falecido (2,2%), enquanto as 89 restantes (97,8%) estavam vivas e tinham RE e/ou RP positivos, e apesar do número reduzido de casos analisados não conferir significado estatístico, os resultados foram semelhantes aos da literatura, ou seja, que receptores hormonais negativos é fator prognóstico ruim.

---

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente no Hospital do Câncer e por esse motivo merece uma atenção diferenciada, haja vista o número elevado de mulheres acometidas anualmente por essa doença.

O correto estadiamento quer seja clínico, quer seja patológico, tem papel decisivo no tratamento dessa doença, com conseqüências importantes na sobrevida, necessitando, portanto, de profissionais bem treinados, exames de imagem e um bom serviço de anatomia patológica.

O prontuário representa o registro permanente do produto do sistema de assistência à saúde e com o propósito de ajudar os usuários a encontrarem rapidamente os dados que eles querem quando eles precisarem.

O prontuário médico é também uma das ferramentas para melhorar a qualidade do tratamento do câncer de mama no futuro, permitindo análises de qualidade com representação estatística. Uma única informação que deixa de ser registrada, poderá nunca mais ser recuperada e conseqüentemente poderá não beneficiar esse paciente ou quem sabe outros, no futuro. Um dos objetivos do registro de dados de qualidade no prontuário médico é documentar a evolução do cuidado dispensado ao paciente, bem como todas as conseqüências desse procedimento, quer tenham sido positivas, quer negativas e, dessa forma, também facilitar a continuidade desse cuidado ou de outros que possam acontecer no futuro.

Os principais problemas encontrados no levantamento dos dados foram: dificuldade para achar alguns dados específicos, registros ilegíveis, dados incompletos, ausência de justificativa para mudanças de tratamento, ausência de documentos e o mais grave, perda de *follow-up*, que também possui repercussões importantes no que diz respeito ao diagnóstico precoce, sobrevida e qualidade de vida.

A qualidade da informação contida em um prontuário depende, não apenas do esforço dos profissionais da saúde, mas também da formatação desse documento, além daqueles que possam simplesmente alimentar seus dados, devendo todas essas pessoas ser sensibilizadas no sentido de se melhorar a qualidade e quantidade dessas informações, mostrando que, por exemplo, o registro da profissão de uma pessoa pode representar fator de risco de câncer, ou que, alguém pode deixar de ser tratado corretamente se um simples endereço não for adequadamente anotado nesse documento. Os atuais e, principalmente, os futuros profissionais necessitam de uma melhor formação nesse sentido com o objetivo de atingir, em curto prazo, um nível de excelência que possibilite pesquisas retrospectivas de qualidade e que possam mais rapidamente contribuir para elucidar questões que levariam muito mais tempo para serem respondidas nos trabalhos prospectivos.

A ausência de estruturação dos dados em um prontuário faz com que cada um dos profissionais de saúde responsáveis pelos registros o faça a seu modo e, na maioria das vezes, do modo mais conveniente, que é o meio mais rápido e, conseqüentemente, o mais omissivo, o que, de certa forma, poderá ser amenizado com o prontuário eletrônico, depois de resolvida todas as questões relativas aos problemas de segurança, principalmente no que diz respeito ao segredo médico, perda de dados, assinaturas e adulterações.

Os profissionais de saúde necessitam ser mais bem esclarecidos quanto à importância do prontuário como documento que possui valor legal, cuja propriedade é, em regra, do paciente, ou em algumas exceções, do seu representante legal, sendo apenas a guarda, de responsabilidade das instituições de saúde, tendo servido também ultimamente como meio de prova na justiça, sempre que do interesse do paciente.

O prontuário médico muito desapontou, enquanto principal fonte dessa pesquisa, apesar de ter sido observado que muito melhorou a partir do início das atividades do Hospital do Câncer, período esse posterior ao término do intervalo avaliado nessa dissertação, antes apenas serviço ambulatorial de quimioterapia, radioterapia e prevenção, quando foi estruturado um novo prontuário, planejado de forma a atender também, de maneira satisfatória, futuras pesquisas, haja vista principalmente as necessidades do Registro de Base Populacional de Câncer que funciona dentro do ICC.

É necessário que se treine todas as pessoas que trabalham em serviços de saúde, principalmente na assistência terciária, de forma que a alimentação dessa importante ferramenta de trabalho aconteça de maneira correta e permitindo que se priorize o registro de informações importantes.

Toda essa questão passa também por um processo de conscientização do próprio paciente, que obrigatoriamente deve estar envolvido, porque dele depende uma atitude ativa. São questões imprescindíveis: informá-lo sobre a doença, opções de tratamento, principais complicações e/ou efeitos colaterais dos tratamentos propostos e importância do seguimento.

A promoção de técnicas para avaliação da qualidade dos prontuários muito contribuirá no sentido de mudar essa realidade, uma espécie de auditoria interna nos prontuários, realizada por equipe multidisciplinar, através do exame periódico dos registros de todos os profissionais, principalmente dos médicos, permitindo que medidas internas sejam adotadas a partir da observação de fatos concretos e quantificados.

A sistematização das rotinas do seguimento do hospital com o envolvimento de cada serviço permitirá um maior compromisso das pessoas envolvidas e diminuirá, em sobremaneira, a perda do *follow-up* dessas pacientes.

Como sugestão de contribuição na tentativa de solucionar ou minimizar esses problemas e na condição de coordenador do Projeto de Extensão Liga do Câncer do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, o mestrando se coloca à disposição, para implementar um projeto piloto de seguimento das pacientes com câncer de mama, em ação conjunta com o Serviço de Mastologia, o Registro Hospitalar de Câncer e o Serviço de Arquivo Médico, através de consultas a serem realizadas próximo ao término do tratamento, contatos telefônicos, atualização de endereços, agendamento e marcação de consultas, verificação das informações quando da admissão, contato com pacientes atendidos em consultórios privados e que estiveram fazendo apenas um determinado tratamento no Hospital do Câncer, pesquisa junto ao Serviço de Informações sobre Mortalidade, conforme realizado no presente trabalho e junto ao Tribunal Regional Eleitoral e Previdência Social para aquelas pacientes com perda de *follow-up*.

---

## **CONCLUSÃO**

## 10 CONCLUSÃO

A análise do uso do tamoxifeno como terapia adjuvante no tratamento de mulheres que tiveram câncer de mama, atendidas no ICC, no período de 1993 a 1996 foi realizada apesar dos prejuízos resultantes da qualidade precária e da pouca quantidade de informações relativas ao uso contínuo e duradouro dessa substância, uma das razões da necessidade de se mostrar a importância do prontuário em pesquisa clínica.

Verificou-se que essa medicação possui poucos efeitos adversos sérios, uma boa adesão ao tratamento por parte das pacientes tratadas nessa amostra, além de um aumento na sobrevida, de acordo com o estadiamento, mas não nas mesmas proporções do grupo controle histórico.

Pesquisas retrospectivas ainda são de baixo valor científico em virtude da qualidade dos dados e da ausência de informações nos prontuários médicos, o que poderá mudar a partir de uma maior conscientização dos profissionais de saúde, o que levará ainda muito tempo para se concretizar porque implica mudança de atitude.

Os registros negativos quase nunca são encontrados nos documentos hospitalares, mas apenas os positivos que deram ensejo a queixas dos pacientes.

Somente a partir de um rigoroso processo educativo que deverá ter início nos bancos das faculdades dos cursos da saúde, principalmente os de Medicina, poderemos, mais rápida e efetivamente mudar essa realidade.



---

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABADI, M. A.; BARAKAT, R. R.; SAIGO, P. E. Effects of tamoxifen on cervicovaginal smears from patients with breast cancer. **Acta Cytol.**, v. 44, n. 2, p. 141-146, 2000.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) **Cancer Staging Manual**, ID Fleming (Ed) Lippincott-Raven, 1977, p. 171-180.

ASCHER, S. M.; IMAOKA, I.; LAGE, J. M. Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. **Radiology**, v. 214, n. 1, p. 29-38, 2000.

BAKOUR, S. H.; KHAN, K. S.; NEWTON, J. R. Evaluation of the endometrium in abnormal uterine bleeding associated with long-term tamoxifen use. **Gynaecol. Endosc.**, v.9, n. 1, p. 19-22, 2000.

BECKMANN, M. W.; JAP, D.; KUSCHEL, B.; DALL, P.; LUX, M. P.; HANSTEIN, B.; BENDER, H. G. Ovarielle steroidhormone und anti-oestrogene: risiken zu und praevention in der karzinogenese der mamma und des endometriums in der postmenopause. **Geburtshilfe Frauenheilkd.**, v. 60, n. 2, p. 77-85, 2000.

BERGMAN, L.; BEELEN, M. L. R.; GALLEE, M. P. W.; BENRAADT, J.; Van LEEUWEN, F. E. Worse survival of patients with endometrial cancer following tamoxifen treatment for breast cancer: a study with 309 second tumors. **Eur. J. Cancer**, v. 34, suppl. 5, p. S24, 1998a. Abs 99.

\_\_\_\_\_. The effect of tamoxifen on the risk and prognosis of endometrial cancer following breast cancer: a study with 309 cases. **Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.**, v. 17, p. 354A, 1998b. Abs 1366.

BERGMAN, L.; BEELEN, M. L. R.; GALLEE, M. P. W.; HOLLEMA, H.; BENRAADT, J.; Van LEEUWEN, F. E. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. **Lancet**, v. 356, n. 9233, p. 881-887, 2000.

BERGMAN, L.; BEELEN, M. L. R.; GALLEE, M. P. W.; HOLLEMA, H.; BENRAADT, J.; Van LEEUWEN, F. E. The effect of tamoxifen on the risk and prognosis of endometrial cancer following breast cancer: a study with 309 cases. **Lancet**, 2000.

BERNSTEIN, L.; DEAPEN, D.; CERHAN, J. R.; SCHWARTZ, S. M.; LIFF, J.; McGANN-MALONEY, E.; PERLMAN, J. A.; FORD, L. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. **J. Natl. Cancer Inst.**, 1999, v. 91, n. 19, p. 1654-1662.

BILIMORIA, M.M., **Cancer J. Clin.** .p 263-278, 1995.

BONADONA, G; VALAGUSSA P; MOLITERNI *et al.*. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. **N Engl J Med**, 1995, p. 332, 901-6.

BONADONA, G; HORTOBAGYI G.N.; GIANNI A. M. **Textbook of Breast Cancer – A Clinical Guide to Therapy**, Martin Dunitz, 1998, p.17-33

BORDELEAU, L.; RAKOVITCH, E.; PRITCHARD, K.; ACKERMAN, I.; SAWKA, C. Defining the role of tamoxifen in the management of ductal carcinoma in situ (DCIS) using a decision analytic model. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 57, n. 1, p. 72, 1999. Abs. 266.

CARDOSI, R. J.; FIORICA, J. V. Surveillance of the endometrium in tamoxifen treated women. **Curr. Opin. Obstet. Gynecol.**, v. 12, n. 1, p. 27-31, 2000.

CARTER C.L.; ALLEN C; HENSON D.E..Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24.740 breast cancer case. **Cancer**, 1989; p. 63: 181-7.

CIATTO, S; ROSSELLI DEL TURCO M. *et al.*. Early detection of breast cancer recurrences through periodic follow-up. Is it useless? **Tumori**. p.325-329, 1985.

COHEN, I.; AZARIA, R.; FISHMAN, A.; TEPPER, R.; SHAPIRA, J.; BEYTH, Y. Endometrial cancers in postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. **Int. J. Gynecol. Pathol.**, v. 18, n. 4, p. 304-309, 1999.

COHEN, I.; BERNHEIM, J.; AZARIA, R.; TEPPER, R.; SHARONY, R.; BEYTH, Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. **Gynecol. Oncol.**, v. 75, n. 1, p. 136-141, 1999.

COLACURCI, N.; DE SETA, L.; DE FRANCISCIS, P.; MELE, D.; FORTUNATO, N.; CASSESE, S. Tamoxifen effects on endometrium. **Panminerva Med.**, v. 42, n. 1, p. 45-47, 2000.

COLE, M.P.; JONES C.T.A; TODD, I.D.H..A new antiestrogenic agent in last breast câncer: A preliminary appraisal of ICI 46.474. **Br Jr Cancer**, n. 25, p. 270-275, 1971

COSTATINO, J. P.; KULLER, L. H.; IVES, D. G.; FISHER, B.; DIGNAM, J. Coronary heart disease and adjuvant tamoxifen therapy. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 89, n. 11, p. 776-782, 1997.

CUFER, T. Adjuvant therapy of breast cancer: update. **Ann. Oncol.**, v. 10, suppl. 6, p. S129-S137, 1999.

CURTIS RE, BOICE JD JR, SHRINER DA, HANKEY BF, FRAUMENI JF JR. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer: brief communication. **J Natl Cancer Inst**, 1996; 88:832.

CUTULI, B.; ABECASSIS, J.; PETIT, J. C.; FRICKER, J. P.; SCHUMACHER, C.; JUNG, G. M.; VELTEN, M. Thromboembolic accidents (T.E.A) in postmenopausal treated by adjuvant tamoxifen (TAM): 19 cases reports. **Eur. J. Cancer, Part A**, v. 29A, suppl. 6, p. S72, 1993. Abs. 367.

CUTULI, B.; PETIT, J. C.; FRICKER, J. P.; JUNG, G. M.; SCHUMACHER, C.; VELTEN, M.; ABECASSIS, J. Adjuvant tamoxifen in breast cancer treatment in postmenopausal women: accurence of thromboembolic complications. **Oncol. Rep.**, v. 1, n. 1, p. 59-63, 1994.

CUTULI, B.; PETIT, J. C.; FRICKER, J. P.; SCHUMACHER, C.; VELTEN, M.; ABECASSIS, J. Accidents thromboemboliques chez les patients menopausees sous traitement adjuvant par tamoxifen. Frequence, facteurs de risque et possibilites des prevention. **Bull. Cancer**, v. 82, n. 1, p. 51-56, 1995.

CUZICK, J.; WANG, D. Y.; BULROOK, R. D. The prevention of breast cancer. **Lancet**, v. 1, p. 83, 1986.

DALLENBACH-HELLWEG, G.; SCHMIDT, D.; HELLBERG, P.; BOURNE, T.; KREUZWIESER, E.; DOEREN, M.; RYDH, W.; RUDENSTAM, G.; GRANBERG, S. The endometrium in breast cancer patients on tamoxifen. **Arch. Gynecol. Obstet.**, v. 263, n. 4, p. 170-177, 2000.

DAY, R.; GANZ, P. A.; COSTANTINO, J. P.; CRONIN, W. M.; WICKERHAM, D. L.; FISHER, B. Helth-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. **J. Clin. Oncol.**, v. 17, n. 9, p. 2659-2669, 1999.

DELIGDISCH, L. Hormonal pathology of the endometrium. **Mod. Pathol.**, v. 13, n. 3, p. 285-294, 2000.

DESHMUKH, N.; TRIPATHI, S. P. Thrombosis of tibial arteries in a patient receiving tamoxifen therapy. **Cancer**, v. 76, n. 6, p. 1006-1008, 1995.

DeVITA, VICENT T.; HELLMAN, SAMUEL; ROSEMBERG, STEVEN A.. **Cancer Principles & Practice of Oncology**, 2001, v. 2, p. 2956-2955.

\_\_\_\_\_. **Cancer Principles & Practice of Oncology**, 2001, v. 1, p 251.

\_\_\_\_\_. **Cancer Principles & Practice of Oncology**, 2001, v. 2, p.1691

\_\_\_\_\_. **Cancer Principles & Practice of Oncology**, 2001, v. 2, p 1700-1701.

DOLLERY, COLIN; BOOBIS, ALAN; RAWLINS, MICHAEL *et al.*. **Therapeutic Drugs**, 1999, v.2, p. T13-T16.

DOUSSAL, L; TUBIANA-HULIN, M; FRIEDMAN, S; *et al.*. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR) Na improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. **Cancer**, 1988, 64: 1914-1921.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28.896 women. **N. Engl. J. Med.**, v. 319, n. 26, p. 1681-1692, 1988.

\_\_\_\_\_. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. **Lancet**. 1998; p. 352-930.

\_\_\_\_\_. Meta-Analysis of Breast Cancer. **N Engl.J. Med**, 333: p. 1444-1445, 1995.

\_\_\_\_\_. Meta-Analysis of Breast Cancer. **N Engl.J. Med**, 333: p. 1444-1455, 1995.

\_\_\_\_\_. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. **Lancet**, 1998, 352-930,

\_\_\_\_\_. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. **Lancet**, 1998,. 351: 1451-1467.

\_\_\_\_\_. Treatment of Early Breast Cancer Worldwide Evidence. 1985-1990. A systematic overview of all available randomized trials in early breast cancer of adjuvant endocrine and cytotoxic therapy. **Treatment of early breast cancer**. Vol I. Oxford (UK): Oxford University Press, 1990.

\_\_\_\_\_. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomized trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women. **Lancet**, p. 339: 1-15, 1992,

\_\_\_\_\_. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. **Lancet**, p. 352-930, 1998.

EISEN, ANDREA; REBBECK, TIMOTHY R.; WOOD, WILLIAM C., *et al.*. Prophylactic Surgery in Women With a Hereditary Predisposition to Breast and Ovarian Cancer, **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 9, p. 1980-1995, 2000.

ESTELLER, M.; GARCIA, A.; MARTINEZ-PALONES, J. M.; XERCAVINS, J.; REVENTOS, J. Endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patient: clinicopathological, immunohistochemical and genetic analysis. **Int. J. Gynecol. Pathol.**, v. 18, n. 4, p. 387-391, 1999.

EXTERMANN, M.; BALDUCCI, L.; LYMAN, G. H. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? **J. Clin. Oncol.**, v. 18, n. 8, p. 1709-1717, 2000.

FALKSON, H. C.; GRAY, R.; WOLBERG, W. H.; GILLCHRIST, K. W.; HARRIS, J. E.; TORMEY, D. C.; FALKSON, G. Adjuvant trial of 12 cycles of CMFTP followed by observation or continuous tamoxifeno vs. 4 cycles of CMFTP in postmenopausal women with breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group phase 3 study. **J. Clin. Oncol.**, v. 8, p. 599-604, 1990.

FALLOWFIELD, L. J.; LEAITY, S. K.; HOWELL, A.; BENSON, S.; CELLA, D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 50, n. 2, p. 189-199, 1999.

FANTES, P. Growth factors, G<sub>0</sub> and cell cycle controls. **Bioessays**. 4(1): p. 32-33, 1986.

FARGE, D.; CHANU, B.; DEBOURDEAU, P.; SAUVAGET, F.; ESPIE, M.; GORINS, A.; ROUFFY, J. Tamoxifen et risque cardio-vasculaire. **Ann. Med. Int.**, v. 145, n. 7, p. 488-493, 1994.

FELLOWES, D. L.; FALLOWFIELD, L. J.; HOUGHTON, J.; SAUNDERS, C. M. Do women with breast cancer have differing requirements from hormonal therapy by tablet or injection? **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 64, n. 1, p. 130, 2000. Abs 560.

FISHER B; CONSTANTINO J.P; REDMOND C.K.; *et al.*. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B14, **J Natl Cancer Inst.**, 1994; 86-527.

\_\_\_\_\_. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. **N Engl J Med** 1989; 320: 479-84

\_\_\_\_\_. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. **J. Natl Cancer Inst**, 1998; 90: 1371.

FISHER B.; COSTANTINO J.P.; WICKERHAM L, *et al.*. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. **J Natl Cancer Inst**, p. 1371-1388, 1998.

FISHER B; DIGNAM J.; BRYANT J., *et al.*. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. **J. Natl Cancer Inst**, p. 1529-1542, 1996.

FISHER, B.; REDMOND C.K.; WOLMARK N.; SALMON S.E. Long terms results from of adjuvant therapy for breast cancer. **Adjuvant Therapy of Cancer V**. Orlando: Grune & Stratton, 1987, p. 283-295.



FISHER, B.; REDMOND C.; POISSON R. *et al.* Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. **N. England J. Med.**, 1989, p. 320.

FISHER, B.; ANDERSON, S.; REDMOND, C.K.; *et al.*. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. **N. Engl J Med.** 1995, 333: p.1456.

FISHER, D. E. Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold. **Cell**, v. 78, p. 539- 542, 1994.

FLAWS, J. A.; BUSH, T. L. Racial differences in drug metabolism: an explanation for higher breast cancer mortality in blacks? **Med. Hypotheses**, v. 50, n. 4, p. 327-329, 1998.

FORNANDER, T.; RUTQVIST, L. E.; SJOBERG, H. E.; BLOMQVIST, L.; MATTSON, A.; GLAS, U. Long-term adjuvant tamoxifeno in early breast cancer: effect on bone mineral density in postmenopausal women. **J. Clin. Oncol.**, v. 8, p. 1019-1024, 1990.

FOUCHER, P.; BIOUR, M.; GODARD, P.; OLLAGNIER, M.; MAYAUD, C.; CAMUS, P. Medicaments impliqués en pathologie pulmonaire iatrogène. GEPPi Groupe d' Etude de la Pathologie Pulmonaire Iatrogène. **Rev. Mal. Resp.**, v. 13, n. 6, p. 616-629, 1996.

FUGH-BERMAN, A.; EPSTEIN, S. Tamoxifen for breast cancer prevention: a cautionary review. **Rev. Endocr. Rel. Cancer**, n. 43, p. 43-53, 1993.

GIBALDI, M. Tamoxifen and Warfarin: a life-threatening drug interaction. **Perspect. Clin. Pharm.**, v. 8, n. 1, p. 3-8, 1990.

GILMAN, A. G., **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. p. 1046-1067.

GILMAN, A. G., **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 1440-1441.

GIUDICELLI, J.F., ADVENIER, C. Introdução farmacológica à doença Iatrogênica. In: MANIGAND, G., AUZEPY, P., FRIES, D. **Riscos e Acidentes dos Medicamentos**. Andrei; 1980, p25-33.

GONZALEZ, C.; CASALOTS, J.; FOREADA, P.; GONZALEZ, G. Mesenchymal tumors of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy. **Virchows Arch.**, v. 435, n. 3, p. 232, 1999. Abs. P60.

GRANN, V. R.; SUNDARARAJAN, V.; JACOBSON, J. S.; WHANG, W.; HEITJAN, D. F.; ANTMAN, K. H.; NEUGUT, A. I. Decision analysis of tamoxifen for the prevention of invasive breast cancer. **Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.**, v. 19, p. 442a, 2000. Abs. 1733.

GRANN, V. R.; JACOBSON, J. S.; WHANG, W.; HERSHMAN, D.; HEITJAN, D. F.; ANTMAN, K. H.; NEUGUT, A. I. Prevention with tamoxifen or other hormones versus prophylactic surgery in BRCA1/2-positive women: a decision analysis. **Cancer J. Sci. Am.**, v. 6, n. 1, p. 13-20, 2000.

HANN, L.E., GIESS, C.S., BACH, A.M., TAO Y, BAUM, H.J., BARAKAT, R.R. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. **Am. J. Roentgenol**, vol. 168, n 3, p. 657-661, 1997.

HARPER, M. J. K.; WALPOLE, A. L. Contrasting endocrine activities of cis and trans isomers in a series of substituted triphenylethylenes. **Nature**, n. 212, p. 87. 1966

\_\_\_\_\_. A new derivative of triphenylethylene: Effect on implantation and mode of action in rats. **J. Reprod Fertil**, p. 101 – 117, 1967.

\_\_\_\_\_. Mode of action of ICI 46.474 in preventing implantation in rats. **J. Endocrinol.** v. 37, p. 83-92, 1967.

HARRIS J.R.; HELLMAN S; HENDERSON I.C; KINNE D. **Breast Diseases**, JB Lippincott Co., 1991: 505-25.

HARRIS J.R.; LIPPMAN, M.E., VERONESI U, WILLETT W. Breast cancer. **N Eng J Med** , 1992, 327: p. 390-398.

HARTMANN, LYNN C.; DEGNIM, AMY; SCHAID, DANIEL J.. Prophylactic Mastectomy for BRCA1/2 Carriers: Progress and More Questions. **Journal of Clinical Oncology**, v. 15, p. 981-983, 2004.

HENDERSON, B. E.; PIKE, M. C.; BERNSTEIN, L.; ROSS, R. K. Breast cancer In: SCHOTTENFELD, D.; FRAUMENI, J. F. **Cancer epidemiology and prevention**. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press, 1996. 1521p. chapt. 47, p.1022-1039.

HENDERSON, I. C.; CANELLOS G.P. Cancer of the breast: A past decade. **N Engl J Med**, 1980; p. 302: 17-30, 78-79.

HENDERSON, I. C.; MOURIDSEN, H.; COLLINS, R.; GODWIN, J.; GRAY, R.; HILL, C.; PETO, R. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28.896 women. **N. Engl. J. Med.**, v. 319, n. 26, p. 1681-1692, 1988.

HENSON, D. E.; RIES, L. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade in 22.616 cases of breast cancer. **Cancer**, 1991; 68: 2142-2149.

IMURA, J.; KAMATA, H.; SEKIGUCHI, I.; OZAWA, I. A Case of endometrioid adenocarcinoma existed with atypical polypoid adenomyofibroma in a long-term tamoxifen therapy. **J. Jpn. Soc. Gynecol. Oncol.**, v. 17, n. 1, p. 45, 1999. Abs. 49.

INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ. **Registro hospitalar de câncer**: dados relativos ao período de 1992/1996. Fortaleza, 1999.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2000.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativas/2005: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2004.

ISSELBACHER, K. J. et. al. (Eds.) Harrison's principles of internal medicine. 13<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1994. p. 1840-1850.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER- UICC. **Manual of Clinical Oncology**. 7<sup>th</sup> ed., 1999.

JAIYESIMI, I.A.; BUZDAR, A.U.; DECKER D.A., *et al.*. Use of tamoxifen for breast câncer: Twenty-eight years later. **J. Clin Oncol** 1995; p.13: 513-529

JONAT W; KAUFMANN M, ABEL U. Chemo or endocrine adjuvant therapy alone or combined in postmenopausal patients (GABG Trial 1). **Rec Res Cancer Res**, 1989, p. 115-163-169.

JORDAN, V. C.; MURPHY, C. S. Endocrine pharmacology of antiestrogens as anti-tumor agents. **Endocr. Rev.**, v. 11, p. 578-610, 1990.

\_\_\_\_\_. Tamoxifeno: a guide for clinicians and patients, p. 57-63, 1996.

JORDAN, V. C.. **Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer**. PRR Melville, New York, p. 35, 1999.

JORDAN V.C.; ASSIKIS V.J.. Endometrial carcinoma and tamoxifen: clearing up a controversy. **Clin Câncer Res**, p. 467-472, v. 1. 1995.

KAKKAR, A. K.; WILLIAMSON, R. C. N. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. **Semin. Thromb. Hemost.**, v. 25, n. 2, p. 239-243, 1999.

KASE, H.; WATANABE, M.; FUJITA, K.; AOKI, Y.; TANAKA, K. A case of endometrial carcinosarcoma recognized during oral tamoxifen therapy. **J. Jpn. Soc. Gynecol Oncol.**, v. 17, n. 1, p. 43, 1999. Abs. 41.

KAUFMANN M; JARAT W; CAFFIER H.; *et al.*. Adjuvant systemic risk adapted cytotoxic and tamoxifen therapy in women with node positive breast cancer. In: **Adjuvant Therapy of Cancer V** (SALMON, S.E, ed.). Orlando, Florida: Grune & Stratton, 1987, p. 337-346.

KIANG, D.T.; KENNEDY B.J. Tamoxifen (antiestrogen) therapy in advanced breast cancer. **Ann Inter Med.** 87:687, 1977.

KINNEY, A. Y.; VERNON, S. W.; SHUI, W.; WEBER, D. V.; SCHELL, M.; VOGEL, V. G. Validation of a model predicting enrollment status in a chemoprevention trial for breast cancer. **Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.**, v. 7, n. 7, p. 591-595, 1998.

KLOPPER, A.; HALL, M. New synthetic agent for the induction of ovulation; preliminary trials in women. **Br. Med. J.**, v. 1, p. 152-154, 1971.

KOGA M.; SUTHERLAND R.C.; Epidermal growth factor partially reverses the inhibitory effects of antiestrogens on T 47D human breast cancer cell growth. **Biochem Biophys Res Commun**, 146 (2): p. 739-745, 1987.

KURMAN, R.J., KAMINSKI, P.F., NORRIS, H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. **Cancer**, v. 56, p 403-412, 1985.

LACY, CHARLES F.; ARMSTRONG, LORA L.; GOLDMAN, MORTON P. *et al.*. **Drug Information Handbook International**. p. 1439-1440, 2004

LAZOVICH, D.; SOLOMON, C.C.; THOMAS, D.B.; *et al.*. Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage breast cancer. **Cancer**. 1999, p.86-628.

LEE, H. S. J..Dates **in Oncology**. Parthenon Publishing Group, p. 2, 2000.

LEEUWEN, F. E.; BENRAADT, J.; COEBERG J. W., *et al.*. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet*, p. 343-448, 1994.

LEVINE, M. N.; GENT, M.; HIRST, J.; ARNOLD, A.; GOODYEAR, M. D.; HRYNIUK, W.; De PAUW, S. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 318, n. 7, p. 404-407, 1988.

LERNER, L. J.; JORDAN, V. C. Development of antiestrogens and their use in breast cancer: eight Cain Memorial Award Lecture. **Cancer Res.**, v. 50, p. 4177-4189, 1990.

LICHTER A.S.**Diseases of Breast Updates** 1(4): 1-10, 1997.

LONGSTAFF, S.; SIGURDSON, H.; O'KEEFE, M.; OGSTEN, S.; PREECE, P. A controlled study of the ocular effects of tamoxifeno in conventional doses in the treatment of breast cancer. **Eur. J. Cancer Clin. Oncol.**, v. 25, p. 1805-1808, 1989.

LOOK, K.; SANDERS, B.; EASTLUND, M.; SUTTON, G. Detection of endometrial adenocarcinoma in two asymptomatic postmenopausal women receiving tamoxifen: a report of two cases. **J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol.**,v.44, n. 11, p. 977-980, 1999.

LOVE, R. R. Issues in the design of a tamoxifen health trial. In: WILLIAMS, C. J. (Ed.) **Introducing new treatments for cancer: practical, ethical and legal problems**. Winsconsin: University of Wisconsin-Madison, 1992. chapt. 24, p. 341-356.

LOVE, R. R.; WIEBE, D. A.; FEYZI, J. M.; NEWCOMB, P. A.; CHAPPELL, R. J. Effects of tamoxifeno on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after 5 years of treatment. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 86, p. 1534, 1994.

MADIGAN M, ZIEGLER R, BENICHON C, *et al.*. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well established risk factors. **J Natl Cancer Inst**, p. 87:1681, 1995.

MANSOUR, E.G.; GRAY, R; SHATILA, A H. *et al.*. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: tem-year analysis – an intergroup study. **J. Clin Oncol.** 1998; p.16:3486.

MANIGAND, G. O risco terapêutico. In: MANIGAND, G., AUZEPY, P., FRIES, D. **Riscos e acidentes dos medicamentos.** Brasil: Andrei; 1980, p 13-17.

MARCONI, D., EXACOUSTOS, C., CANGI, B., PERRONI, <sup>a</sup>, ZUPI, E., VALLI, E., ROMANINI, C. Transvaginal sonographic and hysteroscopic findings in postmenopausal women receiving tamoxifen. **J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc**, v.4, n. 3, p.331-339, 1997.

McDONALD, C. C.; ALEXANDER, F. E.; WHYTE, B. W.; FORREST, A. P.; STEWART, H. J. Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomised trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. **BMJ**, v. 311, n. 7011, p. 977-980, 1995.

McDONNELL, SHANNON K.; SCHAID, DANIEL J.; MYERS, JEFFREY L., *et al.*. Efficacy of Contralateral Prophylactic Mastectomy in Women With a Personal and Family History of Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 19, p. 3938-3943, 2001.

MEIER, C. R.; JICK, H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 45, n. 6, p. 608-612, 1998a.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. **Clin. Pharmacol. Therap.** v. 63, n. 2, p. 196, 1998b. Abs. PII-96.

MEIJERS-HEIJBOER, HANNE; BREKELMANS, CECILE T.M.; MENKE-PLUYMERS, MARIAN, *et al.*. Use of Genetic Testing and Prophylactic Mastectomy and Oophorectomy in Women With Breast or Ovarian Cancer From Families With a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 9, p. 1675-1681, 2003.

MIGNOTTE, H.; LASSET, C., BONADONA, V., *et al.*, Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large french cased-control study. **Int. J. Cancer**, v. 76, n. 3, p 325-330, 1998.

NAYFIELD, S.G.; KARP, J.E.; FORD, L.G., *et al.*. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. **J Natl. Cancer Inst**, p. 83 -1450, 1991

NEAL, A. J; HOSKIN, P.J. *Clinical Oncology – Basic principles and practice*, 2 ed. Arnold, London. p. 29-9, 1997

NOGUCHI, S.; KOYAMA, H.; KASUGAI, T.; TSUKUMA, H.; TSUJI, N.; TSUDA, H.; AKIYAMA, F.; MOTOMURA, K.; INAJI, H. A case-control study on risk factors for local recurrences or distant metastases in breast cancer patients treated with breast-conserving surgery. **Oncology**, v. 54, n. 6, p. 468-474, 1997.

NOLVADEX ADJUVANT TRIAL ORGANISATION (NATO). Controlled trial of tamoxifen as a single agent in the management of early breast cancer – Analysis at eight years. **Br. J. Cancer**, v.57, n. 6, p.608-611, 1988

O'BRIAN, C. A.; LISKAMP, R. M.; SOLOMON, D.H.; WEINSTEIN, I.B. **Cancer Res. P.** 2462, 1985.

ODLING-SMEE, W. Breast cancer. In: SPENCER, R. A.; JOHNSTON, P. G. **Oncology**. Oxford University Press,. Chapt. 22, p. 419, 2001

PATANAPHAN, V; SALAZAR, O.M.; RISCO R.. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. **South med J**, p. 81-1109, 1988



PERLMAN, J. A.; PARNES, H. L.; FORD, L. G. Projections of the longevity effects of tamoxifen (TAM)+progestin (T+P) versus hormone replacement therapy (HRT) in breast cancer survivors requiring hormonal symptom relief. **Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.**, v. 16, p. 131a, 1997. Abs.462.

PETO, R.; CLARKE, M.; COLLINS, R.; DAVIES, C.; GODWIN, J.; GRAY, R. Facts and figures from the meta-analyses in breast cancer. **Eur. J. Cancer**, v. 34, suppl. 5, p. S88, 1998. Abs 398.

POSNER, J.B. Neurologic complications of cancer. **Philadelphia: FA Davis**, 1995

PRITCHARD, K. I.; PATER, J.; PAUL, N.; PATERSON, A. H. G.; FINE, S. Thromboembolic complications related to chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada (NCI-C) randomized trial of tamoxifen versus tamoxifen plus chemotherapy in postmenopausal women with axillary node positive receptor positive breast cancer. **Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.**, v. 8, p. 25, 1989. Abs. 92.

PRITCHARD, K. I.; PATERSON, A. H. G.; PAUL, N. A.; ZEE, B.; FINE, S.; PATER, J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. **J. Clin. Oncol.**, v. 14, n. 10, p. 2731-2737, 1996.

QUIET C.A ; FERGUSON D.J.; WEICHSELBAUM R.R., HELLMAN S. Natural history of node-negative breast cancer. A study of 826 patients with long-term follow-up. **J. Clin Oncol** 1995; p. 13: 1145-51.

RADMACHER, M. D.; SIMON, R. Estimation of tamoxifen's efficacy for preventing the formation and growth of breast tumors. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 92, n. 1, p. 48-140, 2000.

RAGAZ, J.; COLDMAN, A. Survival impact of adjuvant tamoxifen on competing causes of mortality in breast cancer survivors with analysis of mortality from contralateral breast

cancer, cardiovascular events, endometrial cancer and thromboembolic episodes. **J. Clin. Oncol.**, 1998v. 16, (6), 2018-2024,.

REBBECK, TIMOTHY R.; FRIEBEL, TARA.; LYNCH, HENRY T., *et al.*. Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 6, p. 1055-1062, 2004.

RESLOVA, T.; RESL, M.; TOSNER, J.; FILIP, S. Endometrial changes in tamoxifen-treated patients. **Virchows Arch.**, v. 435, n. 3, p. 350, 1999. Abs. P-630.

RIES LAG, KOSARY CL; HANKEY BF, *et al.*, eds. **SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996**. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1999.

RIVKIN S.; GREEN S, METCH B, *et al.*. Adjuvant combination chemotherapy (CMFVP) vs. tamoxifen (TAM) vs. CMFVP + TAM for post menopausal women with ER+ operable breast cancer and positive axillary lympho nodes: Na Intergroup study. **Proc Am Soc Clin Oncol**, 1990, p.9-24.

ROBBINS, S.L.; KUMAR, V. **Basic pathology**. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, p. 657-670, 1987.

ROBERTSON, J. F. R.; WILLSHER, P. C.; CHEUNG, K. L.; BLAMEY, R. W. The clinical relevance of static disease (no change) category for 6 months on endocrine therapy in patients with breast cancer. **Eur. J. Cancer**, v. 33, n. 11, p. 1774-1779, 1997.

ROSE, P. G.; BRANDEWIE, E. V.; ABDUL-KARIM, F. W. Failure of megestrol acetate to reverse tamoxifen induced endometrial neoplasia: two case reports. **Int. J. Gynecol. Cancer**, v. 9, n. 5, p. 362-364, 1999.

RUTQVIST, L. E. Long-term toxicity of tamoxifen. **Recent Results Cancer Res.**, v. 127, p. 257-266, 1993.

RUTQVIST, L. E., JOHANSSON H, SIGNOM T, *et al.*. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. **J Natl Cancer Inst** 1995; 87:645-651.

RUTQVIST L.E., MATTSSON A. Study Group. Cardiac and Thromboembolic Morbidity Among Postmenopausal Women With Early-Stage Breast Cancer in a Randomized Trial of Adjuvant Tamoxifen. **J.Natl Cancer Inst.** 1993;85(17):1398-1406.

SAEZ, R. A.; McGUIRE, W.L.; CLARK, G.M. Prognostic factors in breast cancer. **Semin Surg Oncol**, 1989, 5: 102.

SANTEN, R. J.; MANNI, A.; HARVEY, H.; REDMOND, C. Endocrine treatment of breast cancer in women. **Endocr. Rev.**, v. 11, p. 221-265, 1990.

SANT, M; CAPOCACCIA R *et al.* and The Eurocare Working Group. Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. **Int J. Cancer**, 1998 p.77: 679-683.

SAPHNER, T.; TORMEY, D. C.; GRAY, R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 9, n. 2, p. 286-294, 1991.

\_\_\_\_\_. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. **J Clin Oncol**, p.14, 1996.

SASCO, A. J.; CHAPLAIN, G, SAEZ, S.; AMOROS, E. Case-control study of endometrial cancer following breast cancer: effect of tamoxifen and radiotherapeutic castration. **Epidemiology**, abst., 1996.

SCHLICH, B.; HEIDRICH, H.; KEUCH, R.; BLECKMANN, H. Fingerarterienverschluesse und thrombotische angiopathie der retina unter adjuvanter tamoxifen-therapie eines mammarkarzinoms. **Dtsch. Med. Wochensch.**, v. 122, n. 24, p. 783-786, 1997.

SHLEBAK, A. A.; SMITH, D. B. Incidence of objectively diagnosed thromboembolic disease in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and/ or hormonal therapy. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, v. 39, n. 5, p. 462-466, 1997.

SIDDIQUI, T.; WEINER, R.; MOREB, J.; MARSH, R. D. Cancer of the male breast with prolonged survival. **Cancer**, v. 62, n. 8, p. 1632-1636, 1988.

SILVA, ORLANDO E.; ZURRIDA, STEFANO. Breast Cancer – A Practical Guide. Elsevier Editora, Oxford, p. 15 – 253, 2000.

\_\_\_\_\_. Breast Cancer – A Practical Guide. Elsevier Editora, Oxford, p. 62 – 65, 2000.

SUH-BURGMANN, E. J.; GOODMAN, A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen. **Ann. Intern. Med.**, v. 131, n. 2, p. 127-135, 1999.

TAKAI, N.; FUKUDA, J.; YOSHIMATSU, J.; MIYAKAWA, I. Homologous carcinosarcoma of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy. **Int. J. Clin. Oncol.**, v. 5, p. 140-143, 2000.

TNM Classification of Malignant Tumors, 5th ed., Wiley, N. York, 1997.

TOBIAS, J. S. **Interactive oncology imagebank**. Oxford: Blackwell, 1 CD-ROM, 2002.

TREILLEUX, I.; MIGNOTTE, H.; CLEMENT-CHASSAGNE, C.; GUASTALLA, P.; BAILLY, C. Tamoxifen and malignant epithelial-nonepithelial tumours of the endometrium: report of six cases and review of the literature. **Eur. J. Surg. Oncol.**, v. 25, n. 5, p. 477-482, 1999.

VALAGUSSA, P.; BONADONNA, G.; VERONESI, U.; Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutivo patients. **Cancer**, 1978, 41: 1170-1178.

VERONESE, U; HORTOBAGYI, G; VREDENBURG *et al.*. **Breast Cancer: A Guide for Fellows**, p. 162:325, 1999.

VERONESE, U; LUINI, A.; COSTA, A.; ANDREOLI, C **Mastologia Oncológica**, 2002, MEDSI, .p.233-239

VIGNON, F.; BOUTON M.M.; ROCHEFORT H.. Antiestrogens inhibit the mitogenic effect of growth factors on breast cancer cells in the total absence of estrogens. **Biochem Biophys Res Commun**, p. 1502, 1987.

[www.astrazeneca.com.br/azws006/upload/home/bulas/nolvadex.doc](http://www.astrazeneca.com.br/azws006/upload/home/bulas/nolvadex.doc). Acesso em 14 Jan., 2005.

WEISS H.A.; DEVESSA S.S.; BRINTON, L.A..Laterality of breast cancer in the US **Cancer Causes Control**, 1996 , n. 7 p. 539-543.

WEITZ, I. C.; ISRAEL, V. K.; LIEBMAN, H. A. Tamoxifen associated venous thrombosis and activated protein C resistance due to factor V Leiden. **Cancer**, v. 79, n. 10, p. 2024-2027, 1997.

WILSON, C. B.; LAMBERT, H. E.; SCOTT, R. D. Subclavian and axillary vein thrombosis following radiotherapy for carcinoma of the breast. **Clin. Radiol.**, v. 38, n. 1, p. 95-96, 1987.

WHO: **International Classification of Diseases for Oncology**, 2<sup>nd</sup> Ed. Geneva, 1990

YAMAMOTTO K. R. Steroid receptor regulated transcription of specific genes and gene networks. **Annu Rev Genet**; 19:209, 1985.

ZARBO, G.; CARUSO, G.; ZAMMITTI, M.; CARUSO, S.; ZARBO, R. The effects of tamoxifen therapy on the endometrium. **Eur. J. Gynaecol Oncol.**, v. 21, n. 1, p. 86-88, 2000.

---

**ANEXOS**

## 12 ANEXOS

### 12.1 Anexo A: Ficha para coleta de dados

01 Nome: \_\_\_\_\_

02 N° prontuário: \_\_\_\_\_

03 Procedência: \_\_\_\_\_

**04 DATA DE NASCIMENTO:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

05 Data do diagnóstico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

06 Data do início do TAM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

07 Data do término do TAM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

08 Suspendeu TAM? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

09 Qual o motivo? \_\_\_\_\_

10 Última vez que foi atendida no ICC \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

11 Estádio Clínico \_\_\_\_\_ Estádio Patológico \_\_\_\_\_

12 Paciente está viva?

( ) 12.1-SIM

( ) 12.2-NÃO

13 Caso não esteja viva, qual a data do óbito? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

14 Qual a causa do óbito? \_\_\_\_\_

15 Fez radioterapia adjuvante?

( ) 15.1-SIM

( ) 15.2-NÃO

16 Localização (ões)?

( ) Plastrão. Quantidade de Gy recebida? \_\_\_\_\_

( ) Fossa supra clavicular. Quantidade de Gy recebida? \_\_\_\_\_

( ) Axila. Quantidade de Gy recebida? \_\_\_\_\_

( ) Mamária interna. Quantidade de Gy recebida? \_\_\_\_\_

17 Período? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ a \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

18 Fez quimioterapia?

18.1-SIM

18.2-NÃO

19 Período? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ a \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

20 Esquema?

20.1-CMF

20.2-Epi+CTX/CMF

20.3-FAC

20.4-FEC

20.5-AC

20.6-EC

20.7-Outro \_\_\_\_\_

21 Número de ciclos? \_\_\_\_\_

22 Qual a mama do tumor primário?

22.1-DIREITA

22.2-ESQUERDA

22.3-BILATERAL

22.4-SEM INFORMAÇÃO

23 Qual o quadrante?

23.1-QSD

23.2-QSE

23.3-QID

23.4-QIE

23.5 S/ESPECIFICAÇÃO

24 Qual o tipo de cirurgia?

24.1-MASTECTOMIA SIMPLES

24.2-MASTECTOMIA RADICAL

24.3-MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA

24.4-QUADRANTECTOMIA

24.5-OUTRO \_\_\_\_\_



25 Qual o tipo histológico?

- A. Ductais não infiltrativos: ( ) A25.1-intraductal ( ) A25.2-papilar intraductal  
B. Ductais infiltrativos: ( ) B25.1-comum ( ) B25.2-medular  
C. Coloidal ou mucinoso: ( ) C25.1-moléstia de Paget( ) C25.2-tubular  
D. Lobulares: ( ) D25.1-lobulares não infiltrativos ( ) D25.2-lobulares infiltrativos  
E. Outros: \_\_\_\_\_(especificar)

26 Gradação

- ( ) 26.1-Grau 1 - bem diferenciado  
( ) 26.2-Grau 2 - moderadamente diferenciado  
( ) 26.3-Grau 3 - pouco diferenciado  
( ) 26.4-Desconhecido

27 Receptor de estrógeno?

- ( ) 27.1-POSITIVO. Qual a concentração? \_\_\_\_\_  
( ) 27.2-NEGATIVO  
( ) 27.3-DESCONHECIDO

28 Receptor de progesterona?

- ( ) 28.1-POSITIVO. Qual a concentração? \_\_\_\_\_  
( ) 28.2-NEGATIVO  
( ) 28.3-DESCONHECIDO

29 Histerectomizada?

- ( ) 29.1-SIM. Motivo? \_\_\_\_\_  
( ) 29.2-NÃO

30 Teve câncer de endométrio?

- ( ) 30.1-SIM. Em que data? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
( ) 30.2-NÃO

31 Teve tumor de fígado?

- ( ) 31.1-SIM  
( ) 31.2-NÃO

32 Quantos linfonodos examinados? \_\_\_\_\_

33 Quantos com metástase? \_\_\_\_\_

34 Ooforectomizada?

- ( ) 34.1-SIM Qual a data? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/  
( ) 34.2-NÃO

## 12.2 Anexo B: Mala direta

### **INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ**

RUA PAPI JUNIOR, 1222 - BAIRRO RODOLFO TEÓFILO

CEP 60430-230 - FORTALEZA - CEARÁ - Fone: 281.2800

Fortaleza, 02 de janeiro de 2002

Prezado(a) Senhor(a): «Nome»

O Instituto do Câncer do Ceará, por conta de trabalho que vem desenvolvendo, relativo ao acompanhamento de pacientes tratados nesta instituição, necessita manter contato com sua pessoa, ou com algum familiar, para obter esclarecimentos sobre o seu atual estado de saúde.

Em razão do fato, solicito, entrar em entendimento com as funcionárias Daniella Távora ou Regina Cláudia Damasceno, com a rapidez que for possível, através do telefone 288.4458, para fornecimento de informações de interesse do ICC e também do seu próprio, face ao tratamento que realizou nesta entidade.

No aguardo de suas providências, com a maior brevidade, apresento-lhe, ao ensejo,

Cordiais Saudações

Dr. Victor Hugo Medeiros Alencar

Chefe do Serviço de Oncologia Clínica

### **DESTINATÁRIO**

Nome: «Nome»

Endereço: «Endereço 1»

Bairro: «Bairro»

Cidade:«Cidade»      Estado:«Estado»

Cep: «CEP»

## 12.3 Anexo C: Classificação TNM – atualização 1997

### SISTEMA TNM

#### TUMORES DE MAMA

A classificação TNM dos tumores de mama aplica-se somente aos carcinomas e não leva em consideração o sítio de origem (embora este deva constar dos registros). O diagnóstico deve estar fundamentado em dados histológicos.

No caso de haver tumores múltiplos simultaneamente em uma mama, o tumor com maior T é o que deve ser usado para classificação. Os tumores simultâneos bilaterais de mama devem ser classificados independentemente, de modo a permitir a divisão dos casos por tipo histológico.

#### **T Tumor primário**

**TX** Tumor primário não pode ser avaliado

**TO** Nenhuma evidência de tumor primário

**Tis** Carcinoma "*in situ*"<sup>(\*)</sup>

**T1-4** Graus crescentes de aumento no tamanho e extensão do tumor

(\*) carcinoma intraductal ou carcinoma lobular *in situ*, ou doença de Paget do mamilo sem tumoração

#### **N Linfonodos Regionais**

**NX** Linfonodos regionais não podem ser avaliados

**NO** Nenhuma evidência de alteração em linfonodos regionais

**N1-3** Graus crescentes de comprometimento dos linfonodos regionais

#### **M Metástases à distância**

**MX** Presença de metástase à distância não pode ser avaliada

**MO** Nenhuma evidência de metástase

**M1, pM1\*** Metástase à distância

\* A letra p indica anátomo patológica. As categorias M e pM podem ser categorizadas de acordo com sua localização, usando as seguintes abreviaturas: ADR (adrenais), CER (cerebral), HEP (hepática), LN (linfática), MOS (medula óssea), OSS (óssea), PEL (pele), PER (peritônio), PLE (pleural), PUL (pulmonar), ou out (outras).

## **T Tumor primário**

**TX** Tumor primário não pode ser avaliado

**TO** Nenhuma evidência de tumor primário

**Tis** Carcinoma "*in situ*"(\*)

**T1** Tumor de até 2cm na sua maior dimensão

**T1 mic** Microinvasão de até 0,1cm em sua maior dimensão

**T1a** Maior que 0,1 até 0,5cm em sua maior dimensão

**T1b** Maior que 0,5 até 1cm em sua maior dimensão

**T1c** Maior que 1 até 2cm em sua maior dimensão

**T2** Tumor maior que 2 até 5cm em sua maior dimensão

**T3** Tumor maior que 5cm em sua maior dimensão

**T4** Tumor de qualquer tamanho que se estende à parede torácica ou à pele.

**T4a** Extensão para a parede torácica\*

**T4b** Edema ou ulceração da pele da mama, ou nódulos-satélite cutâneos restritos à mesma mama

**T4c** Ambos acima (T4a + T4b)

**T4d** Carcinoma inflamatório

\* A "parede torácica" compreende costelas, músculos intercostais e músculo serratus anterior, mas não músculo peitoral.

## **N Linfonodos Regionais**

**NX** Linfonodos regionais não podem ser avaliados (p.ex. Previamente removidos).

**NO** Nenhuma evidência de metástase em linfonodos

**N1** Metástase em linfonodo(s) axilar(es) ipsilateral(is) flutuantes

**N2** Metástase em linfonodo(s) axilar(es) ipsilateral(is) fixos entre si ou em outras estruturas

**N3** Metástase em linfonodo(s) mamários ipsilateral(is)

## **M Metástases à distância**

**MX** Metástase à distância não pode ser avaliada

**MO** Ausência de metástase à distância

**M1, pM1\*** Metástases à distância

## **Classificação Patológica pTNM**

### **pT - Tumor Primário**

A classificação patológica requer o exame do carcinoma primário, sem que este tenha ultrapassado, ao exame macroscópico, as margens da ressecção. No entanto, pode-se classificar como pT os casos em que há tumor em nível microscópico junto a sua margem.

Observação: Para o uso da classificação pT importa o tamanho do tumor que é uma medida de seu componente invasivo. Assim, se o tumor *in situ* é grande (maior que 4cm) e ocorre um pequeno componente invasivo (0,5cm), codifica-se o tumor como pT1a.

### **PN - Linfonodos Regionais**

A classificação patológica requer a ressecção e o exame de linfonodos axilares inferiores (nível I). esta ressecção deve, em geral, incluir pelo menos 6 linfonodos.

**pNX** Linfonodos regionais não podem ser avaliados

**pN0** Nenhuma evidência de metástase em linfonodos

**pN1** Metástase em linfonodo(s) axilar(es) ipsilateral(is) flutuante(s)

pN1a Apenas micrometástases (máximo de 0,2cm)

pN1b Metástase em linfonodo(s), superior a 0,2cm)

pN1bi Metástase em 1 a 3 linfonodos, todos de 0,2-2cm na maior dimensão

pN1bii Metástase em 4 ou mais linfonodos, todos de 0,2-2cm na maior dimensão

pN1biii Extensão tumoral além da cápsula de linfonodo com metástase menor do que 2cm em sua maior dimensão

pN1biv Metástase em linfonodo com 2cm ou mais em sua maior dimensão

**pN2** Metástase em linfonodo(s) axilar(es) ipsilateral(is) fixos entre si ou em outras estruturas **pN3** Metástases em linfonodo(s) mamário(s) internos(s) ipsilateral(is)

As categorias **pM** correspondem às categorias **M**

**pM** Metástases à distância

---

G – Classificação histopatológica

A incidência de carcinomas de mama é discretamente maior na esquerda do que na direita. Em 4 a 10% das pacientes, a neoplasia atinge ambas as mamas. As regiões mais atingidas são o quadrante superior externo (50%) e a porção central (20%). As demais (quadrantes inferior externo e inferior interno) respondem por 10% cada.

No epitélio dos ductos originam-se 90% dos tumores; no epitélio tubular ocorrem os 10% restantes. Os carcinomas podem ser classificados como segue:

- I. Ductais não infiltrativos
  - a) intraductal
  - b) papilar intraductal
- II. Ductais infiltrativos
  - a) comum
  - b) medular
  - c) coloidal ou mucinoso
  - d) moléstia de Paget
  - e) tubular
- III. Lobulares
  - a) lobulares não infiltrativos
  - b) lobulares infiltrativos

Os tumores da mama podem apresentar receptores para estrógenos, progesterona, ou ambos. Nestes casos, cabe o uso de antagonistas hormonais.

A ocorrência de tumores de mama em homens é rara e sempre com prognóstico mais reservado. Sua frequência em relação às mulheres é de 1:125.

A classificação dos adenocarcinomas mamários baseada em sua diferenciação histológica é a seguinte:

**GX** O grau de diferenciação não pode ser avaliado

---

**G1** Bem diferenciado

---

G2 Moderadamente diferenciado

G3 Pouco diferenciado

G4 Indiferenciado

### Classificação R

A ausência ou presença de material tumoral residual após o tratamento pode ser descrito pelo símbolo R.

As definições com base neste parâmetro são as seguintes:

RX A presença de tumor residual não pode ser avaliada

R0 Ausência de tumor residual

R1 Tumor residual microscópico

R2 Tumor residual macroscópico

### Agrupamento de estadiamento

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	Ti*	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Estadio IIIB	T4	qualquer N	M0
	qualquer T	N3	M0
Estadio IV	qualquer T	qualquer N	M1

### 12,4 Anexo D: detalhamento de tabelas

**Tabela D1:** Distribuição das pacientes de acordo com a idade média da menopausa.

Idade no diagnóstico	Nº. de pacientes	%
≤ 50 anos	313	42,2
> 50 anos	429	57,8
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>

**Tabela D2:** Distribuição das pacientes segundo estadiamento clínico

Estadiamento clínico	No de pacientes	%	% válido
I	55	7,4	10,8
II	263	35,4	51,7
III A - III B	191	25,7	37,5
Total	509	68,6	100
Sem informação	233	31,4	
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>	

**Tabela D3:** Distribuição segundo estadiamento patológico

Estadiamento patológico	Frequência	%	% válido
I	29	3,9	18,1
II	104	14	65
III A - III B	27	3,6	16,9
Total	160	21,6	100
Sem informação	582	78,4	
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>	

**Tabela D4:** Distribuição das pacientes segundo o aparecimento de metástases

	Frequência	%	% válido
Não	559	75,3	75,3
Sim	183	24,7	24,7
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>	<b>100</b>



**TABELA D5:** Distribuição das pacientes que interromperam o tratamento com tamoxifeno de acordo com os motivos

<b>Devido recidiva</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	240	86,3
Sim	38	13,7
<b>Total</b>	<b>278</b>	<b>100</b>
<b>Devido metástase e recidiva</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	84	30,2
Sim	194	69,8
<b>Total</b>	<b>278</b>	<b>100</b>
<b>Devido RE negativo</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	258	92,8
Sim	20	7,2
<b>Total</b>	<b>278</b>	<b>100</b>
<b>Devido EC I</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	263	94,6
Sim	15	5,4
<b>Total</b>	<b>278</b>	<b>100</b>
<b>Devido morte</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	264	95
Sim	14	5
<b>Total</b>	<b>278</b>	<b>100</b>
<b>Fenômenos tromboembólicos</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	267	96
Sim	11	4
<b>Total</b>	<b>278</b>	<b>100</b>

**Tabela D6:** Distribuição das pacientes que apresentaram metástase óssea isolada ou associada a outro sítio

<b>Metástase óssea</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	91	49,7
Sim	92	50,3
<b>Total</b>	<b>183</b>	<b>100</b>

**Tabela D7:** Distribuição das pacientes que apresentaram metástase pulmonar isolada ou associada a outro sítio

<b>Metástase pulmonar</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	115	62,8
Sim	68	37,2
<b>Total</b>	<b>183</b>	<b>100</b>

**Tabela D8:** Distribuição das pacientes que apresentaram metástase hepática isolada ou associada a outro sítio

<b>Metástase hepática</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	140	76,5
Sim	43	23,5
<b>Total</b>	<b>183</b>	<b>100</b>

**Tabela D9:** Distribuição das pacientes que apresentaram metástase cerebral isolada ou associada a outro sítio

<b>Metástase cerebral</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	164	89,6
Sim	19	10,4
<b>Total</b>	<b>183</b>	<b>100</b>

**Tabela D10:** Distribuição das pacientes que apresentaram outros sítios de metástase isolados ou associados

<b>Outras metástases</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	168	91,8
Sim	15	8,2
<b>Total</b>	<b>183</b>	<b>100</b>

**Tabela D11:** Classificação histológica dos carcinomas de mama segundo a WHO

<b>Carcinomas não infiltrantes</b>
Carcinoma intraductal
Associado à doença de Paget
Carcinoma lobular in situ
<b>Carcinomas infiltrantes</b>
Carcinoma ductal infiltrante
Associado a doença de Paget
Carcinoma ductal infiltrante com prevalência do componente intraductal
Carcinoma lobular infiltrante
Carcinoma medular
Carcinoma mucinoso
Carcinoma papilar infiltrante
Carcinoma tubular
Carcinoma adenóide-cístico
Carcinoma secretor (juvenil)
Carcinoma apócrino
Carcinoma metaplásico

---

Fonte: WHO, 1990

**Tabela D12:** Valor preditivo da expressão dos receptores à endocrinoterapia

ER (nível em fmol/mg de proteína citosólica)	Resposta objetiva (%)
< 10	15
20-100	45
101-200	64
>200	80

Fonte: VERONESI, 2002

**Tabela D13:** Distribuição segundo quantidade de sítios anatômicos irradiados

Nº locais anatômicos irradiados.	No de pacientes	%	% válido
1	226	30,5	45
2	42	5,7	8,4
3	115	15,5	22,9
4	119	16	23,7
<b>Total</b>	<b>502</b>	<b>67,7</b>	<b>100</b>
Sem informação	30	4	
Não fez radioterapia	210	28,3	
<b>Total</b>	<b>240</b>	<b>32,3</b>	
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>	

**Tabela D14:** Distribuição de acordo com o sítio irradiado

<b>Local irradiado</b>	<b>Frequência</b>	<b>% válido</b>
Plastrão	217	43,2
Plastrão e FSC	25	5
Axila	2	0,4
Plastrão e axila	3	0,6
FSC e axila	2	0,4
Plastrão, FSC e axila	32	6,4
Mamária interna	7	1,4
Plastrão e mamária interna	10	2
Plastrão, FSC e mamária interna	83	16,5
Mamária interna e axila	2	0,4
Plastrão, FSC, mamária interna e axila	119	23,7
<b>Total</b>	<b>502</b>	<b>100</b>

FSC=Fossa supra Clavicular

**Tabela D15:** Distribuição segundo quantidade de irradiação recebida no plastrão em Grays (Gy)

<b>Quantidade (cGy)</b>	<b>Frequência</b>	<b>% válido</b>
≤ 2500	2	0,4
4000-4800	4	0,8
5000	479	98,4
6000-8000	2	0,4
<b>Total</b>	<b>487</b>	<b>100</b>

**Tabela D16:** Distribuição segundo irradiação na fossa supra clavicular (FSC)

<b>Irradiou FSC</b>	<b>Frequência</b>	<b>% Válida</b>
Não	241	48
Sim	261	52
<b>Total</b>	<b>502</b>	<b>100</b>

**Tabela D17:** Distribuição segundo quantidade de irradiação recebida na FSC em Grays (Gy)

<b>Quantidade (Gy)</b>	<b>Frequência</b>	<b>% Válida</b>
4000	2	0,8
5000	259	99,2
<b>Total</b>	<b>261</b>	<b>100</b>

**Tabela D18:** Distribuição segundo irradiação recebida em axila

<b>Irradiou axila</b>	<b>Frequência</b>	<b>% Válida</b>
Não	342	68,1
Sim	160	31,9
<b>Total</b>	<b>502</b>	<b>100</b>

**Tabela D19:** Distribuição segundo quantidade de irradiação recebida na axila em Grays (Gy)

<b>Quantidade (Gy)</b>	<b>Frequência</b>	<b>% válido</b>
1030-1300	4	2,4
1450-2300	3	1,8
4000	1	0,6
5000	152	95
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>100</b>

**Tabela D20:** Distribuição segundo irradiação recebida em mamária interna

<b>Irradiou mamária interna</b>	<b>Frequência</b>	<b>% válido</b>
Não	281	56
Sim	221	44
<b>Total</b>	<b>502</b>	<b>100</b>

**Tabela D21:** Distribuição segundo quantidade de irradiação recebida na mamária interna em Grays (Gy)

<b>Quantidade (Gy)</b>	<b>Frequência</b>	<b>% válido</b>
3000	1	0,5
4000	199	90
4500	4	1,8
5000	17	7,7
<b>Total</b>	<b>221</b>	<b>100</b>

**Tabela D22:** Efeitos da poliquimioterapia em pacientes com câncer de mama operável na revisão do EBCTCG

<b>Regime</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>Redução de recidivas(%)</b>	<b>Redução de morte (%)</b>
Todos os regimes de poliquimioterapia	18.788	23,5	15,3
CTX, MTX e 5-FU	8.150	24	14
CTX, MTX, 5-FU e outras drogas citotóxicas	3.218	20	15
Outros esquemas de poliquimioterapia	7.420	25	17

Fonte: Adaptado do EBCTCG, 1998 (CTX: ciclofosfamida; MTX: metotrexate; 5-FU: fluorouracil)

**Tabela D23:**Distribuição segundo realização de quimioterapia (QT)

<b>Realizaram QT</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>%</b>
Sim	458	61,7
Não	284	38,3
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>

**Tabela D24:** Distribuição segundo momento de realização da quimioterapia (QT)

<b>Momento de realização da QT</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>%</b>	<b>% válido</b>
Antes da cirurgia	35	4,7	8,5
Depois da cirurgia	290	39,1	70,4
Antes e depois da cirurgia	87	11,7	21,1
<b>Total com momento de QT conhecido</b>	<b>412</b>	<b>55,5</b>	<b>100</b>
Sem informação	46	6,2	
Não fez QT	284	38,3	
<b>Total que não fez QT ou não se conhece</b>	<b>330</b>	<b>44,5</b>	
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>	

**Tabela D25:** Distribuição quanto ao quadrante superior interno (QSI)

<b>QSI</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	185	84,2
Sim	145	43,9
<b>Total</b>	<b>330</b>	<b>100</b>

**Tabela D26:** Distribuição quanto ao quadrante superior externo (QSE)

<b>QSE</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	158	47,9
Sim	172	52,1
<b>Total</b>	<b>330</b>	<b>100</b>

**Tabela D27:** Distribuição quanto ao quadrante inferior interno (QII)

<b>QII</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	276	84,2
Sim	54	16,4
<b>Total</b>	<b>330</b>	<b>100</b>



**Tabela D28:** Distribuição quanto ao quadrante inferior externo (QIE)

<b>QIE</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>% válido</b>
Não	278	84,2
Sim	52	15,8
<b>Total</b>	<b>330</b>	<b>100</b>

**Tabela D29:** Distribuição de acordo com outros tipo histológicos

<b>Outros tipos histológicos</b>	<b>N de pacientes</b>	<b>%</b>
1.2	23	3,1
1.2.3	3	0,4
1.2.9	1	0,1
1.3	3	0,4
1.4	4	0,5
1.4.5	1	0,1
1.5	1	0,1
1.6	14	1,9
1.7	3	0,4
1.8	7	0,9
1.9	2	0,3
3.4	1	0,1
Especial paget	1	0,1
Adenocarcinoma	1	0,1
Adenóide cístico da mama	1	0,1
Carcinoma inflamatório	5	0,7
Carcinoma metaplásico	2	0,3
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>9,8</b>

**Tabela D30:** Distribuição da relação percentual entre linfonodos (LN) com metástases e linfonodos examinados

<b>% de LN com metástase</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>%</b>	<b>% válido</b>
0%	284	38,3	49,3
1% ≤ 25%	121	16,3	21
25% ≤ 50%	65	8,8	11,3
50% ≤ 75%	46	6,2	8
75% ≤ 100%	35	4,7	6,1
100%	25	3,4	4,3
<b>Total</b>	<b>576</b>	<b>77,6</b>	<b>100</b>
Sem linfonodos	7	0,9	
Sem informação	159	21,4	
<b>Total</b>	<b>166</b>	<b>22,4</b>	
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>	

**Tabela D31:** Distribuição de acordo com a localização segundo o quadrante

<b>Quadrante</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>%</b>	<b>% válido</b>
Superior interno	91	12,3	27,6
Superior externo	113	15,2	34,2
Superior interno e externo	43	5,8	13
Superior e inferior internos	6	0,8	1,8
Superior e inferior externos	11	1,5	3,3
Inferior interno	25	3,4	7,6
Inferior externo	18	2,4	5,5
Inferior interno e externo	18	2,4	5,5
Todos	5	0,7	1,5
<b>Total</b>	<b>330</b>	<b>44,5</b>	<b>100</b>
Sem especificação	412	55,5	
<b>Total</b>	<b>742</b>	<b>100</b>	

**Tabela D32:** Sobrevida média em anos de acompanhamento, de acordo com o estadiamento clínico, com respectivos desvio padrão e intervalo de confiança

EC	Sobrevida média	DP	IC
I	11,961	0,489	11,003 - 12,919
II	8,027	0,161	7,712 - 8,342
IIIA e IIIB	6,667	0,212	6,251 - 7,083

**Tabela D33:** Sobrevida média, em anos, de acompanhamento, de acordo com o estadiamento patológico

EP	Sobrevida média	DP	IC
I			
II	7,482	0,283	6,928 - 8,036
IIIA e IIIB	7,005	0,662	5,706 - 8,303

**Tabela D34:** Sobrevida média, em anos, a partir do diagnóstico de metástases e/ou recidivas, de acordo com o Estadiamento Clínico (EC)

EC	Sobrevida média	DP	IC
I	3,65	0,68	2,32 - 4,98
II	3,41	0,21	2,99 - 3,83
IIIA e IIIB	2,92	0,17	2,59 - 3,25

**Tabela D35:** Sobrevida média, em anos, a partir do diagnóstico de metástases e/ou recidivas, de acordo com o Estadiamento Patológico (EP)

EP	Sobrevida média	DP	IC
I	2,72	0,32	2,09 - 3,34
II	3,16	0,32	2,53 - 3,79
IIIA e IIIB	2,88	0,33	2,24 - 3,52

**Tabela D36:** Resumo da evolução para o óbito, em anos, de acordo com a idade ao diagnóstico, tempo de início do tamoxifeno (TAM) após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do tratamento e tempo de acompanhamento, mostrando a média, desvio padrão e mediana.

Óbito		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento com TAM	Tempo de aparecimento da metástase após início de TAM	Tempo de acompanhamento
Não	Nº	278	278	278	27	278
	Média DP	55,16±12,88	0,50±0,67	4,59±1,23	3,67±1,24	6,11±1,44
	Mediana	54,37	0,25	4,97	3,89	5,86
Sim		128	128	128	77	128
	Média DP	55,29±13,48	0,44±0,70	2,17±1,43	2,32±1,44	3,14±1,77
	Mediana	55,30	0,20	1,67	2,00	2,78
S/ informação		336	336	336	79	336
	Média DP	55,03±13,36	0,38±0,72	3,07±1,77	2,47±1,47	3,92±1,90
	Mediana	53,85	0,17	3,05	2,48	4,00
Total	Nº	742	742	742	183	742
	Média DP	55,13±13,19	0,43±0,70	3,48±1,78	2,59±1,49	4,60±2,09
	Mediana	54,37	0,21	4,01	2,56	5,10

Não foram encontradas diferenças significantes nas médias de idade ao diagnóstico e do tempo de início do tratamento após o diagnóstico, quando se comparou o grupo que suspendeu o tratamento com o grupo que não suspendeu antes dos cinco anos. Como já era esperado, o tempo de tratamento dos dois grupos foi diferente, 2,21 anos para as que suspenderam e 5,1 para as que não suspenderam pelos mesmos motivos da análise com relação ao óbito. O tempo de aparecimento de metástase após o início do tratamento foi, em média, 2,21 anos para as que suspenderam, haja vista ter sido esse o principal motivo para suspensão e de 5,37 para as que não suspenderam. O tempo de seguimento dos dois grupos foi idêntico ao da análise com relação ao óbito.

**Tabela D37:** Resumo da evolução para suspensão do tratamento, em anos, de acordo com a idade ao diagnóstico, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de tratamento, intervalo entre início do TAM e aparecimento de metástase e tempo de acompanhamento, mostrando a média, desvio padrão e mediana.

Suspendeu TAM		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
	<b>Nº</b>	<b>415</b>	<b>415</b>	<b>415</b>	<b>172</b>	<b>415</b>
<b>Sim</b>	Média DP	54,23±13,55	0,47±0,75	2,21±1,34	2,41±1,34	3,41±1,89
	Mediana	53,01	0,22	2,21	2,37	3,13
	<b>Nº</b>	<b>327</b>	<b>327</b>	<b>327</b>	<b>11</b>	<b>327</b>
<b>Não</b>	Média DP	56,27±12,63	0,39±0,63	5,10±0,53	5,37±0,68	6,12±1,14
	Mediana	56,30	0,19	5,01	5,17	5,79

**Tabela D38:** Resumo, em anos, da relação da ausência da informação do motivo da suspensão do TAM e idade ao diagnóstico, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de tratamento, intervalo entre início do TAM e aparecimento de metástase e tempo de acompanhamento, mostrando a média, desvio padrão e mediana.

Motivo da suspensão TAM desconhecido		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Intervalo entre início do TAM e aparecimento de metástase	tempo de acompanhamento
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>278</b>	<b>278</b>	<b>278</b>	<b>172</b>	<b>278</b>
	Média DP	52,31±13,03	0,46±0,72	2,28±1,36	2,41±1,34	3,71±1,93
	Mediana	49,97	0,22	2,22	2,37	3,41
<b>Sim</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>137</b>	<b>137</b>	<b>137</b>		<b>137</b>
	Média DP	58,11±13,79	0,50±0,81	2,08±1,28		2,80±1,65
	Mediana	58,35	0,21	2,20		2,66

A idade média, ao diagnóstico, das pacientes que suspenderam o tratamento por um motivo conhecido foi de 52,31 anos e das que suspenderam por motivo não sabido foi de 58,11 anos. Não foi verificada diferença significativa entre esses dois grupos no que diz respeito ao tempo de início e o de tratamento. O intervalo entre o início do tamoxifeno e o aparecimento de metástase no grupo de 172 pacientes com

motivo de suspensão conhecido foi de 2,41 anos, com um tempo médio de acompanhamento maior no grupo com motivo de suspensão conhecido (3,71 anos), quando comparado com o grupo cujo motivo não se conhecia (2,8 anos).

**Tabela D39:** Resumo, em anos, da relação entre a suspensão do TAM em virtude de CA de endométrio e idade ao diagnóstico, tempo de início do tamoxifeno (TAM) após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do TAM, tempo de acompanhamento, mostrando a média, desvio padrão e mediana.

Suspensão do tratamento TAM por CA do endométrio		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>276</b>	<b>276</b>	<b>276</b>	<b>170</b>	<b>276</b>
	Média DP	52,25±13,06	0,46±0,72	2,29±1,36	2,42±1,34	3,73±1,93
	Mediana	49,78	0,22	2,26	2,40	3,42
<b>Sim</b>	<b>Nº</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
	Média DP	60,57±6,06	0,29±0,41	1,18±0,04	1,21±0,85	2,08±0,39
	Mediana	60,57	0,29	1,18	1,21	2,08

A mediana de idade das duas pacientes que suspenderam o tratamento em virtude de câncer de endométrio foi de 60,57 anos, comparado com a das que suspenderam por outros motivos que foi de 52,25. Não se observou diferença importante nos dois grupos quanto ao tempo de início do medicamento após o diagnóstico. O grupo que suspendeu por câncer de endométrio usou o tamoxifeno, em média, por 1,18 anos, enquanto o grupo que suspendeu por outros motivos usou por 2,29 anos. O tempo médio de acompanhamento das pacientes que suspenderam o tratamento por outros motivos foi maior (3,73 anos) do que o das que tiveram câncer de endométrio (2,08).

**Tabela D40:** Resumo, em anos, da relação entre a suspensão do TAM devido a metástase ou recidiva local e a idade ao diagnóstico, tempo de início do tamoxifeno (TAM) após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do TAM, tempo de acompanhamento, mostrando média, desvio padrão e mediana.

Suspensão do TAM por Metástase		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>124</b>	<b>124</b>	<b>124</b>	<b>18</b>	<b>124</b>
	Média DP	53,85±14,14	0,35±0,47	2,16±1,43	2,92±1,84	3,49±1,98
	Mediana	51,14	0,19	2,06	2,12	3,24
<b>Sim</b>	<b>Nº</b>	<b>154</b>	<b>154</b>	<b>154</b>	<b>154</b>	<b>154</b>
	Média DP	51,07±11,97	0,55±0,86	2,38±1,29	2,35±1,27	3,90±1,88
	Mediana	48,22	0,25	2,53	2,45	3,60
Suspensão do TAM devido recidiva		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>240</b>	<b>240</b>	<b>240</b>	<b>164</b>	<b>240</b>
	Média DP	51,73±12,72	0,46±0,74	2,35±1,36	2,35±1,29	3,73±1,93
	Mediana	48,88	0,21	2,53	2,34	3,44
<b>Sim</b>	<b>Nº</b>	<b>38</b>	<b>38</b>	<b>38</b>	<b>8</b>	<b>38</b>
	Média DP	56,01±14,52	0,46±0,57	1,84±1,31	3,57±1,97	3,58±1,98
	Mediana	52,35	0,30	1,57	2,93	2,83

No grupo que suspendeu o tamoxifeno em decorrência do surgimento de metástase (154 pacientes), quando comparado com o grupo que suspendeu por outros motivos (124 pacientes) não se observou diferença nas médias de idade ao diagnóstico, no tempo de início do tratamento, no tempo de aparecimento da metástase após início do tamoxifeno, bem como no tempo de acompanhamento.

Não se observou também diferença relevante entre o grupo de pacientes que apresentou recidiva local (38 pacientes) e o grupo que não apresentou (240 pacientes), no que diz respeito à média de idade ao diagnóstico, tempo de acompanhamento e tempo de início do tamoxifeno após o diagnóstico.

As pacientes que não recidivaram foram tratadas com tamoxifeno por 2,3cinco anos e as que apresentaram por 1,84. O surgimento de metástase foi, em média, 3,57 anos após o início do TAM no grupo que apresentou recidiva e 2,3cinco anos no grupo que não apresentou recidiva.

**Tabela D41:** Resumo, em anos, da relação entre a suspensão do TAM por metástase/recidiva, ou RE negativo, ou EC I, em relação à idade ao diagnóstico, tempo de início do tamoxifeno (TAM) após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do TAM, tempo de acompanhamento, mostrando média, desvio padrão e mediana.

<b>Suspensão do TAM por metástase/recidiva</b>		<b>Idade ao diagnóstico</b>	<b>Tempo de início do TAM após diagnóstico</b>	<b>Tempo de tratamento</b>	<b>Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM</b>	<b>Tempo de acompanhamento</b>
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>84</b>	<b>84</b>	<b>84</b>	<b>8</b>	<b>84</b>
	Média DP	52,71±14,05	0,30±0,41	2,34±1,47	2,69±1,69	3,48±2,01
	Mediana	50,14	0,16	2,61	1,97	3,35
<b>Sim</b>	<b>Nº</b>	<b>194</b>	<b>194</b>	<b>194</b>	<b>164</b>	<b>194</b>
	Média DP	52,14±12,60	0,53±0,81	2,26±1,31	2,39±1,33	3,82±1,90
	Mediana	49,89	0,26	2,12	2,40	3,48
<b>Suspensão do TAM por RE negativo</b>		<b>Idade ao diagnóstico</b>	<b>Tempo de início do TAM após diagnóstico</b>	<b>Tempo de tratamento com TAM</b>	<b>Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM</b>	<b>Tempo de acompanhamento</b>
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>258</b>	<b>258</b>	<b>258</b>	<b>172</b>	<b>258</b>
	Média DP	53,11±13,01	0,46±0,74	2,24±1,35	2,41±1,34	3,66±1,94
	Mediana	51,35	0,22	2,15	2,37	3,37
<b>Sim</b>	<b>Nº</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
	Média DP	42,03±8,20	0,38±0,40	2,79±1,40		4,34±1,78
	Mediana	42,11	0,20	2,85		5,07
<b>Suspensão do TAM por EC I</b>		<b>Idade ao diagnóstico</b>	<b>Tempo de início do TAM após diagnóstico</b>	<b>Tempo de tratamento com TAM</b>	<b>Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM</b>	<b>Tempo de acompanhamento</b>
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>263</b>	<b>263</b>	<b>263</b>	<b>172</b>	<b>263</b>
	Média DP	52,38±13,11	0,47±0,74	2,21±1,36	2,41±1,34	3,68±1,95
	Mediana	49,70	0,22	2,10	2,37	3,41
<b>Sim</b>	<b>Nº</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>		<b>15</b>
	Média DP	51,15±11,91	0,22±0,19	3,46±0,71		4,29±1,43
	Mediana	51,23	0,19	3,35		3,89



Não foram observadas diferenças importantes entre o grupo que apresentou metástase e recidiva, com o grupo que não apresentou, no que diz respeito às médias das idades ao diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de aparecimento da metástase e tempo de acompanhamento.

As pacientes que suspenderam o tratamento pelo fato de serem RE negativo (20 pacientes) apresentaram uma média de idade menor (42,03 anos) que o grupo que não suspendeu (258 pacientes). As médias do tempo de início do TAM após o diagnóstico e do tempo de tratamento foram semelhantes. O tempo de acompanhamento das pacientes que suspendeu por serem RE negativo foi de 4,34 anos, comparado com o grupo que não suspendeu, que foi de 3,66. O grupo que suspendeu (20 pacientes) não apresentou metástase, quando comparado com o grupo que não suspendeu (258 pacientes), onde 172 pacientes apresentaram metástase, em média, 2,41 meses após o início do tratamento.

**Tabela D42:** Resumo, em anos, da relação entre a suspensão do TAM por morte, ou fenômenos tromboembólicos, ou por espessamento de endométrio, em relação à idade ao diagnóstico, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do TAM, tempo de acompanhamento, mostrando média, desvio padrão e mediana.

Suspensão do tratamento TAM por morte		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
<b>Não</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>264</b>	<b>264</b>	<b>264</b>	<b>170</b>	<b>264</b>
	Média DP	51,80±12,67	0,47±0,73	2,31±1,35	2,41±1,35	3,80±1,92
	Mediana	49,28	0,22	2,33	2,37	3,45
<b>Sim</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>14</b>
	Média DP	61,89±16,34	0,27±0,50	1,83±1,58	2,56±1,75	2,13±1,54
	Mediana	66,85	0,12	1,06	2,56	1,58
Suspensão do TAM por fenômenos tromboembólicos		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>267</b>	<b>267</b>	<b>267</b>	<b>169</b>	<b>267</b>
	Média DP	51,99±13,06	0,47±0,73	2,32±1,35	2,40±1,35	3,77±1,92
	Mediana	49,28	0,23	2,38	2,39	3,45
<b>Sim</b>	<b>Nº</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>11</b>
	Média DP	60,12±9,88	0,11±0,25	1,46±1,26	2,63±1,50	2,33±1,75
	Mediana	59,10	0,04	0,74	2,30	2,30
Suspensão do TAM por espessamento do endométrio		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
<b>Não</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>274</b>	<b>274</b>	<b>274</b>	<b>172</b>	<b>274</b>
	Média DP	52,41±13,09	0,46±0,72	2,29±1,36	2,41±1,34	3,71±1,93
	Mediana	50,24	0,22	2,33	2,37	3,41
<b>Sim</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>		<b>4</b>
	Média DP	45,68±5,42	0,53±0,93	1,43±0,30		4,25±2,04
	Mediana	44,18	0,08	1,46		4,32

**Tabela D43:** Resumo, em anos, da relação entre a suspensão do TAM por ooforectomia, ou outros motivos, em relação à idade ao diagnóstico, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do TAM, tempo de acompanhamento, mostrando média, desvio padrão e mediana.

Suspensão do TAM por Ooforectomia		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após o diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>277</b>	<b>277</b>	<b>277</b>	<b>172</b>	<b>277</b>
	Média DP	52,36±13,03	0,46±0,72	2,29±1,36	2,41±1,34	3,72±1,93
	Mediana	50,09	0,22	2,23	2,37	3,41
<b>Sim</b>	<b>Nº</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>		<b>1</b>
	Mediana	37,86	0,27	1,07		1,57

Suspensão do TAM por outros motivos		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>259</b>	<b>259</b>	<b>259</b>	<b>169</b>	<b>259</b>
	Média DP	52,01±12,90	0,47±0,74	2,3±1,34	2,40±1,33	3,73±1,90
	Mediana	49,70	0,22	2,28	2,39	3,45
<b>Sim</b>	<b>Nº</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>3</b>	<b>19</b>
	Média DP	56,40±14,55	0,35±0,42	2,10±1,58	2,85±2,48	3,52±2,37
	Mediana	56,12	0,19	1,70	1,64	3,01

**Tabela D44:** Resumo, em anos, da relação do aparecimento de metástase, ou diagnóstico de metástase cerebral, ou óssea, ou pulmonar, ou hepática, ou outros sítios, em relação à idade ao diagnóstico, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de aparecimento após início do TAM e tempo de acompanhamento, mostrando média, desvio padrão e mediana.

Metástase		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
Não	Nº	<b>559</b>	<b>559</b>	<b>559</b>		<b>559</b>
	Média	56,21±13,31	0,41±0,66	3,80±1,78		4,79±2,10
	Mediana	56,21	0,20	4,72		5,24
Sim	Nº	<b>183</b>	<b>183</b>	<b>183</b>	<b>183</b>	<b>183</b>
	Média	51,81±12,25	0,50±0,81	2,51±1,38	2,59±1,49	4,04±1,96
	Mediana	49,70	0,22	2,60	2,56	3,84
Diagnóstico de metástase cerebral		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	tempo de acompanhamento
Não	Nº	<b>164</b>	<b>164</b>	<b>164</b>	<b>164</b>	<b>164</b>
	Média DP	52,31±12,24	0,46±0,74	2,49±1,38	2,53±1,43	3,96±1,90
	Mediana	50,58	0,21	2,60	2,53	3,82
Sim	Nº	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>19</b>
	Média DP	47,52±11,85	0,79±1,28	2,66±1,40	3,05±1,89	4,73±2,35
	Mediana	46,36	0,45	2,60	2,92	5,49
Diagnóstico de metástase óssea		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
Não	Nº	<b>91</b>	<b>91</b>	<b>91</b>	<b>91</b>	<b>91</b>
	Média DP	50,70±12,05	0,52±0,84	2,54±1,25	2,66±1,39	3,87±1,68
	Mediana	49,30	0,23	2,60	2,63	3,50
Sim	Nº	<b>92</b>	<b>92</b>	<b>92</b>	<b>92</b>	<b>92</b>
	Média DP	52,91±12,42	0,48±0,79	2,49±1,51	2,51±1,59	4,20±2,19
	Mediana	51,11	0,20	2,55	2,40	4,06

Diagnóstico de metástase pulmonar		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>115</b>	<b>115</b>	<b>115</b>	<b>115</b>	<b>115</b>
	Média	51,63±12,20	0,51±0,79	2,45±1,47	2,51±1,60	4,02±2,11
	Mediana	48,26	0,22	2,42	2,19	3,85
<b>Sim</b>	<b>Nº</b>	<b>68</b>	<b>68</b>	<b>68</b>	<b>68</b>	<b>68</b>
	Média DP	52,13±12,43	0,48±0,85	2,61±1,23	2,72±1,29	4,06±1,68
	Mediana	53,02	0,24	2,66	2,70	3,82
Diagnóstico de metástase hepática		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após o diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	Tempo de acompanhamento
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>
	Média DP	51,80±12,38	0,50±0,82	2,63±1,41	2,72±1,55	4,24±2,04
	Mediana	49,50	0,22	2,63	2,62	4,05
<b>Sim</b>	<b>Nº</b>	<b>43</b>	<b>43</b>	<b>43</b>	<b>43</b>	<b>43</b>
	Média DP	51,85±11,99	0,51±0,80	2,14±1,25	2,15±1,21	3,37±1,50
	Mediana	50,40	0,23	1,67	1,95	3,19
Diagnóstico de metástase em outros sítios		Idade ao diagnóstico	Tempo de início do TAM após diagnóstico	Tempo de tratamento	Tempo de aparecimento da metástase após início do TAM	tempo de acompanhamento
<b>Não</b>	<b>Nº</b>	<b>168</b>	<b>168</b>	<b>168</b>	<b>168</b>	<b>168</b>
	Média DP	52,12±12,33	0,50±0,84	2,45±1,34	2,50±1,41	3,96±1,94
	Mediana	50,40	0,21	2,58	2,50	3,66
<b>Sim</b>	<b>Nº</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
	Média DP	48,41±11,14	0,49±0,47	3,19±1,68	3,59±1,99	4,86±2,01
	Mediana	42,86	0,43	2,96	3,56	5,39

Nenhum valor estatisticamente significativo foi encontrado quando se analisou a relação entre a suspensão do tratamento em decorrência de morte, ou fenômenos tromboembólicos, ou espessamento de endométrio em relação à idade ao diagnóstico, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do TAM, tempo de acompanhamento, considerando-se a média, desvio padrão e mediana.

Também não se observou nenhum valor estatisticamente significativo quando se analisou a relação entre a suspensão do tratamento em decorrência de ooforectomia, ou outros motivos em relação à idade ao diagnóstico, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de tratamento, tempo de aparecimento da metástase após início do TAM, tempo de acompanhamento, considerando-se a média, DP e mediana.

Por fim não foi encontrada nenhuma diferença significativa quando da análise estatística da relação do aparecimento de metástase, ou do diagnóstico de metástase cerebral, ou óssea, ou pulmonar, ou hepática ou em outros sítios, em relação à idade ao diagnóstico, tempo de início do TAM após o diagnóstico, tempo de aparecimento após início do TAM e tempo de acompanhamento, mostrando a média, DP e mediana.

**TabelaD45:** Distribuição, em meses, do tempo de radioterapia e quimioterapia

<b>Tempo(meses)</b>	<b>Nº</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média</b>
Radioterapia	493	1,51±2,82	1,30
Quimioterapia	327	8,26±4,58	8,03

O tratamento radioterápico realizado em 493 pacientes, com duração média de 1,3 meses, enquanto a quimioterapia foi realizada em 327 pacientes e com duração média de 8,03 meses.