

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**O TAMANHO TUMORAL COMO DESFECHO SUBSTITUTO NA DETECÇÃO
PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA:
TRÊS DÉCADAS DE EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE MASTOLOGIA DO HOSPITAL
DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE / RS**

CARLOS HENRIQUE MENKE

Orientador: Prof. Gilberto Schwartzmann

Co-orientadora: Dra. Paula Raffin Pohlmann

Tese de Doutorado

Porto Alegre, 20 de dezembro de 2005

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**O TAMANHO TUMORAL COMO DESFECHO SUBSTITUTO NA DETECÇÃO
PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA:
TRÊS DÉCADAS DE EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE MASTOLOGIA DO HOSPITAL
DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE / RS**

CARLOS HENRIQUE MENKE

Orientador: Prof. Gilberto Schwartzmann

Co-orientadora: Dra. Paula Raffin Pohlmann

Tese de Doutorado

Porto Alegre, 20 de dezembro de 2005

Ficha Catalográfica

M545t **Menke, Carlos Henrique**

O tamanho tumoral como desfecho substituto na detecção precoce do câncer de mama: três décadas de experiência do serviço de mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS / Carlos Henrique Menke ; orient. Gilberto Schwartzmann ; co-orient. Paula Raffin Pohlmann. – 2005.

105 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Neoplasias mamárias 2. Mastectomia segmentar 3. Diagnóstico precoce 4. Hospital de Clínicas de Porto Alegre I. Schwartzmann, Gilberto II. Pohlmann, Paula Raffin III. Título.

NLM: WP 870

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

ÁLBUM DE FAMÍLIA

Dedico:

À minha mulher **Marisa** – a aventura de uma vida

Aos meus filhos **Andréa, Alessandra e Fabiano** – nada pode ser mais importante.

Aos meus pais **Carlos Germano e Maria Clotilde** – onde estiverem – valeu a pena!

À minha nora **Vanessa** – doçura e firmeza

À minha irmã **Liselotte** e ao meu cunhado **Pedro** – sempre que precisei, achei.

Ao meu irmão adotivo, **Waldemar Rivoire** – incentivo constante

À minha neta **Juliana** – a benção de meu outono.

À minha família do Serviço de Mastologia do HCPA, **Jorge Biazús, Eliane Rabin, José Cavalheiro, Nilton Xavier, Ana Bittelbrunn e Rodrigo Cericatto** – sem vocês nada feito!

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Gilberto Schwartzmann** - meu aluno, meu mestre

À **Dra. Paula Raffin Pohlmann** – que ajuda!

À **Dra. Ariane Backes** – tantos prontuários, tanto entusiasmo.

À **Biol. Mônica Oliveira** – dedicação tem nome.

Ao **Prof. José Silveira Osório** – pelos caminhos apontados

Ao **Prof. Werner Soldan** – o amparo dos primeiros passos.

A todos os **professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS** –
você foram e são muito importantes.

Aos **professores do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de**

Medicina da UFRGS – apreendi muito!

Aos **médicos contratados e médicos residentes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia e do Serviço de Mastologia** – o empurrão da juventude.

Ao **corpo de Enfermagem e aos funcionários do Hospital de Clínicas** – atenção e carinho inextinguíveis.

Ao **HCPAFAMEDUFRGS** – meu berço, minha casa, meu sempre.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À dignidade e à bravura das 2.600 mulheres que, ao longo de todos de todos estes anos, lutaram contra o câncer de mama no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS - *American Cancer Society* – Sociedade Americana de Câncer

AEM – Auto exame de mamas

CM – Câncer de mama

DNA - *Desoxiribonucleic Acid* – Ácido Desoxirribonucléico

EGFR - *Epidermal Growth Factor Receptor* - Receptor para o fator de crescimento epidérmico

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HER2 - *Human Epidermal Receptor type 2* - Fator Epidérmico Humano tipo 2

IARC - *International Agency for Research on Cancer* – Agência Internacional para Pesquisa do Câncer

PS2 - proteína S2

RE – receptor de estrógeno

RP – receptor de progesterona

SEER - *Surveillance, Epidemiology and End Results* – Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais

TNM - Tumor, Node, Metastasis – Tumor, linfonodos, metástases

TGFR - *Transforming Growth Factor Receptor* – Receptor para o fator de transformação alfa de crescimento

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

FIGURA 1 - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres, estimada para o ano de 2006, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna de mama feminina).....	12
FIGURA 2 – Marcos Históricos no Diagnóstico Precoce.....	16
TABELA 1 – Câncer de Mama: Casuística da Faculdade de Medicina de Sorocaba.....	18
TABELA 2 - Casos Estimados de Câncer de Mama / Mortes no Mundo.....	20
FIGURA 3 - Mortalidade e incidência de câncer de mama em diferentes regiões do mundo.....	21
FIGURA 4 - Incidência de câncer de mama em mulheres de acordo com as regiões geográficas.....	22
FIGURA 5 - Representação espacial da taxas brutas de mortalidade por Câncer de Mama, por 100.000 mulheres, nas Unidades da Federação, entre 1995 e 1999.....	23
TABELA 3 - Número médio, por 1.000 mulheres, de anos potenciais de vida perdidos por Câncer de Mama, Brasil, entre 1995 e 1999, partindo da premissa que o limite superior é de 70 anos.....	24

FIGURA 6 - Mortalidade por Câncer de Mama, brutas e ajustadas por idade nas populações mundial e brasileira, por 100.000 mulheres, estado do Rio Grande do Sul, entre 1979 e 1999.....	25
FIGURA 7 - Tendência da Mortalidade por Câncer de mama (CID C50). (Coeficiente por 100.000 hab), e Tendência linear - Faixa Etária, RS-1998 a 2003	26
TABELA 4 - Sobrevivência de Câncer de Mama por Tamanho de Tumor.....	31
FIGURA 8 - Distribuição do tamanho tumoral de CM registrados no SEER.....	38
FIGURA 9 - Mastectomia radical tipo Halsted, realizada no Serviço de Mastologia/HCPA,1974.....	39
FIGURA 10 - Primeira cirurgia conservadora realizada no Serviço de Mastologia /HCPA, jun/1981.....	40
FIGURA 11 - Cirurgia Conservadora, SM / HCPA, 1994.....	40

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 Índices de mortalidade de câncer de mama.....	19
2.2 Tamanho do tumor como fator de prognóstico.....	26
2.3 Diagnóstico precoce do câncer de mama.....	30
2.4 Séries temporais analisando o tamanho tumoral.....	35
2.5 O tamanho tumoral e a cirurgia conservadora.....	38
3. OBJETIVOS.....	42
3.1 GERAL.....	42
3.2 ESPECÍFICOS.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXOS.....	51
ARTIGO – VERSÃO EM INGLÊS.....	52
4. Tumor size as a surrogate end-point for the detection of early breast cancer: The experience of a single academic institution in Southern Brazil over three decades (1972-2002).....	53
ARTIGO – VERSÃO EM PORTUGUÊS.....	78
5. O tamanho tumoral como desfecho substituto na detecção precoce de câncer de mama: Experiência de três décadas do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS.....	79

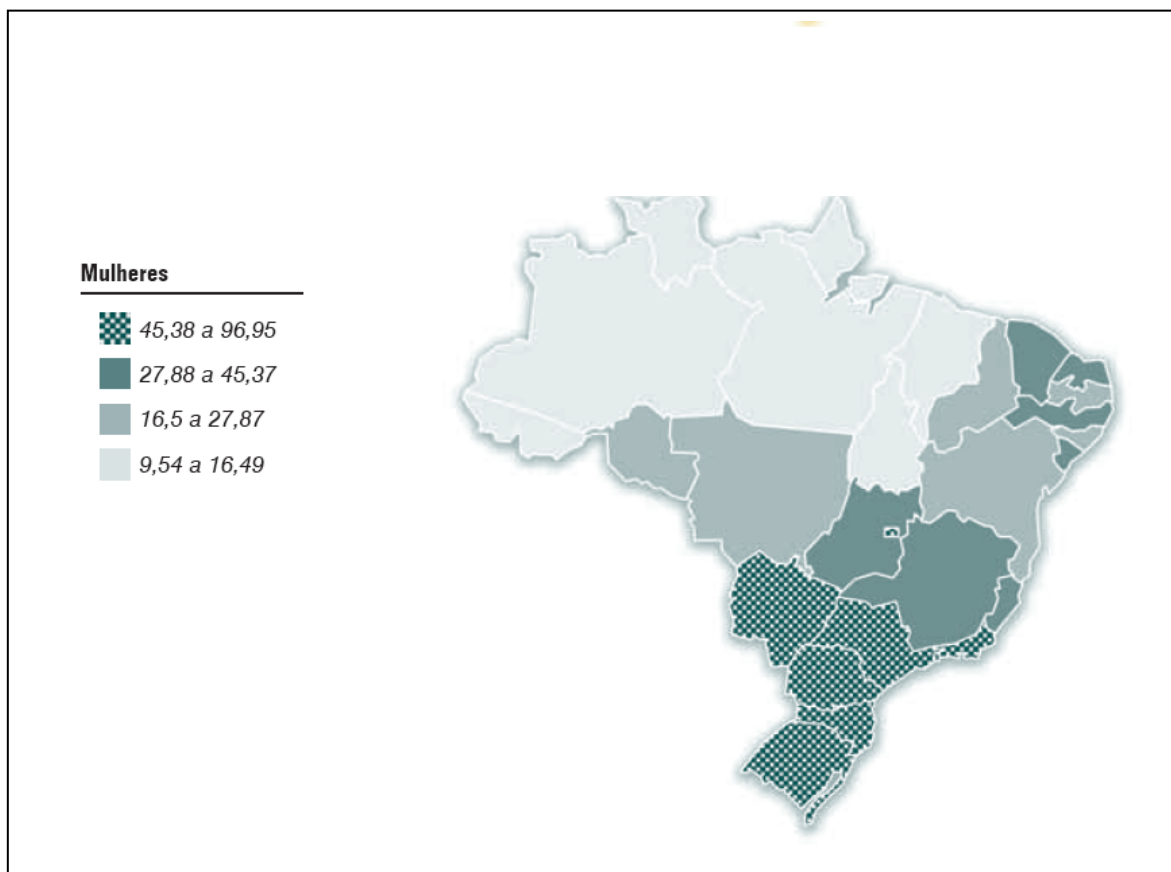
1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) constitui importante problema de saúde pública devido a sua prevalência e a sua repercussão psicossocial. Ao acometer um órgão de grande simbolismo e fundamental para a auto-imagem feminina, essa neoplasia costuma provocar expressivo impacto psicológico (1).

Segundo a *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, no ano de 2002, 10.9 milhões de casos novos de câncer foram diagnosticados no mundo, sendo que o de mama estava entre os três mais comuns: 1.35 milhões de pulmão, 1.15 milhões de mama e 1 milhão, colorretal. O câncer de mama, no entanto, é o mais prevalente, com 4.4 milhões de pessoas no mundo sobrevivendo à doença cinco anos após o diagnóstico (2). A incidência aumentou em 30 a 40% entre os anos 70 e 90 na maioria dos países, principalmente entre as mulheres de mais de 50 anos (3).

No Brasil, estima-se para 2006, uma incidência de 48.930 casos com uma taxa bruta de 52.93. O Rio Grande do Sul, particularmente, tem alta incidência, com taxa bruta de 88.81 (4.960 casos novos/ano) (Figura 1). A Região Metropolitana de Porto Alegre apresenta taxa bruta muito elevada de 146.83 com 1.140 casos novos anuais, comparáveis às mais altas do mundo (4).

Figura 1: Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres, estimada para o ano de 2006, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna de mama feminina)



Fonte: INCA, 2005

O prognóstico do CM está diretamente relacionado à extensão da doença no momento do diagnóstico, medida pelo sistema TNM (5;6). A sobrevida da paciente, de acordo com esta classificação, é estimada, percentualmente, em anos: quanto mais avançado o estadiamento, menor a sobrevida (7;8). Uma vez que a sobrevida de pacientes com enfermidade disseminada não parece variar significativamente com o tratamento, é lógico

concentrar os esforços para aumentar a curabilidade em medidas que visem o diagnóstico nos estádios iniciais (9).

Os principais parâmetros da classificação TNM são o tumor primário, os linfonodos axilares e as metástases à distância. O tamanho tumoral abrange quatro categorias e suas subdivisões: T1, tumores até 2 cm; T2, entre 2 e 5 cm, T3, acima de 5 cm e T4 são os tumores de qualquer tamanho com acometimento de pele, fixação à parede torácica, ambos e carcinoma inflamatório (10).

Do ponto de vista clínico e em situação de rastreamento, os gânglios axilares (N) são de difícil avaliação e com apreciável margem de erro, que se situa em torno dos 30% (6). O parâmetro metástase à distância (M) depende da biologia tumoral e ocorre, geralmente, em fase tardia da evolução da doença (11).

O tumor primário, por sua vez, é muito mais acessível e mensurável clínica e radiologicamente (12). O seu tamanho tem forte significância prognóstica: tumores menores estão associados com maior sobrevida (13-15).

Em uma revisão de 24.740 casos de carcinoma invasor através do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), Carter et al (1989) demonstrou que o diâmetro tumoral é forte indicador de sobrevida, independentemente do estado dos gânglios axilares. Neste relato, a sobrevida em cinco anos, foi de 91.3% para tumores menores do que 2 cm, 79.8% para tumores de 2 a 5 cm e 62.7%, para os de mais de 5 cm de diâmetro. O tamanho é considerado mais relevante em relação ao prognóstico em tumores de menos 3 cm do que em maiores (16).

A prevenção primária do CM, através da quimioprevenção e da cirurgia redutora de risco, ainda é de aplicação muito limitada, sem impacto importante na diminuição da mortalidade (17). Na atualidade, o grande instrumento para se reduzir a mortalidade do

câncer de mama é a prevenção secundária, ou seja, o diagnóstico precoce, seguido de tratamento ágil e adequado (18).

Historicamente, o diagnóstico precoce dependia, até os anos 50, da descoberta da lesão pela própria paciente ou pelo médico (19). Com o advento da mamografia, no início dos anos 60, nova e importante arma ingressou no arsenal propedêutico do CM (20;21). A partir de então, tiveram começo os programas de detecção precoce, sendo um marco histórico o Programa de Detecção da Grande Nova Iorque, realizado na década de 60, utilizando a mamografia como método de rastreamento e demonstrando redução na mortalidade (22).

Desde então, dezenas de campanhas de escrutínio de grandes populações foram realizadas em países desenvolvidos, levando a uma diminuição de cerca de 30% nos óbitos de mulheres acima de 50 anos (23-25). Nesses países, a proporção de casos em estágios avançados é hoje inferior a 10% do total (26-28).

Nas nações menos desenvolvidas, no entanto, essas medidas não foram até o momento implementadas. Igualmente, no Brasil não foi concluído, até o presente, nenhum programa de detecção em larga escala, tendo a mamografia como base. As campanhas tem sido de esclarecimento à população, de estímulo ao auto-exame e de exame clínico realizado por médicos ou outros profissionais da saúde (29) (figura 2 – Linha do tempo).

A primeira iniciativa nesse sentido, em nosso país, foi lançada na UNICAMP, em 1972, com o Programa de Controle de Câncer de Mama, o qual se fundamentava no exame físico, realizado por parteiras, em postos de saúde periféricos (30).

A primeira mamografia no Rio Grande do Sul foi realizada por Dakir Lourenço Duarte no ano de 1968. Este exame começou a se difundir na segunda metade da década de 70 (31).

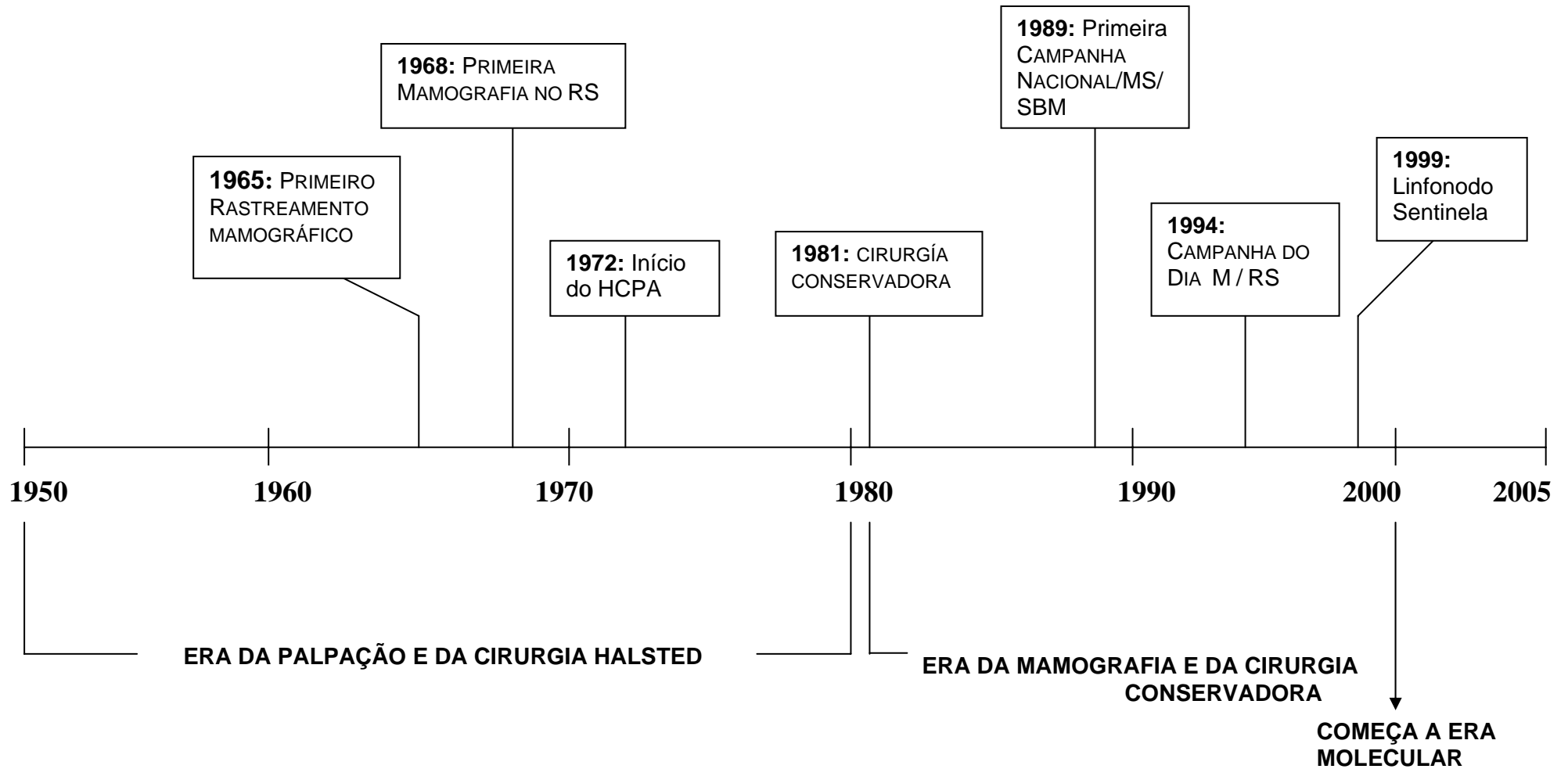
Em São Paulo, segundo Montoro (1983), a mamografia foi introduzida em 1974 (32). Todavia, foi na década de 90 que aconteceu verdadeira explosão do uso da mamografia, com grande incremento do número de mamógrafos no Brasil, bem como a melhora da qualidade dos exames efetuados (33).

Outro marco histórico importante para a prevenção secundária foi a introdução, em 1981, da cirurgia conservadora no tratamento CM. A possibilidade de conservar a mama alterou as formas de comunicação médica com pacientes e mídia, e afetou as expectativas da comunidade quanto ao tratamento da doença.

Este processo, que envolveu o aumento da conscientização sobre o problema entre profissionais da saúde, gestores públicos e comunidade, levou à busca pela detecção de tumores pequenos que pudessem ser tratados de forma conservadora, estimulando, assim, o diagnóstico precoce (34;35).

Em junho de 1981, o Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre realizou a sua primeira cirurgia conservadora (29) (Figura 2).

Figura 2 – Marcos Históricos no Diagnóstico Precoce do Câncer de Mama



O programa de detecção precoce tem como objetivo final a redução da mortalidade, a qual só pode ser avaliada no longo prazo (36). Outro objetivo desejado é a diminuição na proporção de casos avançados, ou seja, a migração da população de pacientes para estágios mais iniciais, o que irá se refletir, tardiamente, na sobrevivência.

O sistema clínico TNM é um marcador satisfatório e universal de prognóstico, mas de aplicação prática restrita devido à limitação da avaliação axilar. Portanto, há necessidade de um parâmetro substituto de prazo mais curto, o qual possa avaliar a repercussão das ações de saúde pública na detecção precoce da enfermidade (37).

O tamanho do tumor é útil neste contexto, sobretudo se analisado de forma fidedigna, através da medição pelo exame anátomo-patológico e ao longo do tempo, preferencialmente em populações com as mesmas características, como neste estudo (38).

Infelizmente, os dados latino-americanos e brasileiros referentes ao impacto de nossas medidas de prevenção são muito escassos.

Curado (1990), em estudo realizado entre as moradoras de Goiânia, observou que, de 1988 a 1996, houve redução significativa no tamanho médio dos tumores de 3.6 cm para 2.8 cm (39).

Os poucos dados brasileiros disponíveis restringem-se a análises temporais do estadiamento clínico TNM.

No Hospital de Clínicas de São Paulo, por exemplo, foram avaliados 1796 casos, no período de 1979 a 1989, com os seguintes estágios: Tis, 1%; I, 10%; II, 22%; III, 53% e IV, 14% (40).

Na Faculdade de Medicina de Sorocaba, segundo Brondi (2002), foram tabulados 2.446 casos entre 1976 e 2001, com a distribuição por estágios que pode ser apreciada na Tabela 1 (41).

Tabela 1

CÂNCER DE MAMA
Total de casos de 1976 a 2001
2.446 casos

Estadio	N°	%
0	28	1.1
I	346	14.1
IIA	614	25.0
IIB	444	18.1
IIIA	222	9.1
IIIB	380	15.5
IV	229	9.4
Inconc.	183	7.5
Total	2.446	

Fonte: Brondi L A, 2003

Este estudo se propõe a fazer uma análise temporal do diâmetro tumoral do câncer de mama em uma amostra da população feminina do estado do Rio Grande do Sul, ao longo de três décadas, na hipótese de que, com a introdução e difusão das campanhas de detecção precoce, esse diâmetro tenha diminuído.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Índices de mortalidade do câncer de mama

As altas taxas de incidência e prevalência, já apontadas, tornam o CM um problema de saúde pública e fazem com que todos os esforços de diagnóstico e tratamento se concentrem no objetivo final que é a redução da mortalidade. O CM é a segunda causa de morte por câncer na mulher, vindo logo após o câncer de pulmão (3;42).

A *American Cancer Society* (ACS) estima que, em 2005, aproximadamente, 211.240 americanas se apresentarão com carcinoma invasor de mama (estágios I a IV) e 58.490, com carcinoma *in situ* de mama (43). Isto significa um risco cumulativo, durante a vida, de 1 caso para cada 7 mulheres (13.4%). Prevê-se 40.410 óbitos por CM, nos Estados Unidos, durante 2005, de tal modo que a chance de uma mulher vir a morrer por essa causa é 1 em 33 (3%). As estatísticas mundiais de incidência e mortalidade, por região, no ano de 2000, podem ser vistas na Tabela 2 e na Figura 3 (44).

As taxas de mortalidade declinaram substancialmente ao longo dos últimos 30 anos, de 31.4 óbitos por 100 mil mulheres por ano em 1975 para 25.9/100 mil / ano em 2001 (45). A explicação para esse declínio vem do incremento no diagnóstico precoce através do rastreamento mamográfico, principalmente, e da melhoria nos tratamentos adjuvantes (42).

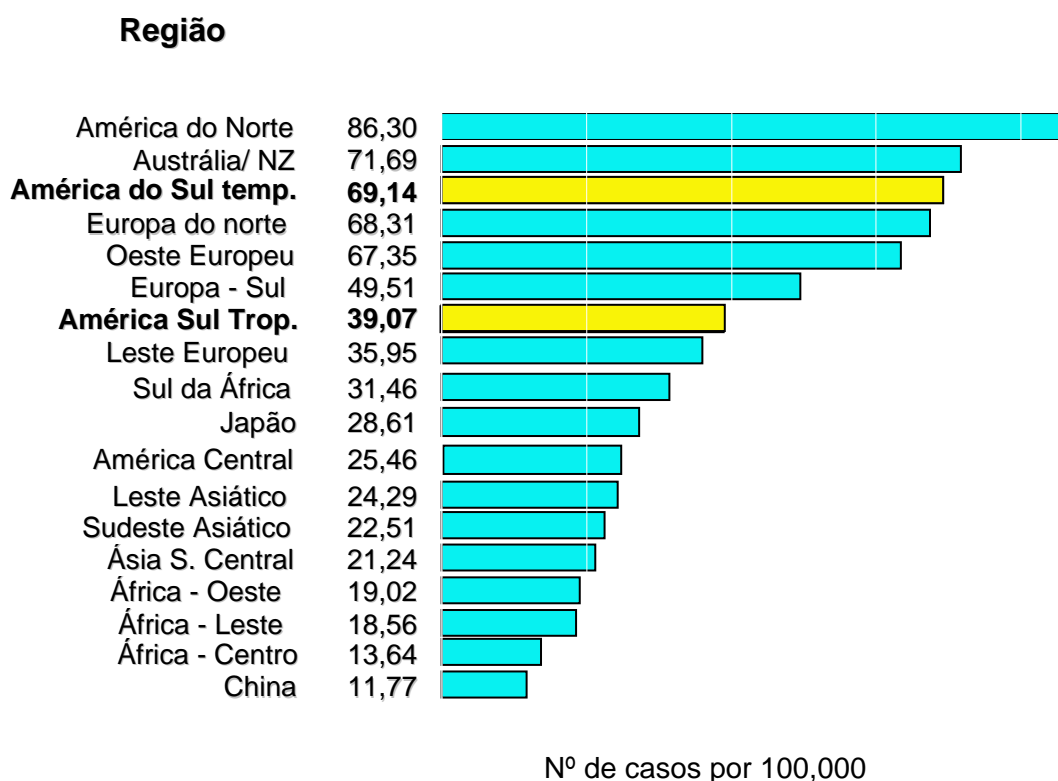
Tabela 2

Casos Estimados de Câncer de Mama / Mortes no Mundo		
Região	Novos Casos (2000)	Mortes (2000)
Leste da África	13,615	6,119
Centro da África	3,902	1,775
Norte da África	18,724	8,388
Sul da África	5,537	2,504
Oeste da África	17,389	7,830
Caribe	6,210	2,310
América central	18,663	5,888
América do Sul	69,924	22,735
América do Norte	202,044	51,184
Leste Asiático	142,656	38,826
Sudeste Asiático	55,907	24,961
Centro-sul Asiático	129,620	62,212
Oeste Asiático	20,155	8,459
Leste Europeu	110,975	43,058
Norte Europeu	54,551	20,992
Sul Europeu	65,284	25,205
Oeste Europeu	115,308	40,443
Austrália / Nova Zelândia	12,748	3,427
Zelândia	470	209
Melanésia	62	28
Micronésia	127	58
Polinésia		

Fonte: J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARCPress, 2001.

Esse mesmo autor ressalta as dificuldades para a implantação de programas de prevenção entre as populações mais pobres, devidos a problemas de comunicação, de distância e de acesso aos centros. Essas condições determinam, também, baixo percentual de seguimento das pacientes tratadas, que simplesmente são perdidas em termos estatísticos (40).

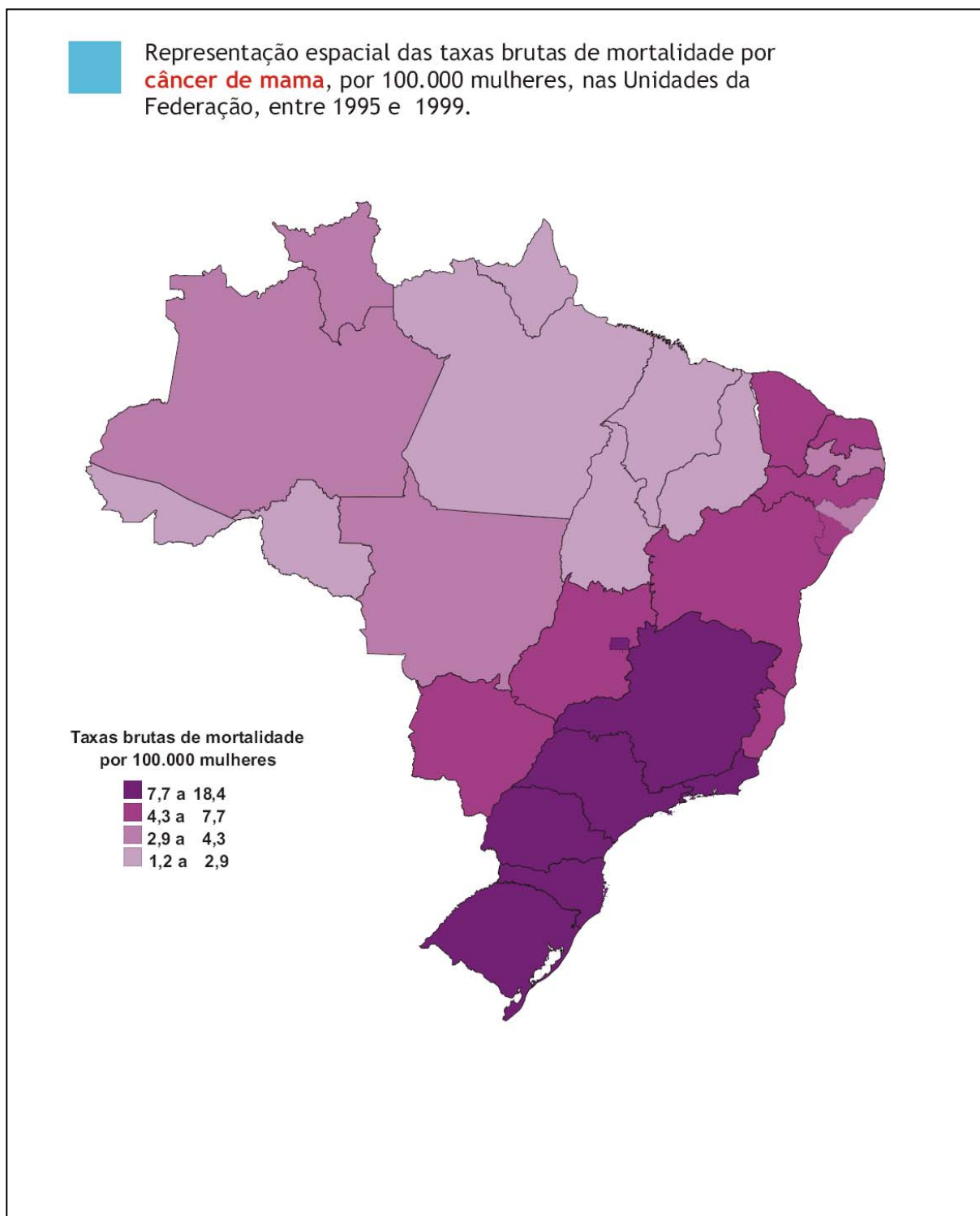
Figura 4. Incidência de câncer de mama em mulheres de acordo com as regiões geográficas.



Fonte: Schwartzmann, 2001

No Brasil, para o ano de 2005, estão previstas 13.000 mortes por CM com uma taxa bruta de 15,6 (46). A redução da mortalidade observada no Hemisfério Norte nas últimas décadas não ocorreu no nosso país, onde ainda ocorreu aumento das taxas (Figura 5) (47;48).

Figura 5



Fonte: INCA, 2005

O Instituto Nacional do Câncer (2005) fez uma estimativa de anos potenciais de vida perdidos, segundo a faixa etária, em função do CM: uma mulher acometida pela doença entre os 50 -59 anos perde, em média, 4,81 anos de vida (Tabela 3) (49).

No Rio Grande do Sul, os índices de mortalidade vinham aumentando até 1998 (Figura 6) (47) e, a partir de então, até 2003, estabilizaram, com uma leve diminuição em 2000 e 2001 (Figura 7) (50).

Tabela 3

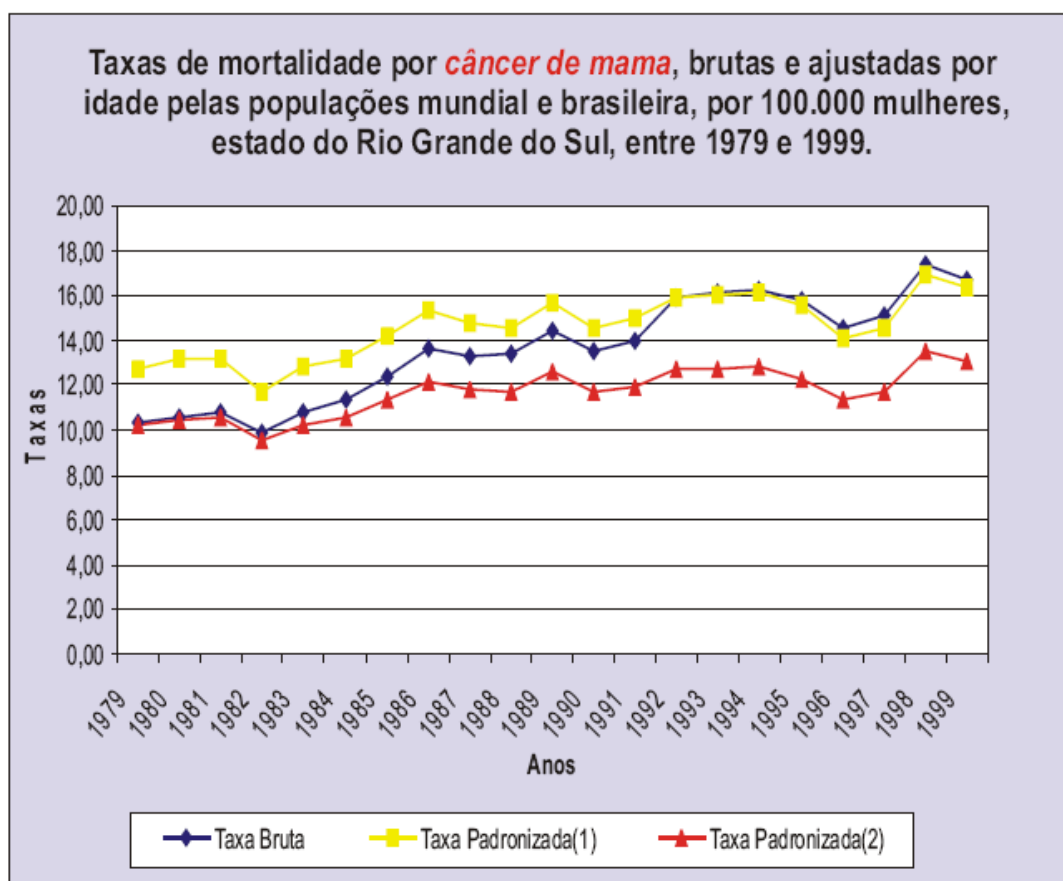
Número médio, por **1.000 mulheres**, de anos potenciais de vida perdidos por **Câncer da Mama**, Brasil, entre 1995 e 1999, partindo da premissa que o limite superior é de **70 anos**.

Faixa Etária	APVP	TAPVP
1-4 anos	0	0,00
5-9 anos	0	0,00
10-14 anos	58	0,00
15-19 anos	315	0,01
20-29 anos	16.155	0,23
30-39 anos	105.315	1,73
40-49 anos	184.950	4,24
50-59 anos	135.810	4,81
60-69 anos	40.425	2,08
Total 1 - 69	483.028	1,26

APVP - Anos Potenciais de Vida Perdidos
TAPVP - Taxas de Anos Potenciais de Vida Perdidos

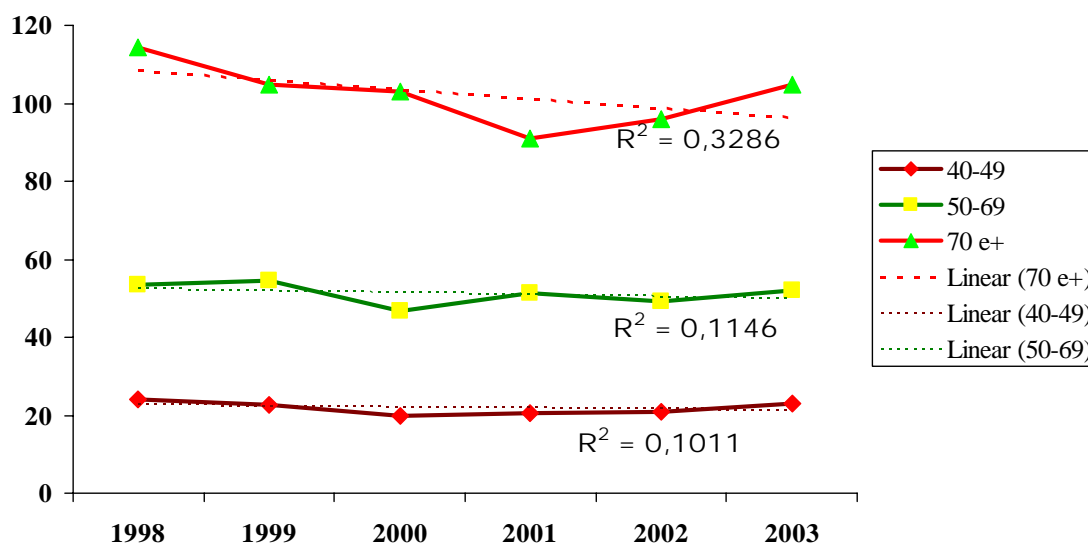
Fonte: INCA, 2005

Figura 6



Fonte: Sistema de informações sobre mortalidade – SIM/DATASUS/MS
 Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE
 Divisão de Epidemiologia e Vigilância – COPREV/INCA/MS

Figura 7: Tendência da Mortalidade por Câncer de mama (CID C50). (Coeficiente por 100.000 hab), e Tendência linear - Faixa Etária, RS 1998 a 2003



A tendência de queda na mortalidade por câncer de mama é mais evidente no grupo-etário de **70 e mais**, entretanto é pouco acentuada. Nos grupos de **40 a 49 e 50 a 59**, não há tendência à diminuição(estabilidade).

Fonte: Fishman, 2004

2.2 O tamanho do tumor como fator prognóstico

Os fatores prognósticos servem para orientar o tratamento e estimar sobrevida, sendo muito utilizados no manejo do CM. Existe uma variedade de fatores prognósticos, cuja importância foi hierarquizada em recente Conferência de Consenso do Colégio Americano de Patologistas (51).

Os fatores foram divididos em categorias, de acordo com as evidências da literatura. Na Categoria I foram incluídos aqueles já comprovadamente úteis na prática clínica: tamanho do tumor, estado da axila, tipo histológico, grau histológico e os receptores hormonais. Na

Categoria II ficaram os fatores tidos como promissores, mas que necessitam validação através de estudos mais consistentes: HER2-*neu*, marcadores de proliferação celular, invasão vascular/linfática, p53, análise de DNA. Todos os demais fatores que carecem de comprovação suficiente foram aglutinados na Categoria III: ploidia do DNA, bcl-2, angiogênese tumoral, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), receptor para o fator de transformação alfa de crescimento (TGFR), PS2 e catepsina-D (52).

Dentre os fatores da Categoria I, o estado da axila sobressai-se como o parâmetro patológico mais forte de prognóstico desfavorável. O mesmo Carter (1989), utilizando os dados do SEER, verificou que tumores menores do que 2 cm e axila negativa dão uma sobrevida de 5 anos de 96.3%, 87.4% para aqueles com 1 a 3 gânglios positivos e 66% para aqueles com mais de quatro gânglios envolvidos. Para tumores maiores, entre 2 e 5 cm, os números correspondentes são : 89.4%, 79.9% e 58.7% e para os tumores acima de 5 cm, 82.2%, 73 % e 45.5% (16).

Todavia, o comprometimento axilar não é um guia infalível, pois algumas pacientes com metástases linfonodais sobrevivem longo tempo e outras, sem evidência de invasão, morrem de câncer disseminado (53).

Com o advento da biópsia do linfonodo sentinela e a sua exaustiva investigação patológica e molecular, as micrometástases ganglionares invadiram o cenário clínico e há grande controvérsia sobre o seu real significado prognóstico (54).

O grau histológico é um fator prognóstico independente, estabelecido em análises multivariadas de sobrevida livre de doença e sobrevida global, tanto em mulheres pré como pós-menopáusicas (55). Introduzido por Pattey e Scarff em 1928 (56), revisado por Bloom e Richardson em 1957 (57) e modificado por Ellston e Ellis em 1991, sendo chamada de classificação de Nottingham (58), leva em consideração as características citológicas e

estruturais dos tumores (59). Escores de 1 a 3 são dados para o grau de formação tubular, para o pleomorfismo e para a atividade mitótica, os quais são totalizados em um escore final.

Embora a crítica sobre a inconsistência desse sistema, devido à variabilidade inter-observadores, o grau histológico alcançou aceitação universal como poderoso instrumento prognóstico, além de rápido e barato (60).

Desde que McGuire e al., em 1975 informaram, pela primeira vez, o uso de um receptor de estrógeno como indicador de evolução clínica, dados vem se acumulando que mostram melhor prognóstico em mulheres com receptor positivo (61). A positividade do receptor, além de significar melhor desfecho clínico, se correlaciona com características prognósticas favoráveis como um baixo índice de proliferação celular e elevada diferenciação.

Durante os primeiros anos após o diagnóstico, as pacientes com receptor de estrógeno positivo, tendem a uma taxa de recorrência menor, mas isto é contrabalançado por maior recaída nos anos subseqüentes, de tal modo que a significância global do estado do receptor hormonal é modesta (62;63).

Os receptores de estrógeno e progesterona tem a sua grande utilidade como fator preditivo de resposta à terapia hormonal do CM, tanto no cenário adjuvante, quanto na doença avançada. Tumores que expressam ambos os receptores são os que mais se beneficiam do tratamento hormonal, mas aqueles que contem só RE ou só RP também tem respostas significativas (64).

RE-alfa e RE-beta foram recentemente identificados e, embora semelhantes, apresentam diferenças estruturais e funcionais que podem ser importantes para a regulação da expressão genética e para explicar a resistência às drogas hormonais (65). O RP também

se apresenta em duas formas, o RPA e o RPB: o RPA parece ter função repressora sobre RE-alfa e RPA e a proporção relativa entre o RPA e o RPB nos tumores de mama necessita ser estudada para determinar a sua relevância clínica (66).

De modo geral, os receptores hormonais devem ser utilizados isoladamente como fator de seleção terapêutica e, de forma combinada, como fator prognóstico, integrando o chamado “painel prognóstico” (67).

Nos últimos três anos, vem ganhado muito destaque a classificação prognóstica do CM baseada na chamada assinatura genética, determinada através da técnica dos *micro arrays* (68). Essa abordagem mostrou-se superior, nas séries analisadas, ao uso dos fatores clássicos, acima relacionados, na previsão da recorrência da doença.

Paik (2004) realizou a validação de um teste de aplicação clínica – o *Oncotype DX* – constituído de um painel de 21 genes para estimar a probabilidade de metástases à distância em mulheres com estágio I ou II, axila negativa, receptores hormonais positivos e que seriam tratadas com tamoxifeno, permitindo assim melhor individualização terapêutica (69;70).

Desde as clássicas revisões de Carter, em 1989, utilizando os dados do SEER, o tamanho do tumor vem se firmando como fator prognóstico independente e parâmetro fundamental na seleção do tratamento cirúrgico (71). O SEER, que reúne os dados de incidência e sobrevida de câncer nos EUA, possui informação detalhada do tamanho dos novos casos de CM desde 1975 (72).

Rickard (1998), em estudo do *Service of Breast Screen* de Sidney, Austrália, chegou à conclusão de que o percentual de carcinomas invasores pequenos (< 15 mm) e com axila negativa identificados pode ser utilizado como um desfecho substituto (*surrogate end-point*)

para o maior objetivo do rastreamento mamográfico: a redução da mortalidade na população escrutinada (73).

Elkin (2005) considera o tamanho tumoral como um marcador óbvio da história natural do CM e um forte indicador de sobrevida, além de poder ser medido de forma fidedigna (74).

Michaelson e Silverstein (2002) também consideram que a sobrevida das pacientes com CM invasor é função direta do tamanho do tumor, independente do método de detecção e desenvolveram uma equação matemática para comprovar essa tese (75). Apresentaram dados de sobrevida de três séries diferentes, Van Nuys, Tabar e Tubiana com os quais elaboraram o referido modelo (76-78).

Na Tabela 4 podemos observar que tumores invasores entre 10 e 14 mm são os que apresentam melhor sobrevida, 87%, ao passo que aqueles com 30 mm mostram uma sobrevida de 53%. Esses autores afirmam que a medida precisa do tumor combinada com informações sobre o tipo histológico e marcadores moleculares podem melhorar esse modelo matemático, permitindo predição prognóstica ainda mais acurada (75).

2.3 O diagnóstico precoce do câncer de mama

A prevenção secundária de uma doença é feita através da educação para o diagnóstico precoce em pessoas sintomáticas ou do rastreamento em populações assintomáticas (79).

A estratégia para a detecção precoce do CM inclui o auto exame, o exame clínico e a mamografia, obtendo-se os melhores resultados com a combinação dos três (80). Como a maioria dos casos de CM ainda é descoberta pela própria mulher, nada mais lógico do que incentivá-la a proceder uma auto-inspeção/palpação metódicas a fim encontrá-lo o mais

cedo possível. Este é o racional para o auto-exame das mamas (AEM), mas cujo papel, na prevenção secundária, é controverso porque não existe estudo clínico que comprove redução de mortalidade.

Tabela 4

Sobrevivência de Câncer de Mama por Tamanho de Tumor

Tumor Tamanho (mm)	Média Tamanho (mm)	Fração de pacientes sobreviventes (%)		
		Van Nuys (~1980-1990)	Tabar et al. (1967-1985)	Tubiana et al. (1954-1972)
10-14	12	86 (248 pctes)	87	-
15-19	17	72 (222 pctes)	80	-
20-29	25	67 (318 pctes)	55	-
30-49	39	46 (222 pctes)	44	-
10-25	17	75 (757 pctes)	-	73
26-35	30	53 (175 pctes)	-	58
36-45	40	-	-	44
46-55	50	-	-	34
56-65	60	-	-	22
66-75	70	-	-	17
76-85	80	-	-	19
86-95	90	-	-	8

Fonte: Michaelson, 2002

O famoso estudo Shanghai, em que 266 mil mulheres foram divididas em dois grupos, um controle e outro, com ensino intensivo do AEM, não demonstrou nenhuma vantagem no braço experimental, em termos de diminuição de óbitos (81).

No entanto, outros autores como Huguley (1981) Hill (1998) e Bragg (2000) o defendem argumentando o seu caráter educativo, funcionando como porta de entrada para a prevenção, além de servir para rebaixar o estágio avançado de tumores em países com insuficiente disponibilidade de mamografia (82-84). Outro argumento seria o de que ele pode levar à descoberta de tumores no intervalo dos exames de rastreio.

A maioria das campanhas de prevenção no Brasil recorre ao AEM por ser barato, fácil e praticamente inócuo. Segundo Marinho (2001), em levantamento efetuado nos Centros de Saúde de Campinas, em 732 usuárias, 83.3% delas praticavam o AEM, mas somente 16.7% de maneira constante e adequada. A maioria delas, 58.1%, registrou, como barreira para a sua realização, o “esquecimento”, seguido da “desvalorização do auto-exame” (42.8%) e do “desconhecimento da maneira correta de fazer o auto-exame” (23.8%) – (85).

O exame clínico das mamas costuma ser o teste básico para todas mulheres sintomáticas que procuram serviços de saúde e consultórios. A sensibilidade desse exame, na identificação de lesões menores, depende da idade da paciente e da experiência do examinador.

Estratificando por faixa etária, observa-se diminuição progressiva da sensibilidade, que atinge valores superiores a 80% em mulheres com mais de 70 anos e cai para menos de 30% naquelas de 30 anos (86). A especificidade em lesões pequenas é baixa, o que limita o seu uso no diagnóstico precoce (87).

Mesmo assim, em âmbito de rastreamento, o exame clínico vem sendo empregado isoladamente ou associado a outros métodos, realizado por médicos ou delegado a outros profissionais da saúde (88). Segundo o mesmo Marinho (2001), 32.7% das mulheres que procuram serviços públicos municipais de Campinas não foram submetidas ao exame clínico das mamas (85).

O rastreamento do CM em populações assintomáticas de forma organizada começou com a publicação dos resultados dos ensaios clínicos *Greater New York Trial* e o *Swedish Two-County Trial* em 1970 e 1980, respectivamente, demonstrando a redução da mortalidade.

Esses resultados foram posteriormente confirmados por outros ensaios clínicos na Suécia, Canadá e Inglaterra (89). O *Breast Cancer Detection Demonstration Project* e outros estudos não randomizados de rastreamento mamográfico comprovaram a redução do tamanho tumoral e da incidência de metástases ganglionares (90;91). Esses programas de rastreamento mamográfico organizado vêm sendo realizados com regularidade em países desenvolvidos (92).

No Brasil, até o momento, não se tem conhecimento da efetivação de rastreio mamográfico em larga escala em populações assintomáticas, de forma rotineira. O que vem acontecendo é o rastreio oportunístico (*case finding*), a promoção de campanhas educativas e programas de detecção precoce baseados no auto-exame e no exame clínico.

Pinotti, em 1972, lançou o primeiro programa de controle do câncer de mama na região de Campinas, utilizando parteiras da rede pública para realizar o exame físico (30).

Em nível nacional, a primeira campanha de prevenção ocorreu em 1988, patrocinada pelo Ministério da Saúde e pela Sociedade Brasileira de Mastologia, a qual teve grande

repercussão popular por contar com a participação da atriz Cássia Kiss, mostrando a técnica do auto-exame na televisão (93).

Periodicamente, os governos têm lançado campanhas de curta duração, de caráter educativo, com a elaboração de folhetos, cartilhas e guias orientativos como o recente Documento de Consenso sobre o Controle do Câncer de Mama do Ministério da Saúde (94).

No Rio Grande do Sul, a principal atividade de prevenção ocorreu de 1994 a 1998 com a chamada “Campanha do Dia M”, em que as mulheres eram convocadas aos Postos de Saúde, em determinado dia, para realizar exame clínico e para o ensino do auto-exame. Os casos alterados eram subseqüentemente encaminhados a hospitais terciários (95).

Algumas instituições, como empresas e prefeituras, tiveram iniciativas nesse sentido, mas todas efêmeras. A partir de 2004, a Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre e o Hospital Moinhos de Vento lançaram um programa de rastreamento de 10 mil mulheres da periferia da cidade, durante 10 anos. As consideradas assintomáticas e que estão na faixa dos 40 a 69 anos, são encaminhadas para mamografia e todas fazem exame clínico. Em um período de 7 meses foram incluídas 2.256 pacientes, sendo que 1000 foram submetidas a mamografia (44.3%). Cinco biópsias foram executadas: 4 hiperplasias atípicas e um câncer micro-invasor (96).

A primeira mamografia de que se tem notícia no Rio Grande do Sul foi realizada por Dakir Duarte em 1968, mas a difusão do método só começou a acontecer a partir da segunda metade da década de 70 e início dos anos 80 (31). O mesmo autor informa que a média diária de mamografias realizadas numa clínica radiológica de Porto Alegre, em 1975, era de 8 exames; em 1980, 25 exames e em 2005, 65 exames.

Entre os anos de 1993 e 1995, segundo Koch (2000), registrou-se expressivo aumento de mamógrafos no Brasil e foi criado um Programa de Certificação da Qualidade em Mamografia com a adesão de 73% das clínicas de radiologia (33).

2.4 Séries temporais analisando o tamanho tumoral

Reconhecida a importância do tamanho tumoral como fator prognóstico e marcador de sobrevida, alguns autores fizeram análises temporais sobre o comportamento do diâmetro da neoplasia.

Joensuu (1991) comparou duas séries finlandesas: uma de 439 pacientes diagnosticadas no período de 1945-65 e outra, de 370 pacientes de 1980 – 1985. A proporção de mulheres com tumores até 2 cm aumentou de 13 para 41% ($p < 0.0001$) (97).

Villar e Candel (1992) estudaram 779 casos de CM entre 1981 e 1990, detectando uma redução progressiva no tamanho tumoral ($p < 0.003$) com a percentagem de estágios II aumentando expressivamente e os estágios IIIa diminuindo, em forma paralela (98).

Kricker (1995) realizou estudo para verificar se houve redução do tamanho tumoral em pacientes de 50-69 anos comparadas com as de 40-49 anos, incluídas em programa de rastreamento mamográfico, no período entre 1986 e 1992. O tamanho do tumor foi determinado pelo exame patológico da lesão. A percentagem de tumores de menos de 1 cm aumentou de 7% em 1986 para 12%, em 1992, estatisticamente significativa na população mais idosa, mas não na faixa dos 40-49 (99).

Parker (1999) apresentou os dados de um estudo retrospectivo realizado em 827 pacientes com câncer diagnosticado entre 1993 e 1996, na Califórnia, demonstrando a influência do rastreio mamográfico para rebaixar o tamanho dos tumores: entre as pacientes que não

fizeram mamografia, 65.7% tinham tumores maiores do que 2 cm, enquanto que, entre as escrutinadas, somente 36.9% apresentaram lesões maiores do que 2 cm (100).

Scheiden e Sand (2001) publicaram os resultados do Programa Nacional de Rastreo Mamográfico de Luxemburgo, lançado em 1992, comparando-os com os dados do Registro Nacional de Câncer. Observaram que, no período de 1983 a 1994, o diagnóstico de carcinoma *in situ* triplicou e o tamanho médio dos tumores invasivos diminuiu de 2,4 cm para 1,4 cm (101).

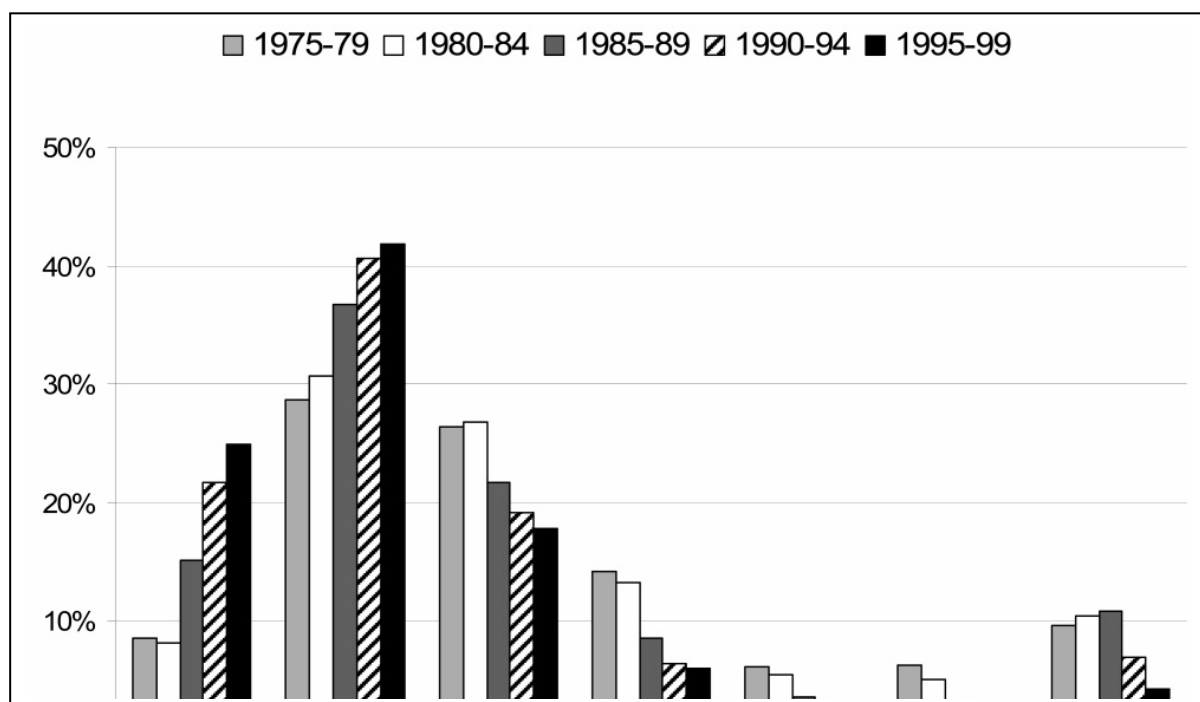
Michaelson, Kopans e Silverstein (2003) analisaram o tamanho tumoral em 1352 pacientes de três instituições diferentes (Van Nuys Center, Massachusetts General Hospital e o banco de dados sueco de Tabar e Tubiana) e aplicando equações matemáticas, validadas em trabalho anterior (Michaelson 2002), verificaram que, no período de 1980 a 1990, o diâmetro tumoral médio era de 2.0 cm com taxa de mortalidade esperada de 32.9%; já no período de 1991 a 1999 o diâmetro médio baixou para 1.7 cm e a taxa de óbitos, para 29.9%.

Essas diferenças foram atribuídas a um aumento no percentual de lesões não palpáveis detectadas mamograficamente de 16% no primeiro período para 32%, no subsequente (102). Os carcinomas *in situ* foram excluídos da análise, mas os autores reconhecem que a descoberta de tumores invasores pequenos não é a única maneira pela qual o rastreamento pode reduzir a mortalidade. O achado das neoplasias *in situ*, antes que elas se tornem infiltrantes, é outro benefício do rastreamento. Aproximadamente 80% dos tumores de mama detectados são invasores (103). Dos 20% que são *in situ*, estima-se que um terço deles evoluiria para invasor se deixado sem tratamento (104). Por essa razão, os autores concluem que as grandes beneficiadas com o rastreo mamográfico são as portadoras de câncer invasor.

Coburn e Cady (2004) fizeram levantamento no Registro de Câncer de Rhode Island identificando, no período de 1987 a 2001, 1966 casos de carcinoma ductal *in situ* e 11.301, de carcinoma invasor (105). Esse estado alcançou um dos maiores índices de rastreamento mamográfico dos Estados Unidos, de mais de 80% da população feminina. O diâmetro médio caiu de 2 cm para 1,5 cm, ou seja, 0,5 cm em cinco anos. Houve um decréscimo significativo na incidência de estágios III e IV e aumento da taxa de cirurgia conservadora nas mulheres de 50 a 64 anos de idade com estágio I e II e para mulheres com mais de 65 anos com estágio I. A mortalidade específica diminuiu em 25%.

Elkin e Hudis (2005) analisaram uma amostra de 166.317 casos de CM, registrados no SEER, entre 1975 e 1999, e baseando-se no tamanho tumoral, verificaram que, apenas 10% dos tumores mediam menos do que 1 cm entre 1975-1979, enquanto que, no período 1995-1999, a proporção aumentou para 25% (Figura 8) (74). Esses autores chamam atenção para o fato de que o uso do tamanho tumoral como desfecho substituto pode contribuir para uma avaliação mais correta dos resultados de sobrevida, uma vez que uma proporção substancial da melhora observada na sobrevida por estágio do TNM, nos últimos 30 anos, pode ser atribuída a esta migração do tamanho tumoral entre estágios – constituindo um artifício estatístico conhecido como “fenômeno Will Rogers” (106).

Figura 8 – Distribuição do tamanho tumoral de CM registrados no SEER



Fonte: Elkin, 2005

2.5 O tamanho do tumor e a cirurgia conservadora

A cirurgia conservadora começou a ser aplicada de forma rotineira após a publicação dos estudos clínicos randomizados de Veronesi (1981) e de Fisher (1985), nos quais demonstram que a tumorectomia ou quadrantectomia, linfadenectomia axilar e radioterapia produziam os mesmos resultados do que a cirurgia radical (34;107;108).

Esses ensaios davam como limite de indicação da cirurgia conservadora tumores até 2.5 cm de diâmetro, o que de certa forma estimulou no mundo inteiro a detecção precoce do câncer de mama (109).

No Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre a primeira cirurgia conservadora foi realizada em junho de 1981 para um tumor de 1 cm de diâmetro, abordado através da técnica da quadrantectomia tipo Veronesi (29). Com o passar do tempo, a indicação de cirurgia conservadora foi se ampliando, mas o tamanho da lesão primária continua sendo o principal parâmetro, principalmente quando se leva em conta o volume da mama (6;110;111).

No Serviço de Mastologia do HCPA os critérios para indicação de cirurgia conservadora são: a proporção relativa tumor versus mama, o desejo da paciente, ausência de lesão multicêntrica e de doença do colágeno (112) (fig. 8, 9 e 10)

Figura 9- Mastectomia radical tipo Halsted, realizada no Serviço de Mastologia / HCPA,1974



Fonte: Menke et col., 2000

Figura 10 - Primeira cirurgia conservadora realizada no Serviço de Mastologia /HCPA, jun/1981



Fonte: Menke et col, 2000

Figura 11 - Cirurgia Conservadora, SM / HCPA, 1994



Fonte: Menke et col. 2000

Em lesões mais avançadas, também se pode fazer uso do tratamento conservador, desde que se obtenha redução através de quimio/hormonioterapia neo-adjuvante (113).

Atualizações recentes dos estudos seminais de Veronesi e Fisher, após seguimento de 20 anos, comprovam a segurança da terapêutica conservadora, com índices de sobrevida iguais aos da mastectomia, embora com taxa de recidiva local um pouco maior (34;108).

Dados do Instituto Nacional do Câncer dos EUA (2005) indicam que a proporção de mulheres com estágios I e II que receberem tratamento conservador cresceu substancialmente na década de 90 e que a proporção de mulheres que recebeu só cirurgia sem radioterapia também aumentou, porém modestamente. As mulheres com mais de 65 anos de idade tiveram menos cirurgia conservadora do que as pacientes mais jovens (43).

A validação da técnica do linfonodo sentinela, a partir dos anos 2000, trouxe novo estímulo à descoberta precoce do câncer mamário, uma vez que ela é particularmente indicada em tumores menores com axila negativa (114;115).

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Estudar o perfil da população de pacientes com câncer de mama ao diagnóstico (com ênfase no tamanho tumoral) e as formas de tratamento cirúrgico utilizadas no Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ao longo de três décadas.

3.2 ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Descrever as características demográficas da população estudada.
- 3.2.2 Descrever os principais achados anatomopatológicos e o estado dos receptores hormonais no tumor.
- 3.2.3 Descrever o comportamento da média do diâmetro tumoral ao diagnóstico ao longo deste período (1972-2002).
- 3.2.4 Descrever os percentuais de distribuição de casos de câncer de mama segundo o estadiamento patológico.
- 3.2.5 Descrever as eventuais mudanças em técnicas cirúrgicas (cirurgia radical versus conservadora) no período em análise.
- 3.2.6 Verificar as taxas de sobrevida na população estudada.

REFERÊNCIAS BIBLIGRÁFICAS

- (1) Turner J, Kelly B, Swanson C, Allison R, Wetzig N. Psychosocial impact of newly diagnosed advanced breast cancer. *Psychooncology* 2005 May;14(5):396-407.
- (2) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 Mar;55(2):74-108.
- (3) Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005 Apr;34(2):405-12.
- (4) INCA- Instituto Nacional de Câncer. Estimativas de Incidência e Mortalidade para o Brasil. www.inca.gov.br 2005 November 21 Available from: URL: www.inca.gov.br
- (5) Creech CM. Tumor registrar's role in TNM staging. *Semin Surg Oncol* 1992 Mar;8(2):104-6.
- (6) Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am* 2003 Aug;83(4):803-19.
- (7) Bland KI CEIe. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 2 ed. WB Saunders; 2005.
- (8) Koscielny S, Tubiana M, Le MG, Valleron AJ, Mouriessse H, Contesso G, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984 Jun;49(6):709-15.
- (9) Jubelirer SJ, Sutton J. Survival in patients with invasive breast cancers less than one centimeter. *W V Med J* 1997 Sep;93(5):264-6.
- (10) Menke CH, Biazús JV, Cavalleiro JA et al.. Câncer de Mama. In: Freitas F, Menke Ch, Rivoire WA, Passos EP, . *Rotinas em Ginecologia*. 5ª ed. Porto Alegre: ArtMed; 2006. p. 419-436
- (11) Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. The prognosis of small primary breast cancers. *Eur J Cancer* 1999 Jun;35(6):908-12.
- (12) Shin SJ, Osborne MP, Moore A, Hayes MK, Hoda SA. Determination of size in invasive breast carcinoma: pathologic considerations and clinical implications. *Am J Clin Pathol* 2000 May;113(5 Suppl 1):S19-S29.
- (13) Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1998 Dec 15;83(12):2502-8.
- (14) Sloane J P. *Infiltrating carcinoma - morphological and molecular features of prognostic significance*. *Biopsy Pathology of the Breast*. 2nd ed. London: Arnold Plubshers; 2001.

- (15) Gebauer G, Fehm T, Lang N, Jager W. Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2002 Sep;75(2):167-73.
- (16) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 Jan 1;63(1):181-7.
- (17) Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003 Jan 25;361(9354):296-300.
- (18) Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003 Apr 26;361(9367):1405-10.
- (19) Haagensen C D. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1986.
- (20) Egan RL. Experience with mammography in a tumor institution. Evaluation of 1,000 studies. *Radiology* 1960 Dec;75:894-900.
- (21) Leborgne R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1951 Jan;65(1):1-11.
- (22) Shapiro S SPVLVW. Changes in 5 years breast cancer mortality in a breast cancer screening program. *Proceedings Seventh National Cancer Conference*. 1973. p. 663-78.
- (23) Cody HS, III. The impact of mammography in 1096 consecutive patients with breast cancer, 1979-1993: equal value for patients younger and older than age 50 years. *Cancer* 1995 Nov 1;76(9):1579-84.
- (24) Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA, Broeders MJ, Verbeek AL, de Koning HJ. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer* 2004 Aug 31;91(5):861-7.
- (25) Buiatti E, Barchielli A, Bartolacci S, Bucchi L, De LV, Federico M, et al. Stage-specific incidence of breast cancer before the beginning of organized screening programs in Italy. *Cancer Causes Control* 2002 Feb;13(1):65-71.
- (26) Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995 Jan 11;273(2):149-54.
- (27) Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Gatta G, Micheli A, et al. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. *Eur J Cancer* 2001 Sep;37(13):1659-67.
- (28) Vacek PM, Geller BM, Weaver DL, Foster RS, Jr. Increased mammography use and its impact on earlier breast cancer detection in Vermont, 1975-1999. *Cancer* 2002 Apr 15;94(8):2160-8.
- (29) Menke C H, Biazús J V, Xavier N L, Cavalheiro J A, Rabin E G, Bittelbrunn A C, cericatto R, Amoretti R K.. *Rotinas em Mastologia*. Porto Alegre: Ed Artes Médicas; 2000.

- (30) Pinotti J A. Diagnóstico em Mastologia. São Paulo: Ed Manole; 1980.
- (31) Duarte D L. A Mama em Imagens. 1ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara; 2006 (no prelo).
- (32) Montoro A F. Câncer mínimo de mama e seu tratamento/ Minimal breast cancer and its treatment. Rev bras ginecol 1983;5(1):16-20.
- (33) Koch A h, Peixoto J E, Neves A L. Análise da infra-estrutura para a mamografia no Brasil. Radiol bras 2000;33(1):23-30.
- (34) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
- (35) Leivonen MK, Saario IA, Peltokallio P, Tuominen L, Kalima TV. A suggested follow-up time for breast cancer patients. Br J Cancer 1986 Nov;54(5):837-40.
- (36) McCaffrey JF, Bennett IC, Osborne JM, Baker CA. The abnormal mammogram--what to do. Aust Fam Physician 1991 Oct;20(10):1431-5.
- (37) Bennett IC, McCaffrey JF, Baker CA, Burke MF, Lee JF, Balderson GA. Changing patterns in the presentation of breast cancer over 25 years. Aust N Z J Surg 1990 Sep;60(9):665-71.
- (38) Andea AA, Wallis T, Newman LA, Bouwman D, Dey J, Visscher DW. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. Cancer 2002 Mar 1;94(5):1383-90.
- (39) Curado MP. Registro de Câncer de Base Populacional. Revista Brasileira de Cancerologia 1990;36:43-4.
- (40) Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. J Clin Oncol 2001 Sep 15;19(18 Suppl):118S-24S.
- (41) Brondi L A. 2003. Estatísticas sobre estadiamento de tumores - Faculdade de Medicina de Sorocaba/SP (Comunicação Pessoal)
- (42) Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 2005 Oct 27;353(17):1784-92.
- (43) Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. J Natl Cancer Inst 2005 Oct 5;97(19):1407-27.
- (44) Breast Cancer: Statistics on Incidence, Survival, and Screening. 2005. Ref Type: Internet Communication
- (45) Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. Cancer 2000 May 15;88(10):2398-424.

- (46) INCA- Instituto Nacional de Câncer. Mortalidade no Brasil. INCA 2005 Available from: URL: http://www.inca.gov.br/atlas/docs/seriestemp_BR.pdf
- (47) INCA- Instituto Nacional de Câncer. Mortalidade no RS. INCA 2005 Available from: URL: http://www.inca.gov.br/atlas/docs/seriestemp_RS.pdf
- (48) Wunsch F, V, Moncau JE. [Cancer mortality in Brazil 1980-1995: regional patterns and time trends]. Rev Assoc Med Bras 2002 Jul;48(3):250-7.
- (49) INCA- Instituto Nacional de Câncer. Anos Potenciais de Vida Perdidos para tipos de câncer selecionados no Brasil entre 1995 e 1999. INCA- Instituto Nacional de Câncer 2005 Available from: URL: http://www.inca.gov.br/atlas/docs/nummedio_anosperd_MAMA.pdf
- (50) Fischmann A - Mortalidade por Algumas Neoplasias, Rio Grande do Sul, Período de 1998 a 2003 Centro Estadual de Vigilância em Saúde / RS; 2004
- (51) Hammond ME, Fitzgibbons PL, Compton CC, Grignon DJ, Page DL, Fielding LP, et al. College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors-which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. Cancer Committee and Conference Participants. Arch Pathol Lab Med 2000 Jul;124(7):958-65.
- (52) Abreu E KS. Fatores Prognósticos no Câncer de Mama Feminino. Rev Bras Cancerol 2002;48:113-31.
- (53) Wilkinson EJ, Hause LL, Hoffman RG, Kuzma JF, Rothwell DJ, Donegan WL, et al. Occult axillary lymph node metastases in invasive breast carcinoma: characteristics of the primary tumor and significance of the metastases. Pathol Annu 1982;17 Pt 2:67-91.
- (54) Kuijt GP, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, Scheijmans LJ, van Beek MW, Roumen RM. The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 2005 Jun;31(5):500-5.
- (55) Davis BW, Gelber RD, Goldhirsch A, Hartmann WH, Locher GW, Reed R, et al. Prognostic significance of tumor grade in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. Cancer 1986 Dec 15;58(12):2662-70.
- (56) Patey DH SR. The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. Lancet 1928;i:801-4.
- (57) Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer 1957 Sep;11(3):359-77.
- (58) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991 Nov;19(5):403-10.
- (59) Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. Mod Pathol 2005 Aug;18(8):1067-78.

- (60) Boiesen P, Bendahl PO, Anagnostaki L, Domanski H, Holm E, Idvall I, et al. Histologic grading in breast cancer--reproducibility between seven pathologic departments. South Sweden Breast Cancer Group. *Acta Oncol* 2000;39(1):41-5.
- (61) McGuire WL CG. Prognosis in breast cancer. *Recent Results in Breast Cancer Research*. Berlin: SpringerVerlag; 1989. p. 170-4.
- (62) Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51(3):227-38.
- (63) Lamy PJ, Pujol P, Thezenas S, Kramar A, Rouanet P, Guilleux F, et al. Progesterone receptor quantification as a strong prognostic determinant in postmenopausal breast cancer women under tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2002 Nov;76(1):65-71.
- (64) Hupperets PS, Volovics L, Schouten LJ, Jager JJ, Schouten HC, Hillen HF, et al. The prognostic significance of steroid receptor activity in tumor tissues of patients with primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1997 Dec;20(6):546-51.
- (65) Jarvinen TA, Peltto-Huikko M, Holli K, Isola J. Estrogen receptor beta is coexpressed with ERalpha and PR and associated with nodal status, grade, and proliferation rate in breast cancer. *Am J Pathol* 2000 Jan;156(1):29-35.
- (66) Hopp TA, Weiss HL, Parra IS, Cui Y, Osborne CK, Fuqua SA. Low levels of estrogen receptor beta protein predict resistance to tamoxifen therapy in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004 Nov 15;10(22):7490-9.
- (67) Buzdar AU, Vergote I, Sainsbury R. The impact of hormone receptor status on the clinical efficacy of the new-generation aromatase inhibitors: a review of data from first-line metastatic disease trials in postmenopausal women. *Breast J* 2004 May;10(3):211-7.
- (68) van't Veer LJ, Paik S, Hayes DF. Gene expression profiling of breast cancer: a new tumor marker. *J Clin Oncol* 2005 Mar 10;23(8):1631-5.
- (69) Cobleigh MA, Bittermann P, Baker J et al. Tumor gene _expression predicts distant disease-free survival (DDFS) in breast cancer patients with 10 or more positive nodes: high throughput RT-PCR assay of paraffin-embedded tumor tissues. Presented at: Thirty-ninth Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 31- June 2, 2003, Chicago, USA
- (70) Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004 Dec 30;351(27):2817-26.
- (71) Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2005 Jan;89(1):47-54.
- (72) Hankey BF, Miller B, Curtis R, Kosary C. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;(16):7-14.
- (73) Rickard M, Donnellan M. Diagnosis of small sized invasive breast cancer by an Australian mammography screening service: surrogate end-points for mortality reduction. *Aust N Z J Surg* 1998 Jun;68(6):415-8.

- (74) Elkin EB, Hudis C, Begg CB, Schrag D. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer* 2005 Sep 15;104(6):1149-57.
- (75) Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002 Aug 15;95(4):713-23.
- (76) Silverstein M J. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Annu Rev Med* 2005;51:17-32.
- (77) Tabar L, Dean PB, Kaufman CS, Duffy SW, Chen HH. A new era in the diagnosis of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2000 Apr;9(2):233-77.
- (78) Tubiana M, Koscielny S. The rationale for early diagnosis of cancer--the example of breast cancer. *Acta Oncol* 1999;38(3):295-303.
- (79) WHO National Cancer Control Programmes. WHO National Cancer Control Programmes - Policies and managerial guidelines. 2^a Ed ed. Geneva: 2002.
- (80) Koroltchouk V, Stanley K, Stjernsward J. The control of breast cancer. A World Health Organization perspective. *Cancer* 1990 Jun 15;65(12):2803-10.
- (81) Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002 Oct 2;94(19):1445-57.
- (82) Bragg LS, Deiriggi P, Hursh D, Miller D, Leight V. The effect of structured training on breast self-examination search behaviors as measured using biomedical instrumentation. *Nurs Res* 2000 Sep;49(5):283-9.
- (83) Hill D, White V, Jolley D, Mapperson K. Self examination of the breast: is it beneficial? Meta-analysis of studies investigating breast self examination and extent of disease in patients with breast cancer. *BMJ* 1988 Jul 23;297(6643):271-5.
- (84) Huguley CM, Jr., Brown RL. The value of breast self-examination. *Cancer* 1981 Mar 1;47(5):989-95.
- (85) Marinho L A B. Conhecimento, atitude e prática do auto-exame de mama e do exame de mamografia em usuárias dos centros de saúde do município de Campinas [Tese de Doutorado] Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2001.
- (86) Ciatto S, Rosselli Del TM, Zappa M. The detectability of breast cancer by screening mammography. *Br J Cancer* 1995 Feb;71(2):337-9.
- (87) Andreolli C, Di Maggio C, Galimberti V. O Exame Clínico no Diagnóstico Semiológico. In: Veronesi U LACAAC, editor. *Mastologia Oncológica*. Rio de Janeiro: Medsi Ed; 2002.
- (88) Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, Barlow WE, Rolnick S, Harris EL, et al. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jul 20;97(14):1035-43.

- (89) Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993 Apr 17;341(8851):973-8.
- (90) Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, et al. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1997 May;47(3):134-49.
- (91) Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996 Mar;131(3):301-8.
- (92) Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Day NE, Smith RA, Chen HH, et al. The relative contributions of screen-detected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. *Eur J Cancer* 2003 Aug;39(12):1755-60.
- (93) HANDS. Cássia Kiss empresta seu talento à causa da mama. HANDS - Informação e Suporte em Oncologia [6], 18-2. 2001. Day Care Center. Magazine Article
- (94) Documento de Consenso sobre o Controle do Câncer de Mama do Ministério da Saúde. *Rev Bras Cancerol* 50[2], 77-90. 2004. Magazine Article
- (95) Isaia Filho C. Campanha do dia M / Secretaria da Saúde do estado do RS. 2005 (Comunicação Pessoal)
- (96) M.Caleffi PA, Duarte D K, Pohlmann P R. Breast cancer screening in 10.000 women of an underserved population in South Brazil: The NMAMAPOA cohort. - ASCO Meeting, 2005.
- (97) Joensuu H, Toikkanen S. Comparison of breast carcinomas diagnosed in the 1980s with those diagnosed in the 1940s to 1960s. *BMJ* 1991 Jul 20;303(6795):155-8.
- (98) Villar A, Candel MT, Delgado F, Garcia J, Melchor I, Garcia A, et al. [Size of breast cancer at the time of initial diagnosis]. *Med Clin (Barc)* 1992 Feb 29;98(8):285-9.
- (99) Kricker A, Hoyer AP, McCredie M, Porter LA. Breast cancer in NSW women: a shift in tumour size. *Med J Aust* 1995 Jul 17;163(2):79-81.
- (100) Parker RG, Leung KM, Rees KS, Bassett LW, Legorreta AP. Mammographic Screening Downstages Breast Carcinomas at Time of Diagnosis: A Community-Based Experience. *Breast J* 1999 Nov;5(6):359-63.
- (101) Scheiden R, Sand J, Tanous AM, Capesius C, Wagener C, Wagnon MC, et al. Consequences of a National Mammography Screening Program on diagnostic procedures and tumor sizes in breast cancer. A retrospective study of 1540 cases diagnosed and histologically confirmed between 1995 and 1997. *Pathol Res Pract* 2001;197(7):467-74.
- (102) Michaelson JS, Satija S, Kopans D, Moore R, Silverstein M, Comegno A, et al. Gauging the impact of breast carcinoma screening in terms of tumor size and death rate. *Cancer* 2003 Nov 15;98(10):2114-24.

- (103) Silverstein MJ. The Van Nuys Breast Center: the first free-standing multidisciplinary breast center. *Surg Oncol Clin N Am* 2000 Apr;9(2):159-75.
- (104) Mokbel K. Towards optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2003 Mar;29(2):191-7.
- (105) Coburn NG, Chung MA, Fulton J, Cady B. Decreased breast cancer tumor size, stage, and mortality in rhode island: an example of a well-screened population. *Cancer Control* 2004 Jul;11(4):222-30.
- (106) Spratt JS. Will Rogers phenomenon. *Arch Surg* 1992 Jul;127(7):868.
- (107) Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985 Mar 14;312(11):665-73.
- (108) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- (109) Nold RJ, Beamer RL, Helmer SD, McBoyle MF. Factors influencing a woman's choice to undergo breast-conserving surgery versus modified radical mastectomy. *Am J Surg* 2000 Dec;180(6):413-8.
- (110) Chang E, Johnson N, Webber B, Booth J, Rahhal D, Gannett D, et al. Bilateral reduction mammoplasty in combination with lumpectomy for treatment of breast cancer in patients with macromastia. *Am J Surg* 2004 May;187(5):647-50.
- (111) Bajaj AK, Kon PS, Oberg KC, Miles DA. Aesthetic outcomes in patients undergoing breast conservation therapy for the treatment of localized breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 2004 Nov;114(6):1442-9.
- (112) Biazús J V. *Rotinas em Cirurgia Conservadora*. Porto Alegre: 2000.
- (113) Shen J, Valero V, Buchholz TA, Singletary SE, Ames FC, Ross MI, et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2004 Sep;11(9):854-60.
- (114) Giuliano AE. Current status of sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001 Oct;8(9 Suppl):52S-5S.
- (115) Xavier NL, Amaral BB, Cerski CT, Fuchs SC, Spiro BL, Oliveira OL, et al. Sentinel lymph node identification and sampling in women with early breast cancer using 99m Tc labelled dextran 500 and patent blue V dye. *Nucl Med Commun* 2001 Oct;22(10):1109-17.

ANEXOS

ARTIGO - VERSÃO EM INGLÊS

**4 TUMOR SIZE AS A SURROGATE END-POINT FOR THE DETECTION OF EARLY BREAST CANCER:
THE EXPERIENCE OF A SINGLE ACADEMIC INSTITUTION OF SOUTHERN BRAZIL OVER A PERIOD
OF THREE DECADES (1972-2002).**

(Submitted for publication)

**Carlos Henrique Menke (1,2), Paula Raffin Pohlmann (2), Ariane Backes (1), Rodrigo
Cericatto (1), Monica Oliveira (1), Ana Bittelbrunn (1) & Gilberto Schwartzmann (2)**

(1) Breast Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;

**(2) Postgraduate Course in Medicine and Medical Sciences, School of Medicine,
Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil**

To whom correspondence should be address:

Prof. Carlos H. Menke

**Breast Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande
do Sul,**

Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 600C, Porto Alegre, Brazil

Key words: Breast cancer, early detection, tumor size, conservative surgery

ABSTRACT

Background

The three decades experience in the early detection and treatment of breast cancer in the Breast Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil (1972-2002) is reported. We analyzed among others the behavior of the mean tumor diameter at diagnosis as a surrogate parameter of early breast cancer detection, the pathological staging, as well as the percentage of breast conservative surgery along this period of three decades.

METHODS

We analyzed the database from a retrospective cohort of adult women with breast cancer treated at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of the State of Rio Grande do Sul, Brazil, from March, 1972 to November, 2002. Women were 18 to 85 years old of age, with histopathologically-proven invasive breast cancer. From 2,103 women, 496 patients were excluded. A total of 1,607 women met our criteria for study entry and had follow-up information, constituting our study cohort. A single database was created. Statistical tests were two-sided and considered to be statistically significant at $p < 0.05$. Analyses were conducted using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 10. Chi-square tests for contingency tables were used to assess the associations between categorical variables. Chi-square statistics for trend were calculated to test the significance of data with evident ordering. For the Kaplan-Meier overall survival probability calculation the cohort was divided by year of diagnosis and grouped by decades: 1972-1979, 1980-1989, 1990-1999 and 2000-2002.

Results

About 75% of the cases occurred between the ages of 41 and 70 years old. Only about 1.6% of the patients were under 30 years old, while less than 15% of the patients were more than 70 years old. The average of operated cases increased as a function of time, being 7.4 cases per year in the 1970's decade, 51 cases per year in the 1980's and 91 cases per year in the 1990's. The majority of patients presented with invasive ductal carcinoma of the breast (90.7). The distribution of histopathological types did not vary significantly with time. There was a decrease of about 0.8 centimeters over this 30-year period. The incidence of early-stage tumors increased progressively over time, considering both primary tumor size and the status of axillary lymph nodes. The percentage of patients presenting with stage I breast cancer doubled in 30 years. Stage II disease dropped from 63.3% in the 1970's to 46.0% in the 2000's. Percentage of stage III disease was dropped to below 20% in recent years. The mutilating Halsted procedure that represented 11.5% of surgeries in the 1970's became a very rare procedure nowadays (less than 1% of cases). Modified radical mastectomy was the procedure applied in about 50% of women with invasive breast cancer during the observation. In contrast, breast conservative surgery increased from 17.3% in the 1970's to 43.2% in the 2000's.

Conclusions

The decrease in the mean tumor diameter at diagnosis of about 0.8 cm during this period is probably a surrogate marker of changes towards early diagnosis. When grouping patients by the AJCC/UICC staging criteria, this observation gained further support by the increase in the percentage of patients with stages I and II. This decrease in tumor size and staging was accompanied by an increased number of breast conservative surgical procedures. Although still far from satisfactory, the authors were able to observe that early diagnosis improved during this thirty year period in the institution. Further actions towards patient awareness and early detection of breast cancer are warranted.

INTRODUCTION

Over the last 30 years, early detection strategies, including public education and awareness, breast examination and screening mammography, have produced a significant decline in breast cancer mortality in various developed countries in Europe and North America (1-3). In contrast, developing countries have not been able to show such favorable statistics (4).

Early diagnosis coupled with proper patient management with surgery, irradiation and adjuvant therapy represents the key strategy to reduce mortality in women with breast cancer nowadays (5). In the 1960's, mammography was launched as a potential diagnostic tool (6;7). Since then, a number of reports showing its positive impact on patient mortality became available (8-12). In developed countries, early detection was also stimulated by the development of breast conservative surgical techniques which were introduced in the 1980's (13;14).

The survival of patients with invasive breast cancer depends directly on the primary tumor size, independently of the method of detection (15-17). Small tumor size tends to be associated with a better chance of survival (18;19), regardless of the axillary status (20). Tumor size seems more relevant as a prognostic factor in tumors up to 3 cm in diameter (20).

Due to its potential effect on the probability of survival, as well as for breast conservation, having a small tumor size at diagnosis became the goal for physicians and patients. In this sense, tumor size has been proposed as a surrogate endpoint in public and private preventive campaigns for the early detection of breast cancer (21).

In South-America, breast cancer is a public health issue in various countries, especially in Uruguay, Argentina, Chile and Brazil (4). In Southern Brazil, for example, the incidence of breast cancer is approximately 88.8/100,000 women (22).

Unfortunately, there was no official long-term public health strategy focused on the early detection of breast cancer in our region. In spite of the above considerations, it is possible that even non-coordinated and discontinuous efforts towards public awareness against breast cancer and the introduction of breast examination and screening mammography, could be driving forces to favor improvements in early diagnosis.

In 1972, the Academic Hospital of Porto Alegre from the Federal University of Rio Grande do Sul, created his Breast Unit, with the aim of providing a dedicated multidisciplinary care to patients with breast disorders. In this paper, we describe our three decades experience in the early detection of breast cancer (1972-2002).

Being a single academic institution that provides medical care to a very heterogeneous patient population in terms of access to information about cancer prevention and early detection, specially screening mammography, we thought it would be appropriate to analyze the behavior of surrogate parameters of early breast cancer detection, such as the median tumor diameter at diagnosis, clinical staging, as well as the percentage of breast conservative surgery along this period of three decades.

MATERIAL AND METHODS

The current analysis was performed using the database from a retrospective cohort evaluating all adult women with breast cancer diagnosis treated at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of the State of Rio Grande do Sul, Brazil, from March 1st 1972 to November 30th 2002. This institution is one of the major reference

hospitals in Southern Brazil. Data were obtained from the Surgical and Pathology Hospital Registry, to identify all women 18 to 85 years old of age who had undergone surgical excision of a malignant breast lesion during this period. Eligible patients had histopathologically-proven invasive breast cancer.

The original patient list contained 2,103 women. We excluded 496 patients for any of the following reasons: male gender, unavailable pathological report, biopsy/surgery outside the institution, histology other than carcinoma (sarcoma, lymphoma, melanoma, and undifferentiated tumors), lack of information on tumor diameter on pathological report, lack of tumor at pathological examination, insufficient data in the patient files, use of neo-adjuvant therapy or diagnosis of *in situ* carcinoma without any invasive component. A total of 1,607 women met our criteria for study entry and had follow-up information, constituting our study cohort (Figure 1).

Patients presenting with multiple lesions or bilateral tumors had their larger lesion recorded for the present description. Data were collected from pathological reports and patient records. A special form designed for this study was used to obtain information about personal and family story of breast cancer. Tumor diameter was based on pathological measurement, performed and recorded in two dimensions by the pathologist. Data on axillary's status, number of removed nodes, histology, differentiation grade, hormonal receptors expression were also collected from pathological reports. Patient age, menopausal status, personal or familial cancer history, surgical treatment, and medical therapy were collected from each patient record. Date of diagnosis and type of surgical treatment were also recorded, as well as date of relapse and death from those kept on follow-up. For patients lost from follow up, date of last medical visit was considered for survival calculations.

Definitive surgical procedure was recorded in all cases, even when a previous diagnostic biopsy was taken. In case of more than one surgical procedure in the same breast, the more aggressive surgery was recorded. Some patients had bilateral tumors, being both recorded. No patient with core biopsy alone was found.

Due to the design of the study it was not possible to determine accurately the percentage of patients with metastatic disease at diagnosis. All data were collected by trained personnel. All protocol procedures were reviewed and approved by the local institutional review board. All authors signed a confidentiality agreement to access patient information and to keep individual patient information anonymously.

A single database was created. Statistical tests were two-sided and considered to be statistically significant at $p < 0.05$. Analyses were conducted using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 10. The duration of follow-up was calculated as the number of days from biopsy of the lesion to the date of death (according to the death certificate) or last registered contact in the hospital. Chi-square tests for contingency tables were used to assess the associations between categorical variables. Chi-square statistics for trend were calculated to test the significance of data with evident ordering. For the Kaplan-Meier overall survival probability calculation the cohort was divided by year of diagnosis and grouped by decades: 1972-1979, 1980-1989, 1990-1999 and 2000-2002.

RESULTS

A summary of our study protocol is depicted in Figure 1. From a total of 2103 patients accrued initially, 496 cases (23.6%) were excluded. The main reasons for exclusion were: no record of tumor diameter on pathological report (134 cases), prior neo-adjuvant therapy (106 cases), definitive surgery outside the institution (83 cases) and diagnosis of

in situ ductal carcinoma with no evidence of an invasive component (73 cases). A detailed list of patients excluded from the analysis is shown in the same figure. As a result, the final study population comprised a total of 1607 patients.

Almost half of the patients were residents of the city of Porto Alegre (46.3%), the remaining patients being mostly from the vicinity of Porto Alegre (16.9%) or from other regions in the State of Rio Grande do Sul (31.7%). In Table 1, the distribution of patients included in the study by geographic region is summarized.

In Table 2, the distribution of patients according to age, personal or family history of breast cancer is presented. About 75% of the cases occurred between the ages of 41 and 70 years old. Only about 1.6% of the patients were under 30 years old, while less than 15% of the patients were more than 70 years old. The distribution was more balanced after the decade of 1990, with 25.2%, 23.7% and 25.9% of the cases occurring in the 41-50, 51-60 and 61-70 years old strata, respectively. Figure 2 shows the distribution of the whole group of patients according to their age at diagnosis.

The average of operated cases increased as a function of time, being 7.4 cases per year in the 70's decade, 51 cases per year in the 80's and 91 cases per year in the 90's. Some discrepancy between the percentage of patients with personal history of breast cancer in different time intervals was observed. That was much higher in the first years (13.2%), but was maintained around 2-4% of cases since the early 1980's. A similar observation was made for the occurrence of a familial history of breast cancer, which was shown to be higher in the first years of the creation of the Breast Unit (17.9%) and dropped to about 9-13% thereafter. This discrepancy may be related to differences in accuracy of data collection along the time.

In Table 3, the main histopathological features of the tumor are summarized. The majority of patients presented with invasive ductal carcinoma of the breast (90.7%). Mixed tumors in which a ductal component was also present were also considered as ductal for analysis. The distribution of histopathological types did not vary significantly with time. The information about tumor grade was unavailable in 90.4% of pathological reports from the 1970's, but available in 40.2% of reports in the 1990's. Although relevant for therapeutic decisions in breast cancer, the information on histopathological grade was still unavailable in 17.3% of cases operated in more recent years.

The mean tumor diameter was measured in centimeters and presented per each decade since 1972 up to 2002. In Figure 3, the results of tumor diameter are depicted. There was a decrease of about 0.8 centimeters over this 30-year period. The same effect was observed when analyzing the change in mean tumor diameter by smaller time intervals, such as 3 or 5 years (data not shown). The mean tumor diameter of patients operated in the 1970's was 3.5 cm (standard deviation 2.13), while it decreased to 2.77 cm (SD 1.87) between 2002-2002 ($p = 0.014$). These figures are also summarized in Table 4.

In Table 5, the AJCC/UICC (23) staging of patients included in the study is presented for each time interval. As patients undergoing neo-adjuvant therapy for stage III disease were excluded from analysis, chest wall or skin involvement by breast cancer was not considered here. The incidence of early-stage tumors increased progressively over time, considering both primary tumor size and the status of axillary lymph nodes. This data was statistically significant.

The percentage of patients presenting with stage I breast cancer doubled in 30 years. Stage II disease dropped from 63.3% in the 1970's to 46.0% in the 2000's. Percentage of stage III disease was dropped to below 20% in recent years. Stage IV disease was not evaluated in this project due to design characteristics and is likely to be similarly

distributed among the groups. Patients with metastatic breast cancer that did not have breast biopsies or definitive surgery in our institution were also not included in the analysis.

The analysis of surgical practices along this three decades revealed that surgical procedures changed dramatically over these three decades. The mutilating Halsted procedure that represented 11.5% of surgeries in the 1970's became a very rare procedure nowadays (less than 1% of cases). Modified radical mastectomy was the procedure applied in about 50% of women with invasive breast cancer during these 30 years of observation. In contrast, breast conservative surgery increased from 17.3% in the 1970's to 43.2% in the 2000's. These data is summarized in Table 6.

In Figure 4, the data on the analysis of estrogen and progesterone receptors in the tumor is shown in different time intervals. As illustrated in the figure, the information on hormone receptor status became progressively more available over time. The analysis of estrogen receptor tests was available earlier, but few patients were tested before 1990's. Notably, about 65% of all tested patients had positive estrogen and/or progesterone receptors in the tumor (data not shown).

Due to the retrospective nature of this study, data on patient survival was scarcely available. Only 149 deaths (9.3% of all included patients) were confirmed by the end of present analysis. In Figure 5, the probability of survival according to the AJCC stage considering only tumor size and axillary lymph node status is estimated. The mean follow up period was 56 months (maximum follow up = 317 months or 26 years). As expected, patients presenting with earlier tumors had better probability of survival.

DISCUSSION

Breast cancer represents a major challenge in public health in both developed and developing countries (24). Although various etiological factors involved in breast carcinogenesis have been identified (25-27), it was only recently that potential pharmacological interventions, such as the use of tamoxifen, showed clinical benefit in chemoprevention studies (28). In practical terms, early detection is still the basis for public health strategies aimed at reducing breast cancer mortality (29).

In spite of the lack of an official and/or sustained governmental policy towards the early detection of breast cancer in Brazil, data obtained from our institution suggests that some improvements in this scenario have been made over the last three decades.

The decrease in the mean tumor diameter at diagnosis of about 0.8 cm during this period is probably a surrogate marker of this change towards early diagnosis (30). When grouping patients by the AJCC/UICC staging criteria, this observation gained further support.

In Brazil, even without official programs directed for early detection, there has been an explosion of authorized centers to perform mammograms in the main cities, including Porto Alegre, together with a progressive increment in the quality and interpretation of the exams (31).

In addition, isolated preventive campaigns to stimulate early diagnosis of breast cancer started in this geographic area in the 1980's. These campaigns, better public awareness and physician education might have indeed caused a shift towards earlier diagnoses, which was reflected in the gradual decrease in tumor size at diagnosis.

This decrease in tumor size and clinical staging was accompanied by an increased number of breast conservative surgical procedures. As previously described by many authors, in this cohort the probability of survival was also higher for patients presenting with earlier stages of disease (32-34)

Over the years, our Breast Unit witnessed important changes in patient characteristics, mainly related to socioeconomic restraints. Local demographic data confirms the gradual change towards a decline in the socioeconomic status of our patient population (35) Although that could be a factor to alter the characteristics of our study population over time, it probably represents a potential bias towards poorer results.

Histological grading and hormonal receptor status became progressively available during time, but even in recent years a high percentage of patients had no access to this valuable information. This is a cause of great concern, considering the importance of hormonal status for treatment planning (36). Similarly, the HER2 status was only recently introduced in the routine evaluation of our patients as a tool to estimate prognosis and to guide therapeutic decisions. That was not considered in the present analysis (37).

Due to the study design, it was not possible to conclude whether the decreased frequency of personal or familial history of breast cancer was due to a change in the biology of the disease, distribution of environmental risk factors or the result of inaccurate registry. In the same way, metastatic breast cancer at presentation was not evaluated here, due to the weakness of retrospective data. On the other hand, data presented here resemble prospective data from other centers (38;39).

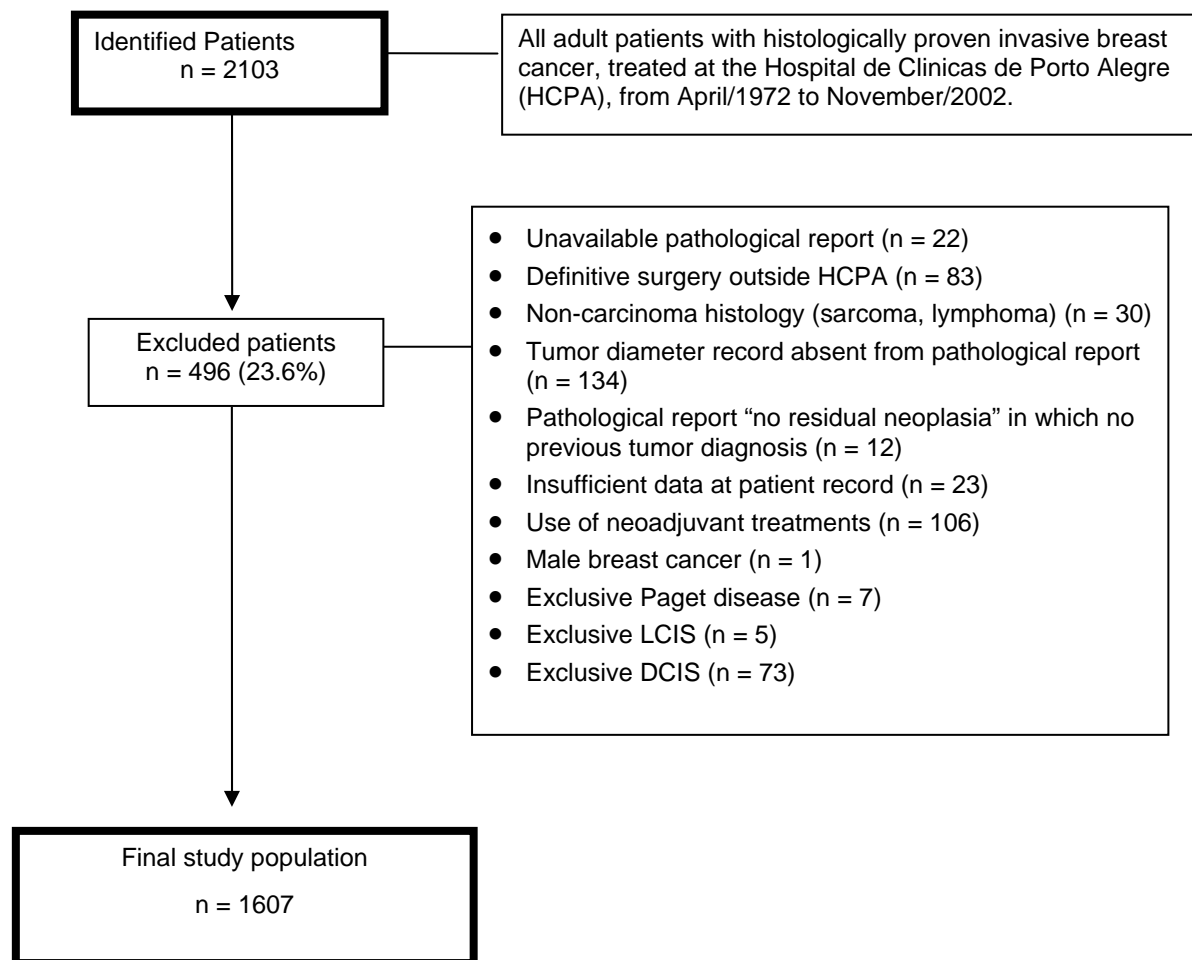
To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the use of mean tumor diameter as a surrogate marker for the early detection of breast cancer in our country. Considering the limitations of collecting reliable data on patient survival in large

retrospective series, our study provides relevant information on the use of this information as a indirect measurement of a change towards early diagnosis of breast cancer.

Even without an official population-based preventive program for 30 years in this geographic area, we were able to demonstrate a shift in tumor size since the 1970's. This shift was accompanied by changes in surgical practices, meaning less aggressive surgery, and might have impacted favorably on survival for our breast cancer patients.

It should be realized, however, that the mean tumor diameter observed at diagnosis for most patients included in our study were far above the desirable levels. In most studies reported in the literature, the impact of early detection of breast cancer upon survival is mainly observed when patients are diagnosis either with non-palpable lesion by screening mammography, or when they come with less than 1.5 cm palpable lesions (40).

Therefore, developing countries such as Brazil, in which most patients are still diagnosed at clinical stage III disease (4) have a long way to go in terms of patient awareness and the establishment of official public health policies for the early detection of breast cancer.

Figure 1 - Study Protocol**Table 1- Patient site of geographic origin**

Origin	n	%
Porto Alegre	744	46,3
Suburbs of Porto Alegre	271	16,9
Country side within State	509	31,7
Outside State	29	1,8
Unavaible information	54	3,4

Table 2 - Characteristics of 1607 evaluated patients with invasive carcinoma of the breast.

Variable	Period				Total
	1972 - 1979	1980 - 1989	1990 - 1999	2000 - 2002	
Age groups*	0	5	20	1	26
Up to 30y	0.0%	1.0%	2.2%	0.7%	1.6%
31-40y	5	61	114	10	190
	9.6%	12.0%	12.6%	7.2%	11.8%
41-50y	21	161	228	35	445
	40.4%	31.6%	25.1%	25.2%	27.7%
51-60y	7	119	204	33	363
	13.5%	23.4%	22.5%	23.7%	22.6%
61-70y	12	109	212	36	369
	23.1%	21.4%	23.4%	25.9%	23.0%
71y or more	7	54	129	24	214
	13.5%	10.6%	14.2%	17.3%	13.3%
Total/decade	52	509	907	139	1607
	3.2%	31.7%	56.4%	8.6%	100.0%
Personal history of BC # Present §	5	9	29	2	45
	13.2%	2.0%	3.7%	1.6%	3.2%
Absent	33	443	745	122	1343
	86.8%	98.0%	96.3%	98.4%	96.8%
Total/decade	38	452	774	124	1388 †
	2.7%	32.6%	55.8%	8.9%	100.0%
Familial history of BC Present	5	47	66	11	129
	17.9%	12.3%	9.2%	9.2%	10.3%
Absent	23	336	655	108	1122
	82.1%	87.7%	90.8%	90.8%	89.7%
Total/decade	28	383	721	119	1251 †
	2.2%	30.6%	57.6%	9.5%	100.0%

* Age of patients: Range 19 – 99 years (Median 54 years)

Breast cancer: BC

§ Pearson Chi-Square 15.843 P = 0.001

† Differences in totals are due to missing cases in crosstabs.

Figure 2: Distribution of patients according to their age at diagnosis.

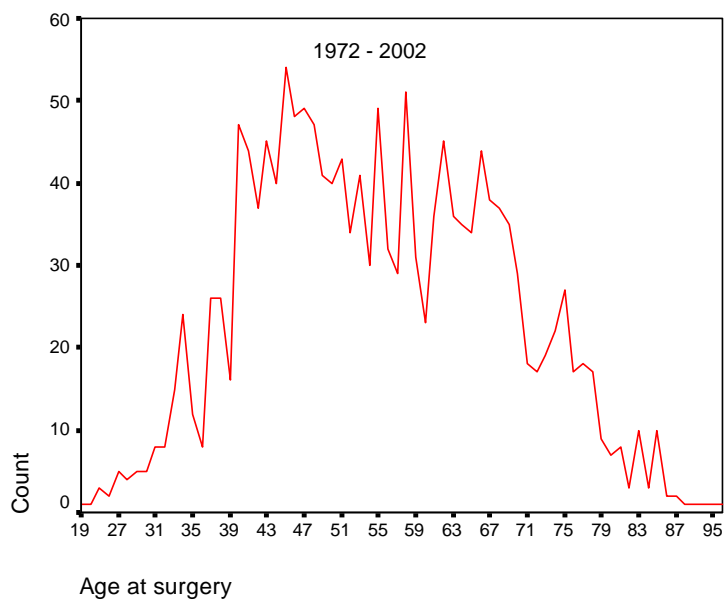


Table 3: Tumor characteristics according to the decade of diagnosis.

Variable	Period				Total	
	1972 - 1979	1980 - 1989	1990 - 1999	2000 - 2002		
Histology	Ductal carcinoma	47 90,4%	466 91,6%	827 91,2%	118 84,9%	1458 90,7%
	Lobular carcinoma	2 3,8%	20 3,9%	46 5,1%	14 10,1%	82 5,1%
	Tubular carcinoma	0 0,0%	4 0,8%	15 1,7%	6 4,3%	25 1,6%
	Coloidal carcinoma	0 0,0%	3 ,6%	8 ,9%	0 0,0%	11 ,7%
	Medular carcinoma	1 1,9%	11 2,2%	9 1,0%	0 0,0%	21 1,3%
	Other carcinoma	2 3,8%	5 1,0%	2 0,2%	1 0,7%	10 0,6%
	Total/decade	52 3,2%	509 31,7%	907 56,4%	139 8,6%	1607 100%
	Histologic al Grade *	Grade I	0 0,0%	5 1,0%	70 7,7%	26 18,7%
Grade II		0 0,0%	26 5,1%	341 37,6%	64 46,0%	431 26,8%
Grade III		5 9,6%	15 2,9%	131 14,4%	25 18,0%	176 11,0%
No available information		47 90,4%	463 91,0%	365 40,2%	24 17,3%	899 55,9%
Total/decade		52 3,2%	509 31,7%	907 56,4%	139 8,6%	1607 100,0%

* Pearson Chi-Square 470,937
Asymp. Sig. (2-sided) $p < 0.001$

Figure 3: Tumor size measured in centimeters and classified by decade.

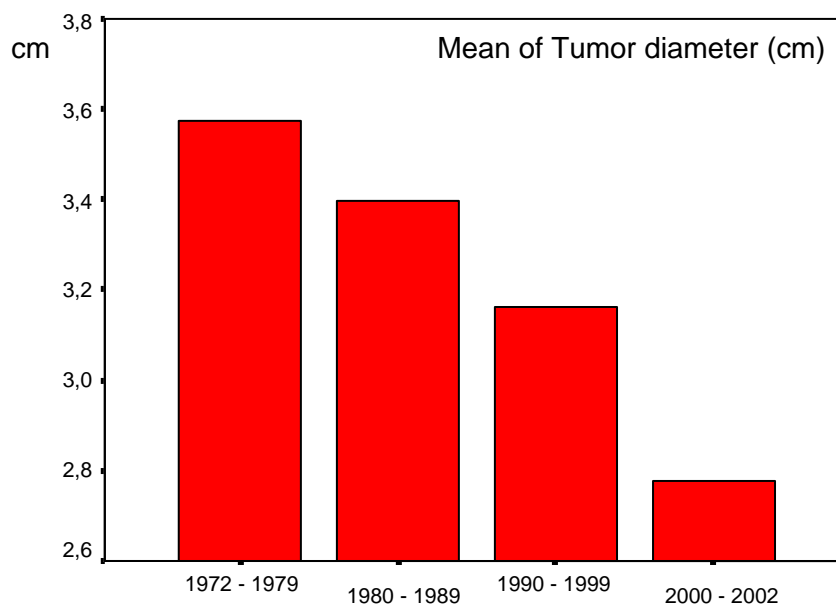


Table 4: Tumoral diameter

Decade	Mean (cm)	Std. Deviation	Median	Minimum (cm)	Maximum (cm)
From 1972 to 1979	3.575	2.1392	3.350	0.7	12.0
From 1980 to 1989	3.398	2.0879	3.000	0.3	13.0
From 1990 to 1999	3.164	2.3424	2.500	0.2	24.0
From 2000 to 2002	2.778	1.8727	2.500	0.5	12.5
Total	3.218	2.2257	2.700	0.2	24.0

Table 5: AJCC stage groupings of invasive tumors at presentation along the time

Variable		Period				Total
		1972 - 1979	1980 - 1989	1990 - 1999	2000 - 2002	
Primary tumor size AJCC	T1 (≤ 2cm)	15 28,8%	156 30,6%	368 40,6%	65 46,8%	604 37,6%
	T2 (2.1-5.0 cm)	29 55,8%	279 54,8%	430 47,4%	62 44,6%	800 49,8%
	T3 (> 5cm)	8 15,4%	74 14,5%	109 12,0%	12 8,6%	203 12,6%
	Total/decade	52 3,2%	509 31,7%	907 56,4%	139 8,6%	1607 100,0%
Axillary status	Negative Axilla	35 72,9%	249 50,0%	482 54,3%	82 59,4%	848 53,9%
	1-3 LN+	4 8,3%	116 23,3%	232 26,1%	33 23,9%	385 24,5%
	4-9 LN+	6 12,5%	71 14,3%	94 10,6%	8 5,8%	179 11,4%
	≥10 LN+	3 6,3%	62 12,4%	80 9,0%	15 10,9%	160 10,2%
Total/decade	48 3,1%	498 31,7%	888 56,5%	138 8,8%	1572 [‡] 100,0%	
AJCC Staging	Stage I	8 16,3%	92 18,2%	248 27,4%	49 35,3%	397 24,8%
	Stage II	31 63,3%	263 52,0%	438 48,5%	64 46,0%	796 49,8%
	Stage III	10 20,4%	151 29,8%	218 24,1%	26 18,7%	405 25,3%
	Total/decade	49 3,1%	506 31,7%	904 56,6%	139 8,7%	1598* 100,0%

[‡] Differences in totals are due to missing cases in crosstabs.

* In 9 cases axillary status was unknown

Table 6: Surgical procedure according to decade of diagnosis.

Variable	Period				Total
	1972 - 1979	1980 - 1989	1990 - 1999	2000 - 2002	
Breast biopsy	3 5,8%	9 1,8%	6 0,7%	4 2,9%	22 1,4%
Breast conservative surgery	9 17,3%	251 49,4%	439 48,5%	60 43,2%	759 47,3%
Simple Mastectomy	9 17,3%	34 6,7%	49 5,4%	4 2,9%	96 6,0%
Modified Radical Mastectomy	25 48,1%	213 41,9%	410 45,3%	70 50,4%	718 44,8%
Halsted Procedure	6 11,5%	1 0,2%	1 0,1%	1 0,7%	9 0,6%
Total/decade	52 3,2%	508 31,7%	905 56,4%	139 8,7%	1604 100,0%

Figure 4: Estrogen and progesterone receptors according to the decade of diagnosis.

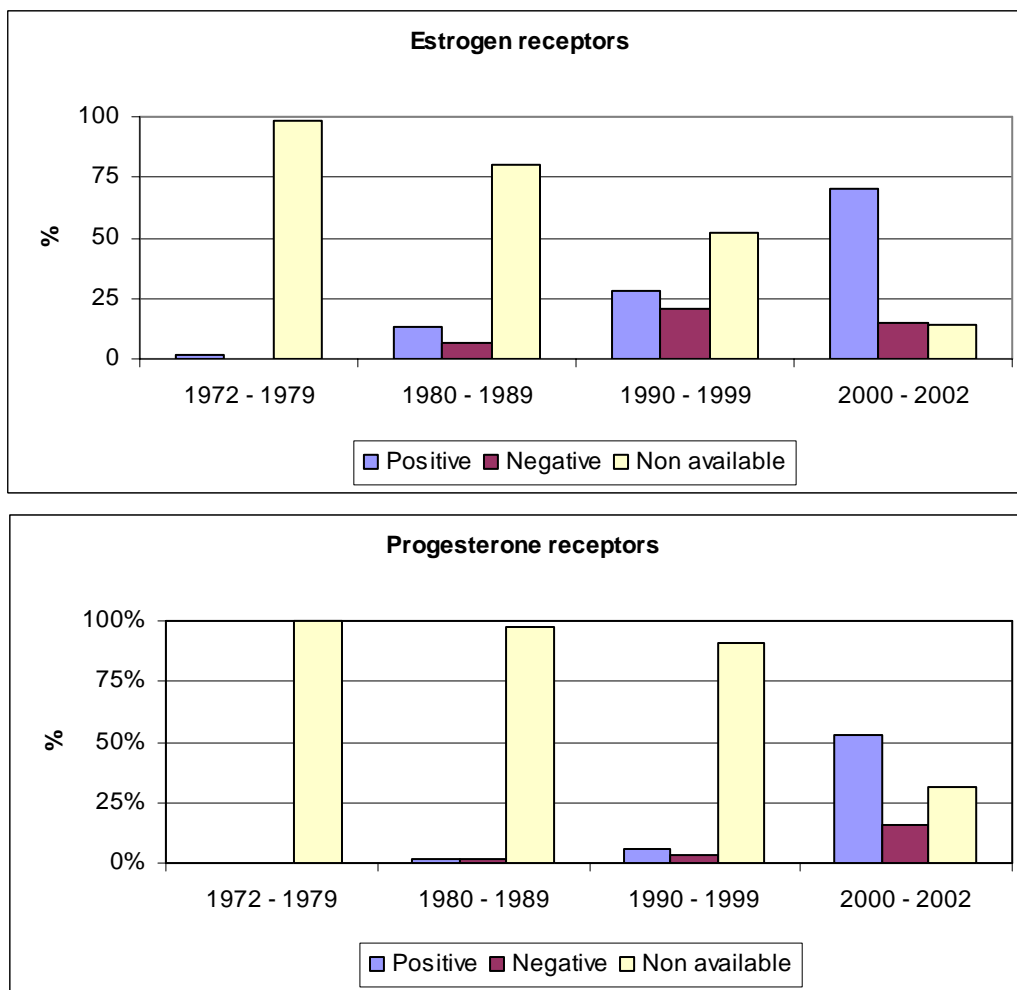
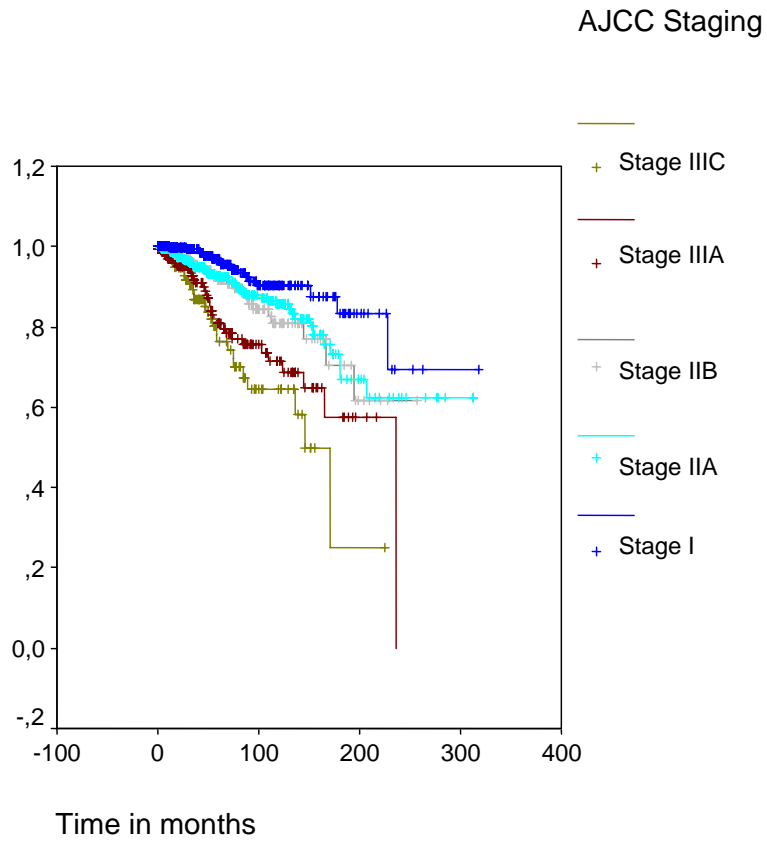


Figure 5: Probability of survival according to AJCC staging, considering only tumor size and axillary status.



REFERENCES

- (1) Ries L A G EMPKCLea. SEER - Cancer Statistics Review, 1975-2000. National Cancer Institute Review 2003 [cited 2005 Dec 2]; Available from: URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000
- (2) Abreu E KS. Fatores Prognósticos no Câncer de Mama Feminino. Rev Bras Cancerol 2002;48:113-31.
- (3) Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. Int J Epidemiol 2005 Apr;34(2):405-12.
- (4) Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. J Clin Oncol 2001 Sep 15;19(18 Suppl):118S-24S.
- (5) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- (6) Leborgne R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1951 Jan;65(1):1-11.
- (7) Egan RL. Experience with mammography in a tumor institution. Evaluation of 1,000 studies. Radiology 1960 Dec;75:894-900.
- (8) Shapiro S SPVLVW. Changes in 5 years breast cancer mortality in a breast cancer screening program. Proceedings Seventh National Cancer Conference. 1973. p. 663-78.
- (9) Cody HS, III. The impact of mammography in 1096 consecutive patients with breast cancer, 1979-1993: equal value for patients younger and older than age 50 years. Cancer 1995 Nov 1;76(9):1579-84.
- (10) Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA 1995 Jan 11;273(2):149-54.
- (11) Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Gatta G, Micheli A, et al. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. Eur J Cancer 2001 Sep;37(13):1659-67.
- (12) Vacek PM, Geller BM, Weaver DL, Foster RS, Jr. Increased mammography use and its impact on earlier breast cancer detection in Vermont, 1975-1999. Cancer 2002 Apr 15;94(8):2160-8.
- (13) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with

radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1227-32.

- (14) Saario IA, Leivonen MK, Tolppanen EM, Kalima TV, Appelqvist P, Salmo M. Changes in the treatment and prognosis of breast cancer. *Ann Chir Gynaecol* 1986;75(5):254-9.
- (15) Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002 Aug 15;95(4):713-23.
- (16) Coburn NG, Chung MA, Fulton J, Cady B. Decreased breast cancer tumor size, stage, and mortality in Rhode Island: an example of a well-screened population. *Cancer Control* 2004 Jul;11(4):222-30.
- (17) Elkin EB, Hudis C, Begg CB, Schrag D. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer* 2005 Sep 15;104(6):1149-57.
- (18) Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1998 Dec 15;83(12):2502-8.
- (19) Sloane J P. Infiltrating carcinoma - morphological and molecular features of prognostic significance. *Biopsy Pathology of the Breast*. 2nd ed. London: Arnold Publishers; 2001.
- (20) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 Jan 1;63(1):181-7.
- (21) Rickard M, Donnellan M. Diagnosis of small sized invasive breast cancer by an Australian mammography screening service: surrogate end-points for mortality reduction. *Aust N Z J Surg* 1998 Jun;68(6):415-8.
- (22) MORTALIDADE POR ALGUMAS NEOPLASIAS, RIO GRANDE DO SUL, PERÍODO DE 1998 a 2003 Centro Estadual de Vigilância em Saúde / RS; 2004.
- (23) Breast. American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6^a ed ed. Nova York: Springer; 2002. p. 171-80.
- (24) Carlson RW, Anderson BO, Chopra R, Eniu AE, Jakesz R, Love RR, et al. Treatment of breast cancer in countries with limited resources. *Breast J* 2003 May;9 Suppl 2:S67-S74.
- (25) Boyle P. Breast cancer control: Signs of progress, but more work required. *Breast* 2005 Dec;14(6):429-38.
- (26) Seeger H, Wallwiener D, Kraemer E, Mueck AO. Comparison of possible carcinogenic estradiol metabolites: Effects on proliferation, apoptosis and metastasis of human breast cancer cells. *Maturitas* 2005 Oct 3.
- (27) Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist* 2004;9(4):361-77.

- (28) Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003 Jan 25;361(9354):296-300.
- (29) Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Day NE, Smith RA, Chen HH, et al. The relative contributions of screen-detected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. *Eur J Cancer* 2003 Aug;39(12):1755-60.
- (30) Michaelson JS, Satija S, Kopans D, Moore R, Silverstein M, Comegno A, et al. Gauging the impact of breast carcinoma screening in terms of tumor size and death rate. *Cancer* 2003 Nov 15;98(10):2114-24.
- (31) Koch A h PJENAL. Análise da infra-estrutura para a mamografia no Brasil. *Radiol bras* 2000;33(1):23-30.
- (32) Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985 Mar 14;312(11):665-73.
- (33) Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990;26(6):668-70.
- (34) Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, Kramar A, Rotstein S. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995 Dec;13(12):2869-78.
- (35) HCPA - Relatório anual. In press 2005.
- (36) Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51(3):227-38.
- (37) Ariga R, Zarif A, Korasick J, Reddy V, Siziopikou K, Gattuso P. Correlation of her-2/neu gene amplification with other prognostic and predictive factors in female breast carcinoma. *Breast J* 2005 Jul;11(4):278-80.
- (38) Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996 Mar 20;88(6):365-71.
- (39) Cummings SR, Lee JS, Lui LY, Stone K, Ljung BM, Cauleys JA. Sex hormones, risk factors, and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in older women: a long-term prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 May;14(5):1047-51.
- (40) Parker RG, Leung KM, Rees KS, Bassett LW, Legorreta AP. Mammographic Screening Downstages Breast Carcinomas at Time of Diagnosis: A Community-Based Experience. *Breast J* 1999 Nov;5(6):359-63.

ARTIGO – VERSÃO EM PORTUGUÊS

**5 O TAMANHO TUMORAL COMO DESFECHO SUBSTITUTO NA DETECÇÃO
PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA:
EXPERIÊNCIA DE TRÊS DÉCADAS DO SERVIÇO DE MASTOLOGIA DO HOSPITAL
DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE / RS
(Submetido à publicação)**

Carlos Henrique Menke (1,2), Paula Raffin Pohlmann (2), Ariane Backes (1), Rodrigo Cericatto (1), Monica Oliveira (1), Ana Bittelbrunn (1) & Gilberto Schwartzmann (2)

(1) Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil;

(2) Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Palavras chaves: Câncer de mama, detecção precoce, tamanho tumoral, cirurgia conservadora.

Endereço para correspondência:

**Prof. Carlos H. Menke
Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 600C, Porto Alegre, Brasil
e.mail:cmenke@hcpa.ufrgs.br**

Porto Alegre, 2005

Resumo

Retrospecto

A experiência de três décadas na detecção e tratamento do câncer de mama (CM) no Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil (1972-2002) é relatada. Nós analisamos, entre outros, o comportamento do diâmetro tumoral no diagnóstico como parâmetro substituto de detecção precoce do CM, o estadiamento TNM patológico, assim como o percentual de cirurgia conservadora da mama ao longo destas três décadas.

Material e Métodos

Foi analisada a base de dados formada por uma coorte retrospectiva de mulheres adultas com CM tratadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal Rio Grande do Sul, Brasil, de Março de 1972 a Novembro de 2002. As mulheres eram de 18 a 85 anos de idade com CM invasor histopatologicamente comprovado. De um total de 2.103 mulheres, 496 foram excluídas. Um total de 1.607 mulheres preencheram os critérios de inclusão no estudo e tiveram informações sobre o seguimento, constituindo a nossa coorte. Uma base de dados única foi criada. Os testes estatísticos foram considerados significantes com $p < 0.05$. As análises foram conduzidas usando o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 10. Testes de qui-quadrado para tabelas de contingência foram empregados para avaliar as associações entre as variáveis categóricas. Estatísticas qui-quadrado para tendências foram calculadas para testar a significância dos dados. Para cálculo da probabilidade de sobrevida global, pelo método de Kaplan-Meier, a coorte foi dividida por ano de diagnóstico e agrupada por décadas: 1972-1979, 1980-1989, 1990-1999 e 2000-2002.

Resultados

Cerca de 75% dos casos ocorreram entre as idades de 41 e 70 anos. Somente 1.6% das pacientes estavam abaixo dos 30 anos de idade, enquanto menos 15% delas tinham mais de 70 anos. A média dos casos operados aumentou com o tempo, sendo de 7.4 casos por ano na década de 70, 51 casos por ano na de 80 e de 91 casos por ano na de 90. A maioria das pacientes apresentavam carcinoma ductal invasor (90.7%). A distribuição dos tipos histopatológicos não variou significativamente com o tempo. Houve decréscimo de 0.8 centímetros neste período de 30 anos. A incidência de tumores em estágio precoce aumentou progressivamente, considerando o tamanho do tumor primário e o estado dos gânglios axilares. A porcentagem de pacientes com estágio I dobrou em 30 anos. A doença no estágio II caiu de 63.3% nos anos 70 para 46.0% nos anos 2000. A porcentagem de casos do estágio III diminuiu para menos de 20% em anos recentes. A mastectomia radical tipo Halsted, que representava 11.5% das cirurgias nos anos 70, tornou-se procedimento muito raro atualmente (menos de 1% dos casos). A mastectomia radical modificada foi a técnica aplicada em cerca de 50% das mulheres com CM invasor durante estes anos de observação. Em contraste, a cirurgia conservadora aumentou de 17.3% nos anos 70, para 43.2% nos anos 2000.

Conclusões

A diminuição do diâmetro médio do tumor ao diagnóstico de 0.8 cm durante este período, é, provavelmente, um marcador substituto de tendência a um diagnóstico mais precoce. Se agruparmos as pacientes pelo estadiamento AJCC/UICC, esta observação ganha mais suporte pelo incremento no percentual de estágios I e II. Esta diminuição no tamanho tumoral e no estadiamento patológico foi acompanhada de um aumento no número de cirurgias conservadoras. Embora ainda longe do satisfatório, os autores puderam observar que o diagnóstico precoce melhorou durante este período. Ações de saúde pública no sentido de melhor conscientização da população feminina e de um diagnóstico mais precoce do câncer de mama são necessárias.

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos 30 anos, as estratégias de detecção precoce, incluindo a educação pública, exame de mamas e rastreio mamográfico, tem produzido significativo declínio na mortalidade por câncer de mama em vários países desenvolvidos na Europa e na América do Norte (1-3). Em contraste, até o presente nações em desenvolvimento não conseguiram mostrar essas estatísticas favorável (4).

A grande arma para o controle da mortalidade continua sendo, na atualidade, a prevenção secundária através do diagnóstico precoce conjugado com o tratamento eficiente dos casos detectados (5).

Nos anos 60 a mamografia foi introduzida como uma grande esperança no diagnóstico precoce (6;7). Desde então, surgiram numerosos estudos de redução de mortalidade por meio do rastreamento mamográfico (8-12) A detecção precoce foi estimulada pelo desenvolvimento da cirurgia conservadora que começou a ser praticada, nesta região, no início da década de 80 (13;14).

A sobrevida em pacientes com câncer de mama está ligada diretamente ao tamanho do tumor primário, qualquer que seja o método de detecção (15-17). Tumores pequenos estão associados a melhores chances de sobrevida (18;19), independentemente do estado da axila (20). O tamanho tumoral é mais relevante como fator prognóstico em lesões de até 3 cm de diâmetro (20).

Devido ao seu potencial efeito na probabilidade de sobrevida, bem como na conservação da mama, diagnosticar tumores de pequeno tamanho tornou-se o objetivo de pacientes e médicos. Neste sentido, o tamanho tumoral, tem sido proposto como um desfecho

substituto de mortalidade na avaliação precoce de campanhas públicas e privadas, visando a redução dessa mortalidade (21).

Na América do Sul, o CM é um problema de saúde pública em vários países, especialmente no Uruguai, Argentina, Chile e Brasil (4). No Sul do Brasil, por exemplo, a incidência CM é aproximadamente 88.8/100.000 mulheres/ano (22).

Infelizmente, até hoje, não houve estratégias oficiais de longo prazo dirigidas à detecção precoce do CM em nossa região. Mesmo assim, é possível que esforços não coordenados e descontínuos no sentido de uma conscientização pública contra o CM e a introdução do exame de mamas e do rastreamento mamográfico, possam ter influenciado favoravelmente no diagnóstico precoce.

Em 1972, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, começou o seu atendimento especializado na área, criando, pouco depois o Serviço de Mastologia (inicialmente Setor de Patologia Mamária), fornecendo assistência multidisciplinar a pacientes com enfermidades da mama. Neste trabalho, nós descrevemos nossa experiência de 3 décadas na detecção precoce e tratamento do CM (1972-2002).

Sendo um instituição acadêmica única que provê atenção médica a uma população muito heterogênea, em termos de acesso a informação sobre prevenção do câncer , especialmente o acesso ao rastreamento mamográfico, nós julgamos que seria apropriado analisar o comportamento do diâmetro tumoral como parâmetro substituto de detecção precoce do CM, bem como analisar o estadiamento TNM patológico e o percentual de cirurgia conservadora ao longo destas três décadas.

2 MATERIAL É MÉTODOS

A análise foi feita utilizando a base de dados de uma coorte retrospectiva de todas mulheres adultas com diagnóstico de câncer de mama tratadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, de 1º de março de 1972 a 30 de novembro de 2002.

O Hospital de Clínicas é um hospital universitário, que serve de centro de referência para a Região Sul. Os dados foram extraídos dos arquivos do Serviço de Patologia e dos prontuários do hospital para identificar todas as mulheres entre 18 e 85 anos de idade que foram submetidas a excisão cirúrgica para lesão maligna, no período citado.

As pacientes elegíveis tinham carcinoma de mama invasor comprovado histologicamente e registradas no Serviço de Patologia da instituição. A lista original continha 2.103 pacientes. Foram excluídas 496 pacientes por qualquer dos seguintes motivos: sexo masculino, exame anátomopatológico não disponível, biópsia/cirurgia fora do Hospital de Clínicas, histologia que não fosse carcinoma (sarcoma, linfoma, melanoma e tumores indiferenciados), diâmetro tumoral não informado no laudo patológico, dados insuficientes no prontuário, uso de quimioterapia neoadjuvante e carcinoma in situ puro.

Um total de 1.607 mulheres preencheram os critérios de inclusão e tinham informações sobre o seguimento, constituindo a coorte deste estudo (figura 1). As pacientes com lesões múltiplas ou tumores bilaterais tiveram sempre computada a lesão maior para efeitos deste estudo. Os dados foram lançados em um instrumento de coleta especial.

O tamanho do tumor baseou-se na mensuração patológica, feita pelo patologista, em dois diâmetros. Dados do estado axilar, do número de linfonodos removidos, do tipo histológico, do grau histológico e da expressão dos receptores hormonais também foram colhidos do laudo anátomopatológico. A idade, o estado menopausal, a história pessoal ou familiar, o tratamento cirúrgico e a quimioterapia foram buscados no prontuário de cada paciente. A data do diagnóstico e o tipo de cirurgia também foram registrados, bem como a data da recorrência e da morte das pacientes com seguimento. Naquelas perdidas para o seguimento, a data da última consulta foi considerada para cálculo de sobrevida.

O procedimento cirúrgico definitivo foi relatado em todos os casos, mesmo quando realizada uma biópsia prévia. No caso de mais de um procedimento cirúrgico, sempre se considerou o mais agressivo. Algumas pacientes tiveram tumores bilaterais, sendo ambos registrados. Nenhuma paciente só com biópsia percutânea (*core biopsy*) foi encontrada.

Devido ao delineamento do estudo, não foi possível precisar o percentual de câncer metastático no momento da apresentação. Todos os dados foram coletados por uma equipe especialmente treinada.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os autores assinaram Termo de Confidencialidade para acessar os prontuários e manter anônima a informação individual.

Uma base de dados única foi criada. Os testes estatísticos foram considerados significantes com um $p < 0.05$. As análises foram conduzidas usando o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 10. A duração do seguimento foi calculada como sendo o número de dias desde a biópsia da lesão até a data da morte ou

do último contato. Para verificar a associação entre as variáveis categóricas foram empregados os testes do qui-quadrado nas tabelas de contingência. Estatísticas qui-quadrado para tendências foram calculadas para testar a significância dos dados com ordem evidente. Para cálculo da probabilidade geral de sobrevida pelo Kaplan-Meier, a coorte foi dividida por ano do diagnóstico e agrupada por décadas: 1972-1979, 1980-1989, 1990-1999 e 2000-2002.

3 RESULTADOS

Um sumário do nosso protocolo de estudo pode ser visto na Figura 1. Das 2.103 pacientes recrutadas inicialmente, 496 casos (23.6%) foram excluídos. As principais razões para exclusão foram: diâmetro tumoral não registrado no laudo patológico (134 casos), tratamento néo-adjuvante prévio (106 casos), cirurgia definitiva fora da instituição (83 casos) e diagnóstico carcinoma ductal in situ sem evidência componente invasor (73 casos). Uma lista detalhada das pacientes excluídas da análise é mostrada na mesma figura. Assim sendo, a população final do estudo compreendeu um total de 1.607 pacientes.

Quase a metade das pacientes eram residentes da cidade de Porto Alegre (46.3%), sendo as restantes da Região Metropolitana (16.9%) ou de outras regiões do estado do Rio Grande do Sul (31.7%). Na Tabela 1 a distribuição de pacientes por região geográfica é apresentada.

Na Tabela 2 podemos apreciar a distribuição das pacientes segundo a idade e história pessoal ou familiar. Somente 1.6% das pacientes estavam abaixo dos 30 anos de idade, enquanto menos de 15% tinham mais de 70 anos. A distribuição é mais uniforme depois de 1990, com 25.2%, 23.7% e 25.9% dos casos. Cerca de 75% dos casos ocorreram

entre os 41 e 70 anos de idade. acontecendo nas faixas de 41-50, 51-60 e 61-70, respectivamente.

A Figura 2 mostra a distribuição global das pacientes de acordo com a idade ao diagnóstico. A média dos casos operados aumentou ao longo do tempo, sendo de 7.4 casos por ano na década de 70, 51 casos por ano na de 80 e 91 casos anuais, na década de 90. Algumas discrepâncias no percentual de pacientes com história pessoal de CM em diferentes intervalos de tempo foram observadas. Isso foi mais prevalente nos primeiros anos (13.2%), mas se manteve em torno de 2-4% dos casos desde o início dos anos 80. Uma observação similar foi feita com relação à ocorrência de história familiar de CM, a qual se mostrou mais alta nos primeiros anos da criação do Serviço de Mastologia (17.9%) e caiu depois para 9-13%. Esta discrepância pode estar relacionada a diferenças na acuidade da coleta ao longo do tempo.

A Tabela 3 apresenta as características tumorais. A maioria das pacientes tinham carcinoma ductal invasor. Neoplasias mistas, nas quais o componente ductal também estava presente, foram considerados como “ductais” para esta análise. O tipo histológico não variou ao longo do tempo. As informações sobre o grau histológico tornaram-se progressivamente disponíveis (não constavam em 90.4% dos laudos patológicos dos anos 70 e em 40.2% dos anos 90). Embora seja um componente importante para as decisões terapêuticas, o grau histológico não constava em 17.3% dos laudos anatomopatológicos dos anos 2000.

O tamanho médio do tumor foi medido em centímetros e apresentado por década desde 1972 até 2002 (Figura 3). A diminuição do tamanho do tumor invasivo durante os 30 anos deste estudo foi de 0.8 centímetros. O tamanho tumoral, observado nesta coorte,

vem decrescendo significativamente desde 1972. O mesmo resultado é visto se analisarmos o diâmetro tumoral, quando do diagnóstico, em intervalos menores, como 3 e 5 anos (dados não apresentados). A média dos tumores operados nos anos 70 foi 3.5 cm (desvio padrão 2.13). A média do diâmetro por década foi decaindo até os anos 2000, sendo de 2.77 cm (desvio padrão 1.87), $p= 0.014$. Estas figuras estão resumidas na tabela 4.

A Tabela 5 mostra o agrupamento por estádios do carcinoma invasor, segundo AJCC/UICC (23), no período estudado. O comprometimento da parede torácica ou da pele pelo câncer não foi aqui considerado. A proporção de estágios iniciais, levando em conta o tumor primário e o estado axilar, aumentou ao longo do tempo, dado estatisticamente significativo.

O percentual de pacientes com estágio I dobrou em 30 anos. O estágio II caiu de 63.3% nos anos 70 para 46.0% nos anos 2000. O estágio III caiu para menos de 20% em anos recentes. Devido ao delineamento da pesquisa, o estágio IV não foi avaliado e é provável que ele esteja distribuído entre os três grupos apresentados. Além disso, as pacientes com câncer metastático, que não tiveram biópsias ou cirurgias definitivas no Hospital de Clínicas, não foram incluídas.

A análise dos procedimentos cirúrgicos durante as três décadas revela uma mudança dramática. A cirurgia de Halsted representou 11.5% das cirurgias na década de 70 e menos de 1% daí em diante. A mastectomia simples também foi realizada com menos frequência depois dos anos 70. A mastectomia radical modificada foi o procedimento de escolha para aproximadamente 50% das mulheres com câncer de mama invasor durante estes 30 anos de observação. A cirurgia conservadora aumentou de 17.3 nos anos 70 para 43.2% nos anos 2000. Esses dados estão resumidos na Tabela 6.

A Figura 4 contém os dados sobre receptores estrogênicos e de progesterona de acordo com a década do diagnóstico. Como ilustrado na figura, a informação sobre o estado dos receptores tornou-se progressivamente disponível. Mesmo com o ensaio para receptor de estrógeno estando disponível mais cedo, relativamente poucas pacientes foram testadas antes de 1990. Cerca de 65% de todas as pacientes testadas tinham receptor de estrógeno e/ou progesterona positivo (dados não mostrados).

Devido à natureza retrospectiva do estudo e às características socioeconômicas da população, os dados de sobrevida foram escassos. Somente 149 óbitos (9.3% das pacientes incluídas) foram confirmados ao final da presente análise. Na Figura 5 a probabilidade de sobrevida de acordo com o estágio AJCC/UICC, considerando somente o tamanho do tumor e o estado axilar, é estimada. O seguimento médio foi de 56 meses (seguimento máximo = 317 meses ou 26 anos). As probabilidades de sobrevivência de uma paciente incluída no estudo foram de 0.90, 0.81 e 0.69 em 5, 10 e 15 anos a partir do diagnóstico. Se analisarmos a chance de sobrevida de acordo com estadiamento, como era de se esperar, as pacientes com tumores menos avançados tem melhor sobrevida.

4 DISCUSSÃO

O câncer de mama representa um grande desafio de saúde pública tanto em países desenvolvidos como naqueles, em desenvolvimento (24). Embora vários fatores etiológicos envolvidos na carcinogênese mamária tenham sido identificados (25-27), só recentemente potenciais intervenções farmacológicas, como o uso do tamoxifeno, mostraram benefício clínico em estudos de quimioprevenção (28). Em termos práticos,

detecção precoce é ainda a base para as estratégias de saúde pública direcionadas à redução da mortalidade do CM (29).

A despeito da falta de uma política governamental duradoura no sentido do diagnóstico precoce do CM no Brasil, os dados obtidos em nossa instituição sugerem que alguns avanços neste cenário foram alcançados nas últimas três décadas.

A diminuição do tamanho tumoral de 0.8 cm nesse período é, provavelmente, um marcador substituto dessa mudança no sentido de uma detecção mais precoce (30). Agrupando as pacientes segundo o TNM AJCC/UICC, essa observação se robustece.

No Brasil, mesmo sem programas oficiais de rastreamento, tem havido uma explosão de centros autorizados de mamografia nas principais cidades, incluindo Porto Alegre, além de incremento na qualidade e interpretação dos exames (31). A parte disso, campanhas isoladas para estimular o diagnóstico precoce começaram, nesta área geográfica, nos anos 80. Estas campanhas, junto com uma melhor conscientização pública e melhor educação médica, muito provavelmente originaram essa mudança no sentido do diagnóstico precoce, o que foi refletido pelo gradual decréscimo do diâmetro tumoral.

Este declínio no tamanho do tumor e do estadiamento TNM, foi acompanhado por um aumento no número de procedimentos cirúrgicos conservadores. Como já foi demonstrado por vários autores, nesta coorte a probabilidade de sobrevida também foi maior para pacientes que se apresentam com estágios iniciais da doença (32-34).

Ao longo dos anos, o nosso Serviço testemunhou importantes alterações no perfil de suas pacientes, principalmente devido a fatores sócio-econômicos. Dados demográficos locais confirmam a mudança gradativa de nossa clientela para estratos sociais mais

baixos (35). Esse pode ser um fator a alterar as características da população em estudo e constituir potencial viés a piorar os resultados.

O grau histológico e os receptores hormonais se tornaram gradualmente disponíveis com o tempo, mas, mesmo em anos recentes, apreciável parcela de pacientes não teve essa valiosa informação disponível. Este fato causa preocupação, considerando a importância do estado dos receptores hormonais para o planejamento terapêutico (36). A determinação do HER2-neu só recentemente foi introduzida na avaliação de rotina de nossas pacientes como ferramenta de avaliação prognóstica e de orientação terapêutica. Por isso, não foi considerada nesta análise (37).

Devido ao desenho do estudo, não é possível concluir se a diminuição na frequência da história pessoal ou familiar é devida a uma mudança na biologia da enfermidade, na distribuição de fatores de risco ambientais ou de registro inadequado. Da mesma maneira, o câncer de mama metastático na apresentação não foi avaliado devido à natureza retrospectiva dos dados. Por outro lado, os resultados aqui apresentados se assemelham aos dados prospectivos de vários centros ao redor do mundo (38;39).

Este é o primeiro estudo, do nosso conhecimento, a utilizar o tamanho tumoral como marcador substituto de detecção precoce em nosso país. Levando em conta as limitações da coleta de dados confiáveis de sobrevida em grandes séries retrospectivas, o nosso estudo fornece informações relevantes sobre a mensuração indireta de mudanças no diagnóstico precoce.

Mesmo sem dispormos, durante as décadas estudadas, programas de prevenção organizados, de larga escala, nesta região do Brasil, conseguimos demonstrar uma diminuição do tamanho tumoral desde os anos 70. Essa mudança representou, também,

mudanças nas condutas cirúrgicas, significando menor radicalidade e pode ter impactado favoravelmente a sobrevida de nossas pacientes com câncer de mama.

Deve-se ressaltar, no entanto, que o tamanho médio do tumor ao diagnóstico das pacientes incluídas neste levantamento está bem acima do desejado. Na maioria dos estudos da literatura, o impacto da detecção precoce do câncer de mama na sobrevida é, principalmente, observado quando as pacientes são diagnosticadas com tumores menores do que 1,5 cm (40).

Assim sendo, países em desenvolvimento, como o Brasil, no qual muitas pacientes ainda são diagnosticadas no estágio III (4) tem um longo caminho a percorrer em termos de conscientização pública e do estabelecimento de políticas duradouras de saúde pública para a detecção precoce do câncer de mama

Figura 1: Organograma do estudo:

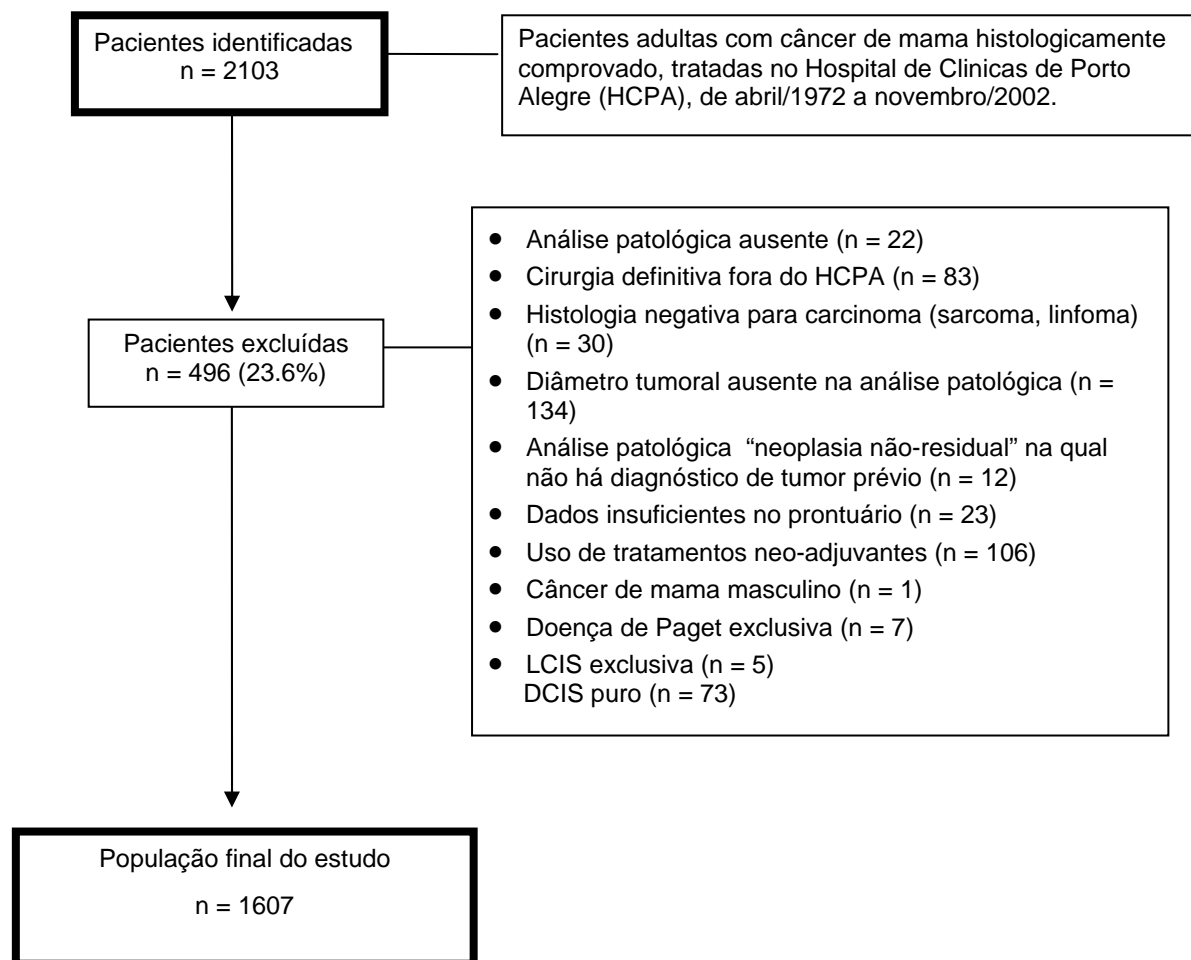


Tabela 1- Origem das pacientes

LOCAL	n	%
Porto Alegre	744	46,3
Subúrbios de Porto Alegre	271	16,9
Interior do estado	509	31,7
Outros estados	29	1,8
Informação ausente	54	3,4

Tabela 2: Características de 1607 pacientes avaliadas com carcinoma invasivo de mama

Variável	Período				Total
	1972 - 1979	1980 - 1989	1990 - 1999	2000 - 2002	
Grupos etários*	0	5	20	1	26
Acima de 30a	0.0%	1.0%	2.2%	0.7%	1.6%
31-40a	5	61	114	10	190
	9.6%	12.0%	12.6%	7.2%	11.8%
41-50a	21	161	228	35	445
	40.4%	31.6%	25.1%	25.2%	27.7%
51-60a	7	119	204	33	363
	13.5%	23.4%	22.5%	23.7%	22.6%
61-70a	12	109	212	36	369
	23.1%	21.4%	23.4%	25.9%	23.0%
71a ou mais	7	54	129	24	214
	13.5%	10.6%	14.2%	17.3%	13.3%
Total/década	52	509	907	139	1607
	3.2%	31.7%	56.4%	8.6%	100.0%
História pessoal de CM # Presente §	5	9	29	2	45
	13.2%	2.0%	3.7%	1.6%	3.2%
Ausente	33	443	745	122	1343
	86.8%	98.0%	96.3%	98.4%	96.8%
Total/década	38	452	774	124	1388 †
	2.7%	32.6%	55.8%	8.9%	100.0%
História familiar de CM presente	5	47	66	11	129
	17.9%	12.3%	9.2%	9.2%	10.3%
Ausente	23	336	655	108	1122
	82.1%	87.7%	90.8%	90.8%	89.7%
Total/década	28	383	721	119	1251 †
	2.2%	30.6%	57.6%	9.5%	100.0%

* Idade das pacientes: 19 – 99 anos (Média 54 anos)

Câncer de mama: CM

§ Qui-quadrado de Pearson 15.843 P = 0.001

†. Diferença nos totais deve-se a falta de dados em alguns casos.

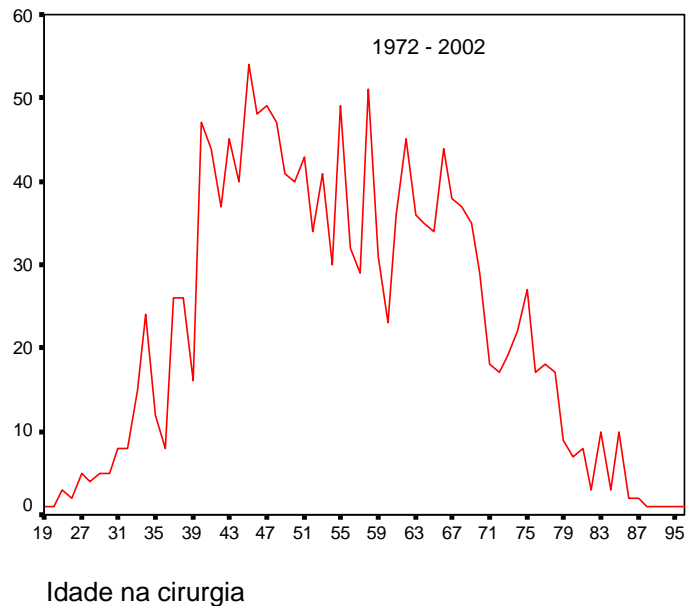
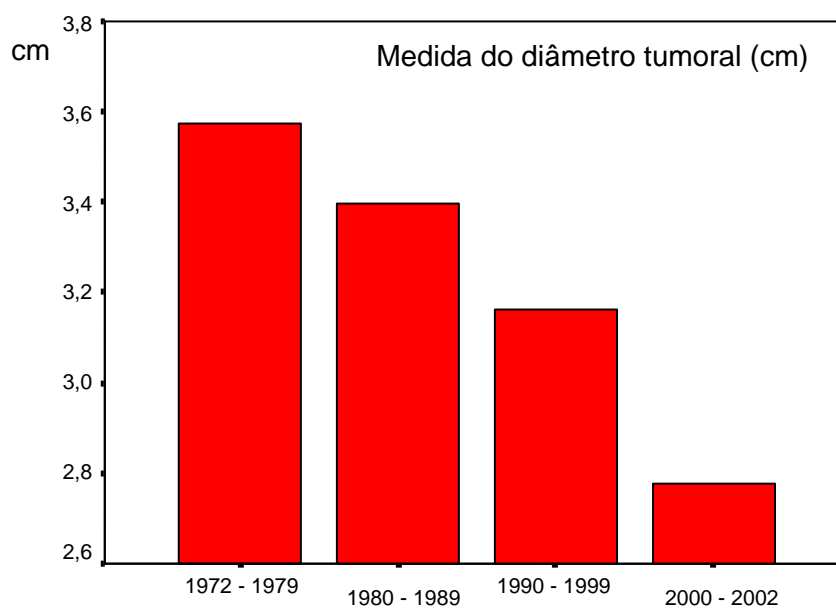
Figura 2: Distribuição das pacientes de acordo com a idade no diagnóstico

Tabela 3: Características tumorais de acordo com a década do diagnóstico

Variável		Período				Total
		1972 - 1979	1980 - 1989	1990 - 1999	2000 - 2002	
Histologia	Carcinoma ductal	47 90,4%	466 91,6%	827 91,2%	118 84,9%	1458 90,7%
	carcinoma lobular	2 3,8%	20 3,9%	46 5,1%	14 10,1%	82 5,1%
	Carcinoma tubular	0 0,0%	4 0,8%	15 1,7%	6 4,3%	25 1,6%
	Carcinoma coloidal	0 0,0%	3 ,6%	8 ,9%	0 0,0%	11 ,7%
	Carcinoma medular	1 1,9%	11 2,2%	9 1,0%	0 0,0%	21 1,3%
	Outros carcinomas	2 3,8%	5 1,0%	2 0,2%	1 0,7%	10 0,6%
	Total / década	52 3,2%	509 31,7%	907 56,4%	139 8,6%	1607 100%
	Grade * Histológica	Grade I	0 0,0%	5 1,0%	70 7,7%	26 18,7%
Grade II		0 0,0%	26 5,1%	341 37,6%	64 46,0%	431 26,8%
Grade III		5 9,6%	15 2,9%	131 14,4%	25 18,0%	176 11,0%
Informação não existente		47 90,4%	463 91,0%	365 40,2%	24 17,3%	899 55,9%
Total / década		52 3,2%	509 31,7%	907 56,4%	139 8,6%	1607 100,0%

* Qui-quadrado de Pearson 470,937
p < 0.001

Figura 3: Tamanho da medida tumoral em centímetros e classificação por década.**Tabela 4: Diâmetro tumoral**

Década	Medida (cm)	Desvio padrão	Média	Mínimo (cm)	Máximo (cm)
De 1972 a 1979	3.575	2.1392	3.350	0.7	12.0
De 1980 a 1989	3.398	2.0879	3.000	0.3	13.0
De 1990 a 1999	3.164	2.3424	2.500	0.2	24.0
De 2000 a 2002	2.778	1.8727	2.500	0.5	12.5
Total	3.218	2.2257	2.700	0.2	24.0

Tabela 5: Agrupamentos por estágio AJCC ao longo do tempo (23).

Variável		Período				Total
		1972 - 1979	1980 - 1989	1990 - 1999	2000 - 2002	
Tamanho do tumor primário AJCC	T1 (<= 2cm)	15 28,8%	156 30,6%	368 40,6%	65 46,8%	604 37,6%
	T2 (2.1-5.0 cm)	29 55,8%	279 54,8%	430 47,4%	62 44,6%	800 49,8%
Qui-quadrado 21,387	T3 (> 5cm)	8 15,4%	74 14,5%	109 12,0%	12 8,6%	203 12,6%
	Total/década	52 3,2%	509 31,7%	907 56,4%	139 8,6%	1607 100,0%
p<0,003	Axila negativa	35 72,9%	249 50,0%	482 54,3%	82 59,4%	848 53,9%
	1-3 LN+	4 8,3%	116 23,3%	232 26,1%	33 23,9%	385 24,5%
Qui-quadrado 24,274	4-9 LN+	6 12,5%	71 14,3%	94 10,6%	8 5,8%	179 11,4%
	>=10 LN+	3 6,3%	62 12,4%	80 9,0%	15 10,9%	160 10,2%
p<0,005	Total/década	48 3,1%	498 31,7%	888 56,5%	138 8,8%	1572 ‡ 100,0%
AJCC Estadia-mento	Estágio I	8 16,3%	92 18,2%	248 27,4%	49 35,3%	397 24,8%
	Estágio II	31 63,3%	263 52,0%	438 48,5%	64 46,0%	796 49,8%
Qui-quadrado 29.427	Estágio III	10 20,4%	151 29,8%	218 24,1%	26 18,7%	405 25,3%
	Total/deca- de	49 3,1%	506 31,7%	904 56,6%	139 8,7%	1598 * 100,0%

‡ Diferenças nos totais são deve-se a falta de dados em alguns casos.

* Em 9 casos o status axilar não é conhecido

Tabela 6: Procedimento cirúrgico de acordo com a década do diagnóstico

Variável	Período				Total
	1972 - 1979	1980 - 1989	1990 - 1999	2000 - 2002	
Biópsia da mama	3 5,8%	9 1,8%	6 0,7%	4 2,9%	22 1,4%
Cirurgia conservadora	9 17,3%	251 49,4%	439 48,5%	60 43,2%	759 47,3%
Mastectomia simples	9 17,3%	34 6,7%	49 5,4%	4 2,9%	96 6,0%
Mastectomia Radical Modificada	25 48,1%	213 41,9%	410 45,3%	70 50,4%	718 44,8%
Procedimento Halsted	6 11,5%	1 0,2%	1 0,1%	1 0,7%	9 0,6%
Total / década	52 3,2%	508 31,7%	905 56,4%	139 8,7%	1604 100,0%

Figura 4: Receptores de estrogênio e progesterona de acordo com a década do diagnóstico

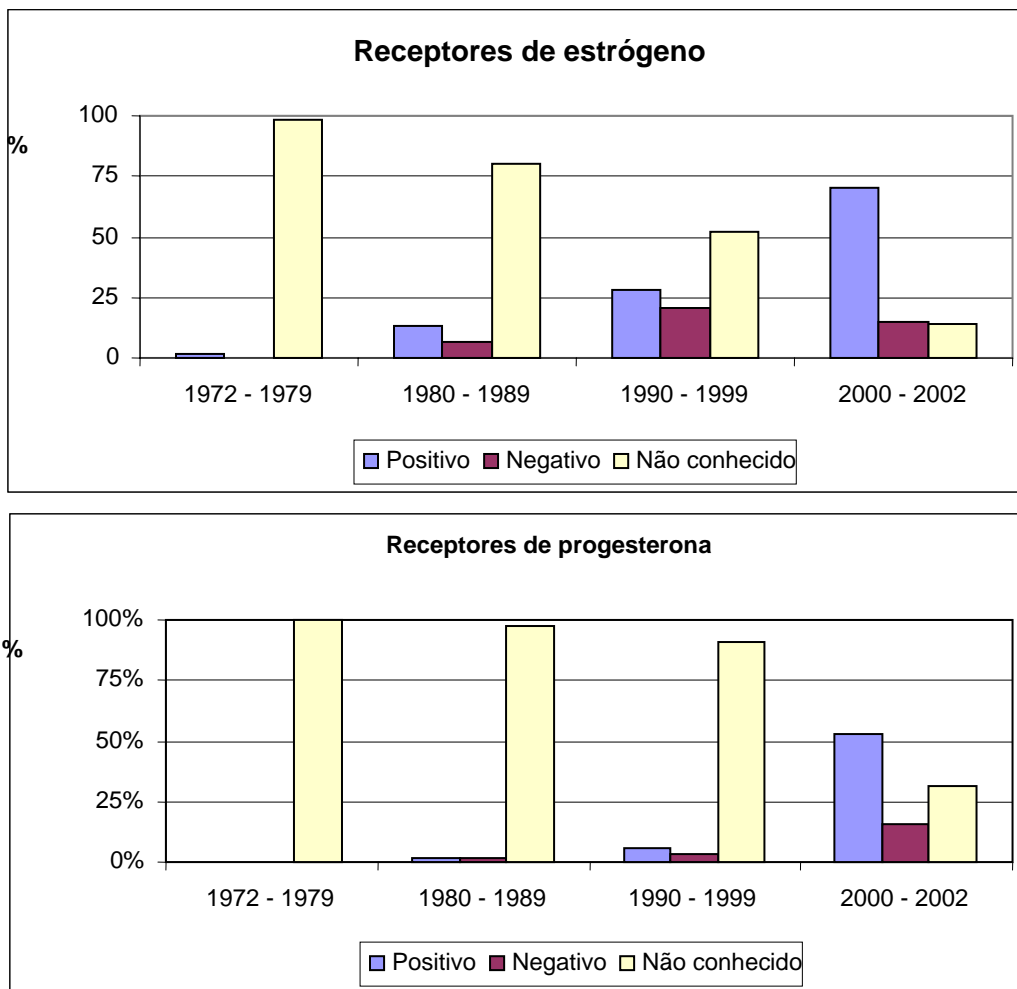
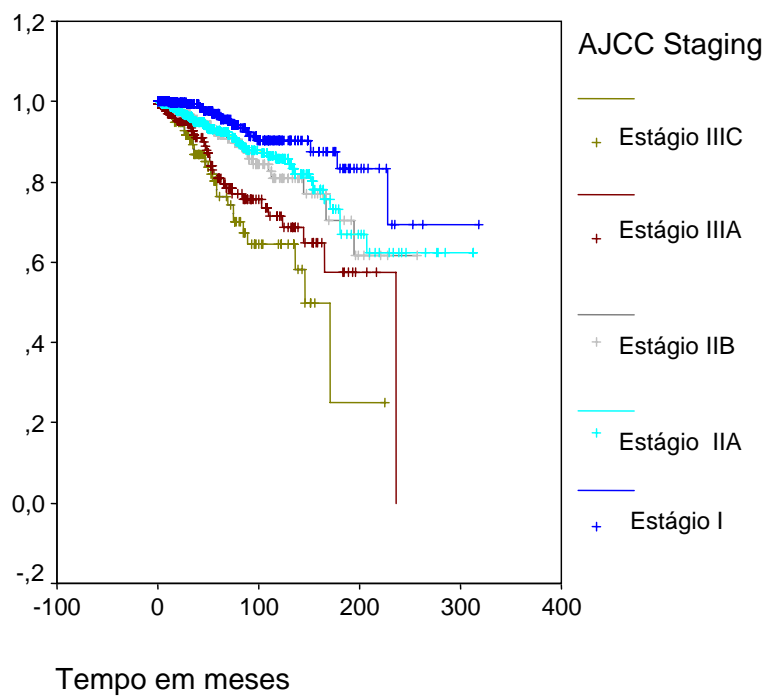


Figura 5: Probabilidade de sobrevivência de acordo com o estadiamento AJCC , considerando somente o tamanho tumoral e status axilar



6 REFERÊNCIAS

Reference List

- (1) Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer* 2000 May 15;88(10):2398-424.
- (2) Abreu E KS. Fatores Prognósticos no Câncer de Mama Feminino. *Rev Bras Cancerol* 2002;48:113-31.
- (3) Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005 Apr;34(2):405-12.
- (4) Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol* 2001 Sep 15;19(18 Suppl):118S-24S.
- (5) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- (6) Leborgne R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1951 Jan;65(1):1-11.
- (7) Egan RL. Experience with mammography in a tumor institution. Evaluation of 1,000 studies. *Radiology* 1960 Dec;75:894-900.
- (8) Shapiro S SPVLVW. Changes in 5 years breast cancer mortality in a breast cancer screening program. *Proceedings Seventh National Cancer Conference*. 1973. p. 663-78.
- (9) Cody HS, III. The impact of mammography in 1096 consecutive patients with breast cancer, 1979-1993: equal value for patients younger and older than age 50 years. *Cancer* 1995 Nov 1;76(9):1579-84.
- (10) Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995 Jan 11;273(2):149-54.
- (11) Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Gatta G, Micheli A, et al. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. *Eur J Cancer* 2001 Sep;37(13):1659-67.
- (12) Vacek PM, Geller BM, Weaver DL, Foster RS, Jr. Increased mammography use and its impact on earlier breast cancer detection in Vermont, 1975-1999. *Cancer* 2002 Apr 15;94(8):2160-8.

- (13) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
- (14) Saario IA, Leivonen MK, Tolppanen EM, Kalima TV, Appelqvist P, Salmo M. Changes in the treatment and prognosis of breast cancer. *Ann Chir Gynaecol* 1986;75(5):254-9.
- (15) Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002 Aug 15;95(4):713-23.
- (16) Coburn NG, Chung MA, Fulton J, Cady B. Decreased breast cancer tumor size, stage, and mortality in rhode island: an example of a well-screened population. *Cancer Control* 2004 Jul;11(4):222-30.
- (17) Elkin EB, Hudis C, Begg CB, Schrag D. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer* 2005 Sep 15;104(6):1149-57.
- (18) Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1998 Dec 15;83(12):2502-8.
- (19) Sloane J P. Infiltrating carcinoma - morphological and molecular features of prognostic significance. *Biopsy Pathology of the Breast*. 2nd ed. London: Arnold Plubshers; 2001.
- (20) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 Jan 1;63(1):181-7.
- (21) Rickard M, Donnellan M. Diagnosis of small sized invasive breast cancer by an Australian mammography screening service: surrogate end-points for mortality reduction. *Aust N Z J Surg* 1998 Jun;68(6):415-8.
- (22) Mortalidade por Algumas Neoplasias, Rio Grande do Sul, Período de 1998 a 2003 Centro Estadual de Vigilância em Saúde / RS; 2004.
- (23) Breast. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6ª ed ed. Nova York: Springer; 2002. p. 171-80.
- (24) Carlson RW, Anderson BO, Chopra R, Eniu AE, Jakesz R, Love RR, et al. Treatment of breast cancer in countries with limited resources. *Breast J* 2003 May;9 Suppl 2:S67-S74.
- (25) Boyle P. Breast cancer control: Signs of progress, but more work required. *Breast* 2005 Dec;14(6):429-38.

- (26) Seeger H, Wallwiener D, Kraemer E, Mueck AO. Comparison of possible carcinogenic estradiol metabolites: Effects on proliferation, apoptosis and metastasis of human breast cancer cells. *Maturitas* 2005 Oct 3.
- (27) Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist* 2004;9(4):361-77.
- (28) Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003 Jan 25;361(9354):296-300.
- (29) Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Day NE, Smith RA, Chen HH, et al. The relative contributions of screen-detected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. *Eur J Cancer* 2003 Aug;39(12):1755-60.
- (30) Michaelson JS, Satija S, Kopans D, Moore R, Silverstein M, Comegno A, et al. Gauging the impact of breast carcinoma screening in terms of tumor size and death rate. *Cancer* 2003 Nov 15;98(10):2114-24.
- (31) Koch A h PJENAL. Análise da infra-estrutura para a mamografia no Brasil. *Radiol bras* 2000;33(1):23-30.
- (32) Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985 Mar 14;312(11):665-73.
- (33) Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990;26(6):668-70.
- (34) Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, Kramar A, Rotstein S. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995 Dec;13(12):2869-78.
- (35) HCPA - Relatório anual. In press 2005.
- (36) Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51(3):227-38.
- (37) Ariga R, Zarif A, Korasick J, Reddy V, Siziopikou K, Gattuso P. Correlation of her-2/neu gene amplification with other prognostic and predictive factors in female breast carcinoma. *Breast J* 2005 Jul;11(4):278-80.
- (38) Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996 Mar 20;88(6):365-71.
- (39) Cummings SR, Lee JS, Lui LY, Stone K, Ljung BM, Cauleys JA. Sex hormones, risk factors, and risk of estrogen receptor-positive breast cancer

in older women: a long-term prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 May;14(5):1047-51.

- (40) Parker RG, Leung KM, Rees KS, Bassett LW, Legorreta AP. Mammographic Screening Downstages Breast Carcinomas at Time of Diagnosis: A Community-Based Experience. *Breast J* 1999 Nov;5(6):359-63.