

mt

MARIA LÚCIA DE PAULA LEITE KRAFT

**INFLUÊNCIA DA QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE NO
PROGNÓSTICO DO CARCINOMA MAMÁRIO
ESTÁDIOS I E II SEM METÁSTASE LINFONODAL**

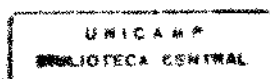
Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Tocoginecologia

✱

Orientador: PROF. DR. LUIZ CARLOS TEIXEIRA

UNICAMP

1995



Em. 00079204.5

UNIDADE	72C
N.º FOLHA	1
TITULO	UNICAMP
K855i	
25829	
P. 933/95	
C 1	E 1
P. 871100	
DATA 05/10/95	
N.º CPD	

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA
DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

K855i Kraft, Maria Lúcia de Paula Leite
Influência da quimioterapia adjuvante no prognóstico
do carcinoma mamário estádios I e II sem metástase
linfonodal / Maria Lúcia de Paula Leite Kraft. Campinas,
SP: [s.n.], 1995.

Orientador: Luiz Carlos Teixeira
Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

I. Quimioterapia. 2. Neoplasias mamárias. I. Teixeira,
Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Aluna: Maria Lúcia de Paula Leite Kraft

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira

Membros:

Luiz Carlos Teixeira

[Assinatura]

[Assinatura]

Curso de pós-graduação em Medicina - Área de Tocoginecologia
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas.

Data:

Ao meu marido, Ricardo

Aos meus pais, José Ignacio e Benedicta

As minhas filhas, Maria Beatriz e Maria Regina

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira**, responsável pela minha formação em Oncologia Clínica, especialmente pela confiança, dedicação e orientação neste trabalho.

Ao **Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti**, pela sua inestimável contribuição à Mastologia Brasileira.

A **Profa. Dra. Kazue Panetta**, pela amizade, apoio e incentivo a minha vida profissional.

Ao **Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli**, pelos ensinamentos em Mastologia, que muito influenciaram a minha formação médica.

A **Dra. Julia Yoriko Shinzato**, que muito contribuiu para o meu aperfeiçoamento nesta Especialidade e estímulo durante a elaboração deste estudo.

A **Dra. Maria Salete Costa Gurgel**, pelo carinho e pelo incentivo em todas as etapas da confecção desta dissertação.

À **Heloísa Maria Basto Nassif**, pela colaboração na revisão da língua inglesa.

Ao **Klésio Divino Palhares**, pelo auxílio na utilização dos recursos em Informática.

Aos amigos e colaboradores da ASTEC, pela competente assessoria técnica na estruturação e revisão deste trabalho.

À **Sueli Regina Teixeira da Silveira e Nilvana Gomes Felipe Carmo**, pela prestimosa assistência aos médicos da Área de Oncologia.

A todos os meus **colegas e amigos do CAISM-UNICAMP**.

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	12
2.1. Objetivo Geral.....	12
2.2. Objetivos Específicos	12
3. METODOLOGIA	13
3.1. Casuística.....	13
3.2. Critérios de Inclusão e Exclusão	13
3.3. Variáveis.....	14
3.4. Seguimento Clínico das Pacientes do Estudo	17
3.5. Coleta dos Dados, Processamento e Análise Estatística	17
3.6. Aspectos Éticos.....	18
4. RESULTADOS.....	19
4.1. Sobrevida livre de doença e sobrevida total na amostra global	19
4.2. Sobrevida livre de doença e sobrevida total segundo o estado menopausal.....	22
4.3. Sobrevida livre de doença e sobrevida total segundo o estágio da doença	28
4.4. Sobrevida livre de doença e sobrevida total segundo o grau histológico	34
4.5. Sobrevida livre de doença e sobrevida total segundo o grau nuclear.....	42
4.6. Sobrevida livre de doença e sobrevida total segundo a positividade ou não do receptor de estrógeno.....	50
4.7. Sobrevida livre de doença e sobrevida total segundo a presença ou não da invasão vascular linfática da mama	56
4.8. Fatores prognósticos correlacionados com a sobrevida livre de doença e sobrevida total	62
5. DISCUSSÃO.....	64
6. CONCLUSÕES	72
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

ANEXOS

ABREVIATURAS

CMF	Ciclofosfamida, methotrexate, fluoro-uracil
Dbase	Data Base
fmol	fentomoles
GH	Grau histológico
GN	Grau nuclear
IVL	Invasão vascular linfática
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast Project
PCNA	Proliferative celular nuclear antigen
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrógeno
SLD	Sobrevida livre de doença
ST	Sobrevida total
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

RESUMO

RESUMO

A quimioterapia adjuvante aumenta as sobrevidas livre de doença e total das mulheres com câncer de mama e linfonodos positivos, principalmente daquelas na pré-menopausa. É de se esperar que também possa ter um impacto significativo na história natural de pacientes sem envolvimento linfonodal. Com o objetivo de avaliar o impacto da quimioterapia adjuvante na evolução do carcinoma da mama estádios I e II sem metástase linfonodal, foram analisados os prontuários de 334 pacientes portadoras da doença T_1N_0 e T_2N_0 , tratadas ou não com quimioterapia sistêmica adjuvante entre fevereiro de 1980 a dezembro de 1988, com seguimento clínico até dezembro de 1993. Os resultados mostraram que este procedimento não aumentou significativamente as sobrevidas livre de doença e total, considerando-se a amostra global. Entretanto, houve um benefício do tratamento para as pacientes na fase pré-menopausa, portadoras de tumores estágio II - T_2N_0 , grau histológico III, grau nuclear 1 e sem o receptor nuclear de estrógeno. A quimioterapia adjuvante para as pacientes com tumores estádios I e II sem metástase linfonodal não deve ser indicada indiscriminadamente, devendo ser preconizada apenas quando a análise dos fatores prognósticos tiver as categorias acima descritas.

SUMMARY

SUMMARY

Adjuvant chemotherapy prolongs disease-free survival and overall survival in women with node-positive breast cancer, specially those in the premenopause. Adjuvant chemotherapy is expected to have a significant impact on the natural history of patients with node-negative breast cancer. With the purpose of evaluating the impact of adjuvant chemotherapy in the evolution of node-negative breast cancer stage I and II, we analysed the medical record of 334 patients with disease T_1N_0 and T_2N_0 treated or non treated with systemic adjuvant chemotherapy, from february 1980 to december 1988, with follow up until december 1993. The results showed that this procedure didn't increase significantly the disease-free survival and overall survival in all patients. However, we can state that chemotherapy adjuvant was beneficial in patients who were in premenopause, with tumors stage II- T_2N_0 , histological grade III, nuclear grade 1 and without estrogen nuclear receptor. The use of adjuvant chemotherapy for patients with histologically negative axillary lymph nodes stage I and II shouldn't be indiscriminately recommended, being indicated only when the analysis presents the categories of the prognostic factors above related.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é, em quase todas as partes do mundo, a neoplasia maligna mais freqüente no sexo feminino, com os registros calculados em torno de 600 mil casos novos diagnosticados a cada ano. O Brasil tem, atualmente, uma incidência anual de 65,5 casos por 100 mil mulheres, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres (NEGRIN, 1992; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

Nos Estados Unidos, de aproximadamente 180 mil casos novos diagnosticados em 1992, 66% não apresentaram metástases para os linfonodos axilares. O aumento do número de pacientes sem metástase linfonodal deve-se, provavelmente, à implantação dos programas de detecção populacional do câncer de mama e das campanhas de educação pública (GASPARINI, POZZA, HARRIS, 1993). Entretanto, cerca de 25% a 30% destas pacientes voltarão a desenvolver a doença após tratamento primário, quer no local quanto a distância, demonstrando que, mesmo nos estádios iniciais, existe um grupo de risco para a recidiva (VALAGUSSA, BONADONNA, VERONESI, 1978).

Durante muitos anos, o tratamento do câncer de mama foi baseado nos princípios da radicalidade loco-regional, que consistia na remoção total da mama, dos músculos peitorais e dos linfonodos axilares em monobloco, pois acreditava-se que a disseminação da doença ocorria, inicialmente, para as cadeias de drenagem linfática a partir das quais havia disseminação para outros órgãos (FISHER, 1977; HAAGENSEN, 1986).

Entretanto, este tipo de cirurgia resultava ainda em um índice de recidiva aos cinco anos de 20% para as mulheres com linfonodos negativos e de aproximadamente 70% para aquelas com linfonodos positivos, demonstrando a insuficiência até mesmo do mais agressivo procedimento terapêutico local (FISHER et al., 1968; FISHER, 1977).

Na década de 70, desenvolveram-se dois importantes ensaios clínicos comparando a mastectomia radical com tratamento cirúrgico conservador combinado com a radioterapia. Os resultados, em longo prazo, mostraram um bom controle local da doença, independentemente do tratamento utilizado, porém a sobrevida livre de doença a distância e a sobrevida total permaneceram inalteradas. Estes estudos indicaram que o tratamento loco-regional não diminui o risco para as metástases a distância (VERONESI et al., 1981, 1986, 1990; FISHER et al., 1985), reforçando o conhecimento prévio da existência de micrometástases já no início do diagnóstico e do tratamento primário (FISHER et al., 1968, 1977; SKIPPER, 1971). Portanto, os resultados somente poderiam ser melhorados pelo controle da doença subclínica a distância. Neste sentido, as primeiras tentativas iniciaram-se em 1958, quando se utilizou a quimioterapia com onco-tiotepa no período peri-operatório. Os

resultados aos cinco e dez anos de acompanhamento evidenciaram uma discreta melhora na sobrevida livre de doença (FISHER et al., 1968, 1969, 1975, 1986a).

Por outro lado, a presença de células tumorais nas veias mesentéricas de pacientes com carcinoma de cólon e reto (FISHER & TURNBULL JR., 1955) despertou o interesse pela procura de células malignas no sangue periférico, surgindo a noção de que as metástases hematogênicas eram espalhadas pela manipulação do tumor. Este conhecimento levou à administração de quimioterapia durante o período peri-operatório com o objetivo de destruir estas células circulantes, o que foi conseguido em animais, sugerindo-se a sua utilização em humanos (McDONALD, CRUZ, COLE, 1956; McDONALD et al., 1957; SHAPIRO & FUGMANN, 1957).

O primeiro ensaio clínico com quimioterapia adjuvante no câncer da mama, porém, iniciou-se em 1958, coordenado pelo National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP B-01), e teve por objetivo determinar a eficácia da quimioterapia em prolongar a sobrevida das pacientes tratadas com a mastectomia radical (FISHER et al., 1968). Neste estudo, a quimioterapia com onco-tiotepa ou placebo eram administradas no período peri-operatório para destruir prováveis células disseminadas durante o ato cirúrgico, com a finalidade de promover uma maior sobrevida total e intervalo livre de doença.

A análise final desse protocolo mostrou benefício da quimioterapia para o grupo de mulheres pré-menopausadas com quatro ou mais linfonodos axilares positivos, apresentando uma diferença significativa, em cinco e dez anos, na sobrevida global. Esta foi a primeira demonstração de que a quimioterapia

sistêmica poderia modificar a história natural do câncer de mama (FISHER et al., 1968, 1975, 1986a).

A partir de 1975, inúmeros trabalhos desenvolveram-se utilizando a terapia adjuvante citotóxica, todos mostrando um aumento significativo na sobrevida, principalmente daquelas com menos de 50 anos e com linfonodos axilares comprometidos (HIMEL et al., 1986), levando à generalização de que mulheres na fase da pré-menopausa, portadoras de carcinoma mamário com extensão para os linfonodos axilares, devem ser tratadas com quimioterapia adjuvante (CONSENSUS CONFERENCE, 1985). Permanece indefinida, contudo, a necessidade deste mesmo tipo de tratamento para os casos onde não há envolvimento linfonodal axilar, pois ainda não há uma definição do grupo de risco baseado em estudo dos fatores prognósticos que seriam fundamentais para a decisão do tratamento sistêmico (McGUIRE, 1989).

Como foi visto, o adequado tratamento loco-regional controlou principalmente a doença local, podendo, em muitas vezes, interferir na evolução da doença sistêmica. Contudo, o tratamento sistêmico é, até o presente, uma questão em aberto, onde a relação entre o risco e o benefício ainda não foi estabelecida (HENDERSON & SHAPIRO, 1991; AARONSON, 1993).

Esses ensaios clínicos sobre o controle da doença sistêmica permitiram conhecer os princípios da sua disseminação. A certeza da existência de micrometástases no momento do tratamento cirúrgico praticamente definia a necessidade da quimioterapia adjuvante na maioria dos casos (SCHABEL, 1975,

1977), mas a toxicidade deste tratamento, imediata e tardia, levou os investigadores a tentarem seleccionar as mulheres que tinham tumores de maior risco para as recidivas (BONADONNA, 1989; BONADONNA & VALAGUSSA, 1989; VALAGUSSA et al., 1993; GLICK et al., 1993).

Atualmente, são conhecidos os fatores prognósticos relacionados com a doença, como a presença da metástase linfonodal axilar, tamanho do tumor (FISHER et al., 1969; ROSEN, 1989; CARTER, ALLEN, HENSON, 1989), graus histológico e nuclear (BLOOM & RICHARDSON, 1957; HENDERSON & CANELLOS, 1980; DAVIS et al., 1986; FISHER et al., 1988; ELSTON & ELLIS, 1991; CIATTO, BONARDI, BIANCHI, 1992), receptor de estrógeno (KNIGHT III et al., 1977; LIPPMAN & ALLEGRA, 1980; OSBORNE et al., 1980; PINOTTI et al., 1987; FISHER et al., 1988; TEIXEIRA, 1990; McGUIRE et al., 1991); marcadores da proliferação celular, como o PCNA (BRAVO & MacDONALD-BRAVO, 1985; TEIXEIRA, 1993), fase S e ploidia (CLARK et al., 1989; O'REILLY et al., 1990); oncogenes (SLAMON et al., 1987; TANDON et al., 1989; PAIK et al., 1990; McGUIRE et al., 1991; HEGG, 1992; van DIEST et al., 1992; TÊTU & BRISSON, 1994) e catepsina D (TANDON, CLARK, CHAMNESS, 1990; GRANATA et al., 1991), entre outros, que, agrupados, podem seleccionar as pacientes que devem ser tratadas.

A quimioterapia adjuvante dirigida, portanto, para uma pequena população de células metastáticas não detectáveis clinicamente, constitui uma tentativa de destruir precocemente as células neoplásicas na sua fase de crescimento

exponencial (SCHABEL, 1975, 1977), e com grande quantidade de células na fração de proliferação (FISHER, 1977; GOLDIE & COLDMAN, 1979, 1983).

Desde 1958, 12 estudos randomizados foram iniciados sob a coordenação do NSABP, para avaliar a eficácia de vários regimes quimioterápicos, tanto com monoquimioterapia quanto com poliquimioterapia. Tiveram como objetivo comparar tratamentos, definir o melhor esquema e conhecer a biologia celular do câncer de mama (FISHER et al., 1986a).

Analisando globalmente esses ensaios clínicos, observou-se que a quimioterapia sistêmica pode modificar a história natural da doença, prolongando o intervalo livre de doença e a sobrevida total, principalmente nas pacientes pré-menopausadas com linfonodos axilares positivos. As pacientes pós-menopausadas também apresentaram uma maior sobrevida livre de doença e total, ficando evidente que, independentemente da idade e do número de linfonodos comprometidos, há um benefício com a quimioterapia adjuvante (FISHER et al., 1986a).

Esses dados também foram encontrados na Europa, onde o Instituto de Tumores de Milão, em 1973, iniciou estudos com a quimioterapia sistêmica utilizando os agentes ciclofosfamida, methotrexate e fluoro-uracil (CMF) em mulheres com comprometimento linfonodal axilar (BONADONNA et al., 1976, 1977, 1986).

Após dez e 15 anos de seguimento, estes estudos demonstraram um persistente aumento na sobrevida livre de doença e na sobrevida total no grupo tratado com CMF, sobretudo nas mulheres na fase da pré-menopausa. A diferença entre os grupos pré e pós-menopausa pode ser atribuída às doses utilizadas em

cada subgrupo (BONADONNA & VALAGUSSA, 1981; BONADONNA, ROSSI, VALAGUSSA, 1985; BONADONNA et al., 1986; BONADONNA & VALAGUSSA, 1987; BONADONNA, 1992; BONADONNA et al., 1993).

Uma vez definida a importância do tratamento sistêmico, as discussões voltaram-se para detalhes de sua aplicação, como a melhor combinação de drogas e o tempo de utilização. Neste sentido, o Instituto de Tumores de Milão comparou a aplicação de seis e 12 ciclos de CMF adjuvante, sendo que os resultados não mostraram haver diferença significativa na sobrevida livre de doença e total quanto ao número de ciclos utilizados, provavelmente porque a sensibilidade das células tumorais aos antitumorais é imediata e ocorre nos primeiros ciclos de quimioterapia (TANCINI et al., 1983; BONADONNA & VALAGUSSA, 1987; BONADONNA & VALAGUSSA, 1989; BONADONNA, 1993).

A questão da combinação de drogas também foi exaustivamente estudada. Definitivamente, a poliquimioterapia é superior à monoquimioterapia, conforme os resultados do "SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP" (SOG), que comparou pacientes tratadas pela fenilalanina mustarda (L-PAM) com aquelas tratadas com uma combinação que incluía a ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracil e prednisona (OSBORNE et al., 1986; RIVKIN et al., 1989). O mesmo achado foi demonstrado no ensaio clínico NSABP-07, em que se comparou L-PAM com L-PAM mais fluorouracil (FISHER et al., 1986b).

A utilização e a importância da quimioterapia adjuvante foram definitivamente estabelecidas após os resultados de uma metanálise que analisou 133 ensaios clínicos envolvendo 75 mil mulheres. Os resultados mostraram um

benefício da quimioterapia adjuvante principalmente para as mulheres na fase da pré-menopausa ou com menos de 50 anos, com uma redução de 36% na taxa de recorrência e 25% na taxa de mortalidade. Em mulheres acima de 50 anos, a taxa de recorrência foi reduzida para 19%, porém não houve efeito significativo sobre a mortalidade (HENDERSON & SHAPIRO, 1991; EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 1992).

Permanece em aberto, entretanto, a validade desse tipo de tratamento para as pacientes cujos tumores ainda não apresentaram metástase para os linfonodos axilares, embora saibamos que, apesar de se tratar de mulheres com doença de melhor prognóstico, apenas cerca de 70% delas estarão curadas em dez anos (McGUIRE, 1989).

Como visto anteriormente, pacientes pré-menopausadas com metástase axilar têm uma redução de 25% na taxa de mortalidade aos cinco anos quando tratadas com drogas antitumorais adjuvantes, todavia este benefício, considerando-se a baixa taxa de recidiva para os casos sem envolvimento axilar, é de apenas 10% (HENDERSON et al., 1990; HENDERSON, 1994; HENDERSON & SHAPIRO, 1991).

Alguns estudos não demonstraram a importância desse tratamento nas pacientes com linfonodos negativos. NISSEN-MEYER et al. (1986) publicaram os resultados de um estudo clínico com a ciclofosfamida aplicada no período peri-operatório e que, após 20 anos de seguimento, não houve diferença estatisticamente significativa nas sobrevidas. Resultados similares foram observados por SENN et al. (1989) e MORRISON et al. (1989), que utilizaram a

associação de clorambucil, methotrexate, fluoro-uracil no pós-operatório. A sobrevida livre de doença e a sobrevida total foram prolongadas com a quimioterapia, porém com pouca significância.

A não significância estatística, tanto na sobrevida livre de doença quanto na total, mostrada por estes estudos, talvez decorra da pouca eficácia da monoquimioterapia peri-operatória no primeiro estudo ou da medicação oral utilizada nos demais estudos.

Por outro lado, o benefício da quimioterapia adjuvante com 12 ciclos de CMF administrados em pacientes com linfonodos negativos e receptores de estrógeno negativo foi demonstrado com diferença estatisticamente significativa por BONADONNA et al. (1993), e pelo LUDWIG BREAST CANCER STUDY GROUP (1989) que empregou, no período peri-operatório, ciclofosfamida, fluoro-uracil, altas doses de methotrexate e ácido folínico.

MANSOUR et al. (1989) e FISHER et al. (1989) confirmaram o efeito benéfico da quimioterapia adjuvante em pacientes de risco para as recidivas, que são aquelas sem metástase linfonodal mas com tumores maiores que 3cm e com receptor de estrógeno negativo. Houve melhora significativa na sobrevida livre de doença, mas sem grande impacto na sobrevida total, talvez pelo pequeno tempo de seguimento (FISHER & WICKERHAM, 1991).

Tais resultados levaram à recomendação de que as mulheres com câncer de mama e linfonodos negativos deveriam ser incluídas em ensaios clínicos com tratamento adjuvante, pois ainda é incerto o valor desta terapia nestas pacientes. Na impossibilidade da participação nestes estudos, a decisão sobre o emprego da

terapia adjuvante deverá ser discutida com a paciente, ressaltando-se os fatores prognósticos da doença e a incerteza do benefício deste tratamento (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1991).

Como destaca essa recomendação, a maior questão sobre terapia adjuvante em casos com linfonodos negativos consiste em identificar as pacientes que poderão apresentar recidiva da doença após tratamento primário, problema este que vem motivando grandes discussões (McGUIRE & CLARK, 1992).

Atualmente, existe um grande esforço em identificar os fatores prognósticos que possam ser utilizados diretamente na decisão do uso da quimioterapia adjuvante. Os mais estudados são o tamanho do tumor, invasão vascular linfática da mama, graus histológico e nuclear, receptores de estrógeno e progesterona e índices de avaliação da proliferação tumoral como a ploidia, fase S, PCNA, oncogene e catepsina D (McGUIRE, 1988; SUNDERLAND & McGUIRE, 1990; McGUIRE et al., 1991; McGUIRE & CLARK, 1992).

De uma maneira geral, parece que mulheres portadoras de tumores de maior volume com grau histológico III, grau nuclear 1, invasão vascular linfática peritumoral presente, receptores de estrógeno e progesterona negativos, alta taxa de células na fase S, aneuplóides, PCNA fortemente positivo, com superexpressão do HER-2 oncogene e alta concentração de catepsina D, apresentam um risco maior para recidiva da doença, podendo ser a terapia adjuvante indicada, proporcionando um aumento no intervalo livre de doença, ainda que sem uma influência definida na sobrevida total (TEIXEIRA, 1990, 1993; McGUIRE et al., 1991; McGUIRE & CLARK, 1992).

A preocupação em tratar as pacientes sem metástase axilar e as pesquisas para definição dos fatores prognósticos motivaram, desde fevereiro de 1980, a Clínica "Prof. J.A. Pinotti" e o Setor de Oncologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - CAISM/ UNICAMP para o uso da quimioterapia adjuvante após tratamento loco-regional em mulheres com linfonodos negativos, independentemente dos fatores de risco, no intuito de avaliar o efeito deste tratamento na sobrevida livre de doença e na sobrevida total. O presente trabalho propõe-se a avaliar os achados e resultados deste estudo clínico.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida total (ST) de mulheres tratadas por carcinoma de mama estádios I e II sem metástase linfonodal e que receberam ou não quimioterapia adjuvante.

2.2. Objetivos Específicos

- 2.2.1.** Comparar a SLD e a ST das pacientes portadoras de carcinoma de mama segundo os estádios I e II - T_1N_0 , T_2N_0 e que fizeram uso ou não da quimioterapia adjuvante.
- 2.2.2.** Comparar a SLD e a ST das pacientes nas fases pré e pós-menopausa com carcinoma de mama estádios I e II sem envolvimento linfonodal, que fizeram uso ou não da quimioterapia adjuvante.
- 2.2.3.** Comparar a SLD e a ST entre os grupos em estudo, com e sem quimioterapia, segundo algumas características como: grau histológico, grau nuclear, receptor de estrógeno e invasão vascular linfática.

METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1. Casuística

Este estudo clínico retrospectivo e analítico avaliou, através de levantamento de dados, 334 prontuários de mulheres portadoras de carcinoma ductal invasivo de mama estágio I - T_1N_0 e estágio II - T_2N_0 , tratadas no Setor de Oncologia Clínica do CAISM/UNICAMP e na Clínica "Prof. J. A. Pinotti", no período de fevereiro de 1980 a dezembro de 1988, com seguimento clínico até dezembro de 1993. Durante este período, as pacientes foram submetidas ao tratamento loco-regional cirúrgico com ou sem radioterapia. Posteriormente, 118 mulheres utilizaram seis ciclos de quimioterapia adjuvante e 216 mulheres não fizeram uso da mesma, sendo apenas acompanhadas clinicamente.

3.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

- *Critérios de inclusão:* pacientes portadoras de carcinoma ductal invasivo T_1N_0 e T_2N_0 , tratadas no período de fevereiro de 1980 a dezembro de 1988, com seguimento clínico até dezembro de 1993.

- Critérios de exclusão:

- . Pacientes acima de 75 anos.
- . Pacientes portadoras de carcinoma de mama bilateral sincrônico ou assincrônico.
- . Pacientes com tumores malignos de qualquer outra localização, exceto carcinomas espino e basocelulares da pele ou carcinoma "in situ" do colo uterino.
- . Pacientes portadoras de neoplasia maligna de mama com outros tipos histológicos.
- . Pacientes no ciclo gravidopuerperal.

3.3. Variáveis

3.3.1. Variável Independente

- Tratamento sistêmico com antitumorais: seis ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida (500mg/m^2), methotrexate (40mg/m^2) e fluorouracil (500mg/m^2), aplicadas via endovenosa a cada 21 dias, com realização prévia de hemograma completo. Foram considerados parâmetros aceitáveis para a sua aplicação: hemoglobina $\geq 10\text{g\%}$, leucócitos $\geq 3.000/\text{ml}$ e plaquetas $\geq 100.000/\text{ml}$.

3.3.2. Variáveis Dependentes

- Sobrevida livre de doença: espaço de tempo, em meses, transcorrido entre o início do tratamento cirúrgico e o aparecimento da recidiva da doença.
- Sobrevida total: espaço de tempo, em meses, transcorrido entre o início do tratamento cirúrgico e a ocorrência do óbito pela doença.

3.3.3. Variáveis de Controle

- Estádio da doença: todas as pacientes tiveram o estadiamento de seus tumores revisados segundo os critérios preconizados pela UICC, 1989. Foram considerados estágio I - T_1N_0 os tumores com tamanho até 20mm, em seu maior diâmetro, mensurado pelo patologista na peça cirúrgica, e com ausência de envolvimento microscópico dos linfonodos axilares por células neoplásicas. O estágio II - T_2N_0 foi definido como tumores maiores que 20mm até 50mm em seu maior diâmetro e ausência de envolvimento microscópico dos linfonodos axilares.
- Estado menopausal: classificado em duas categorias: pré-menopausa e pós-menopausa. Foram consideradas pós-menopausadas as pacientes que relataram amenorréia por mais de 12 meses no momento do diagnóstico (WHO, 1981).

- Grau histológico: avaliado no exame histológico da peça cirúrgica e classificado em três categorias, de acordo com a formação ou não de estruturas glandulares ou tubulares pelas células neoplásicas, seguindo a orientação proposta por BLOOM & RICHARDSON (1957) e adaptado por ALVARENGA (1980): Grau Histológico (GH) I - carcinoma bem diferenciado, GH II - moderadamente diferenciado e GH III - pouco diferenciado ou indiferenciado.
- Grau nuclear: avaliado no exame histológico da peça cirúrgica e classificado em três categorias: Grau Nuclear (GN) 1, que compreende os tumores que apresentam células com núcleo grande, nucléolo proeminente, cromatina grosseira e abundantes mitoses; GN 3, aquele cujas células contêm núcleos bem diferenciados, pequenos, uniformes, cromatina frouxa, sem nucléolos ou mitoses; e o GN 2, intermediário entre os extremos (BLACK & SPEER, 1957).
- Receptor estrogênico: negativo ou positivo. A quantificação dos receptores de estrógeno foi realizada em fragmentos do tumor primário e expressos em fmol/mg de proteína pelo método bioquímico do carvão coberto por dextran (DCC). Foram considerados negativos valores menores que 5fmol/mg de proteína e positivos valores maiores ou iguais a 5fmol/mg de proteína (KORENMAN & DUKES, 1970; PINOTTI et al., 1986).
- Invasão vascular linfática da mama - presente ou ausente. Foi definido como "positivo" o achado microscópio de vasos linfáticos

intratumorais contendo êmbolos de células neoplásicas na periferia do tumor, distante pelo menos 1 HPF (campo de grande aumento) da neoplasia (ROSEN, 1983).

3.4. Seguimento Clínico das Pacientes do Estudo

O seguimento clínico consistiu no acompanhamento das mulheres tratadas ou não com quimioterapia sistêmica através do exame físico geral, loco-regional e laboratorial periódicos: semestral por cinco anos e, posteriormente, anual.

Os seguintes exames subsidiários eram solicitados: hemograma, fosfatase alcalina, gama-glutamil-transferase, ecografia abdominal e mamária, radiografia do tórax, mamografia e cintilografia óssea. Os dois últimos exames eram realizados anualmente ou quando havia suspeita de recidiva da doença.

O seguimento mínimo das pacientes foi de 61 meses e o máximo de 168 meses.

3.5. Coleta dos Dados, Processamento e Análise Estatística

Os dados foram extraídos dos prontuários de mulheres tratadas no Setor de Oncologia Clínica do CAISM/UNICAMP e da Clínica "Prof. J.A. Pinotti", no período de 1980 a 1988, com seguimento até dezembro de 1993, sendo registrados em ficha pré-codificada (ANEXO III) para o processamento dos mesmos.

Foi criado um banco de dados no qual as informações eram arquivadas utilizando-se o programa DBASE 4.0. Os dados foram digitados duas vezes, para identificação e eventuais inconsistências e códigos ilícitos. Foram feitas todas as correções antes do início do processo de tabulação.

Inicialmente, foram determinadas as frequências individuais das variáveis na população estudada, seguida da definição dos cruzamentos necessários para o estudo em questão.

As funções de sobrevida foram calculadas pelo método da "Tabela de vida" e a comparação entre as curvas de sobrevida pelo teste de "Log-Rank" (PETO et al., 1977). Quanto aos fatores prognósticos associados à sobrevida, utilizou-se o Qui-Quadrado (X^2) para os fatores grau histológico e grau nuclear, e para os demais a aproximação foi normal (Z). Em todas as análises estatísticas realizadas considerou-se como nível de significância o valor de p menor que 0,05.

As tabelas e gráficos foram elaborados através dos softwares Microsoft Word 6.0 for Windows e Harvard Graphics 3.0, respectivamente.

3.6. Aspectos Éticos

Por se tratar de um estudo retrospectivo para avaliação de resultados de tratamentos realizados segundo as normas e rotinas adotadas pelo Setor de Oncologia e Clínica "Prof. J.A. Pinotti", não apresenta implicações éticas outras que não a manutenção da confiabilidade das informações. Para tanto, as fichas foram identificadas somente por um número.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Sobrevida livre de doença e sobrevida total na amostra global

Até dezembro de 1993, o seguimento médio foi de 114,5 meses, variando entre 61 e 168 meses, tanto para o grupo de mulheres que fizeram uso da quimioterapia como para o grupo sem quimioterapia.

As recidivas ocorreram em 23 das 118 pacientes tratadas e em 58 das 216 pacientes que não receberam quimioterapia adjuvante. Apesar da proporção de recidivas ser maior no grupo sem quimioterapia, não houve diferença estatisticamente significativa ao ser analisada a sobrevida livre de doença (SLD) entre os grupos em estudo (Figura 1).

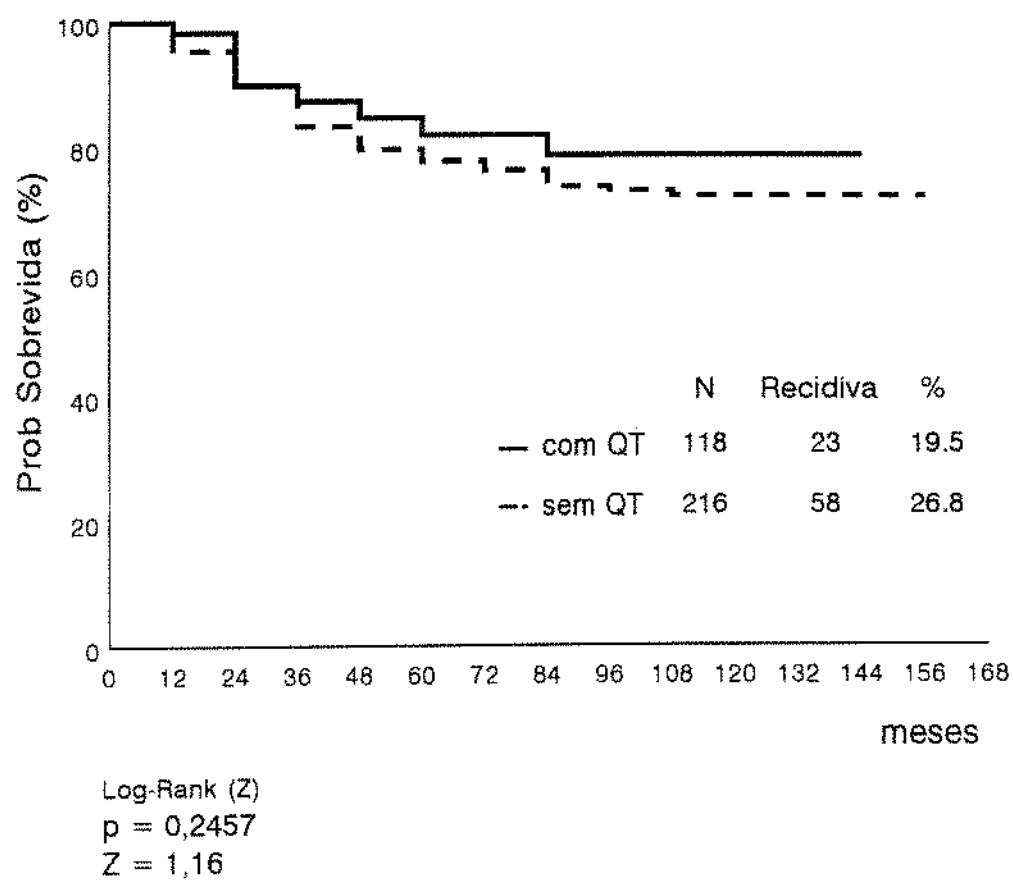


Figura 1. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, tratadas ou não com quimioterapia

A proporção de óbitos pela doença foi maior no grupo sem quimioterapia, entretanto não houve também diferença estatisticamente significativa na sobrevida total (ST) (Figura 2).

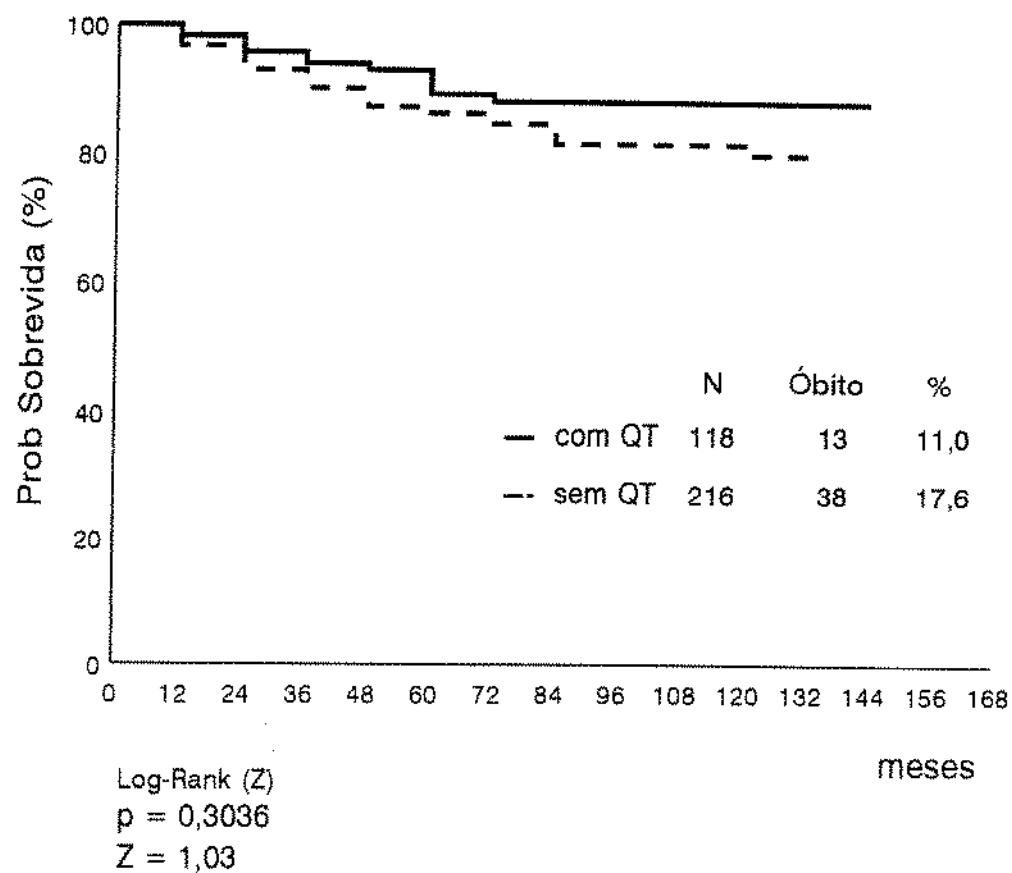


Figura 2. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, tratadas ou não com quimioterapia

4.2. Sobrevida livre de doença e sobrevida total segundo o estado menopausal

As recidivas foram menos freqüentes nos grupos pré e pós-menopausa que utilizaram a quimioterapia adjuvante (TABELA 1), mas, ao serem analisadas as curvas de SLD, houve uma tendência a maior sobrevida somente para o grupo pré-menopausa com quimioterapia (Figuras 3 e 4).

TABELA 1

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO O ESTADO MENOPAUSAL E A RECIDIVA DA DOENÇA

Recidiva	Com QT		Sem QT	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Presente	15	8	33	25
Ausente	65	30	80	78
Total	80	38	113	103

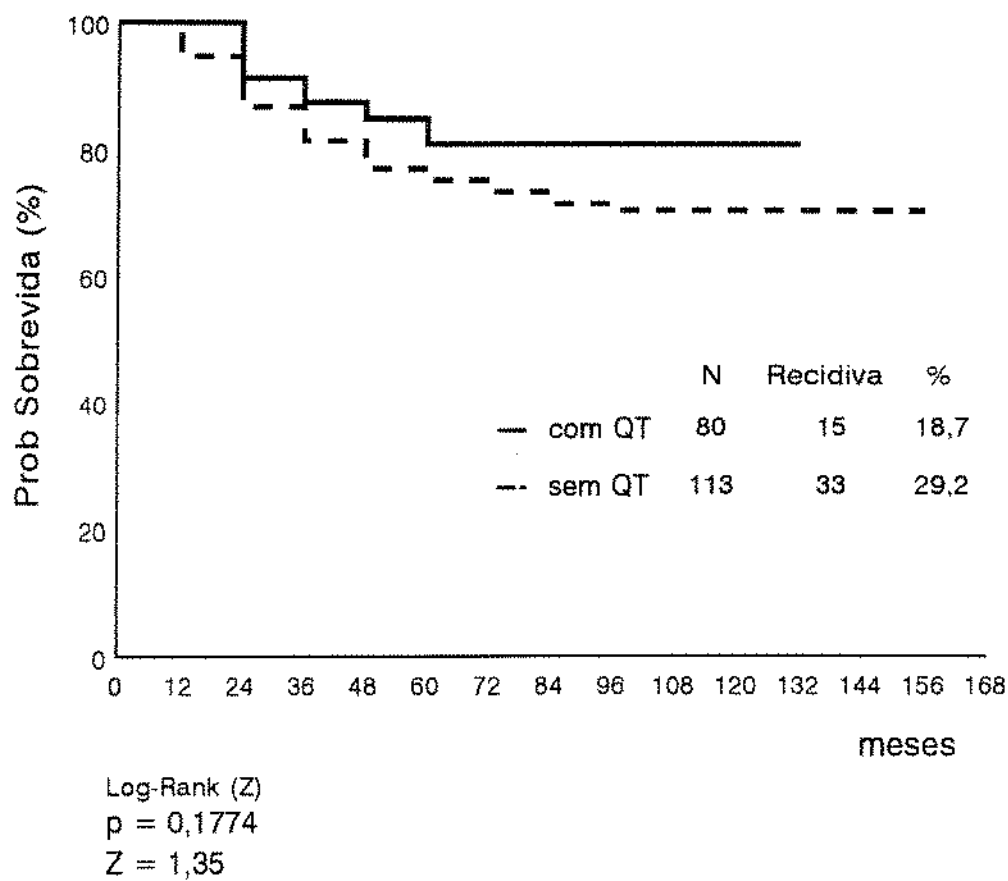


Figura 3. Sobrevida livre de doença das pacientes na pré-menopausa portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, tratadas ou não com quimioterapia

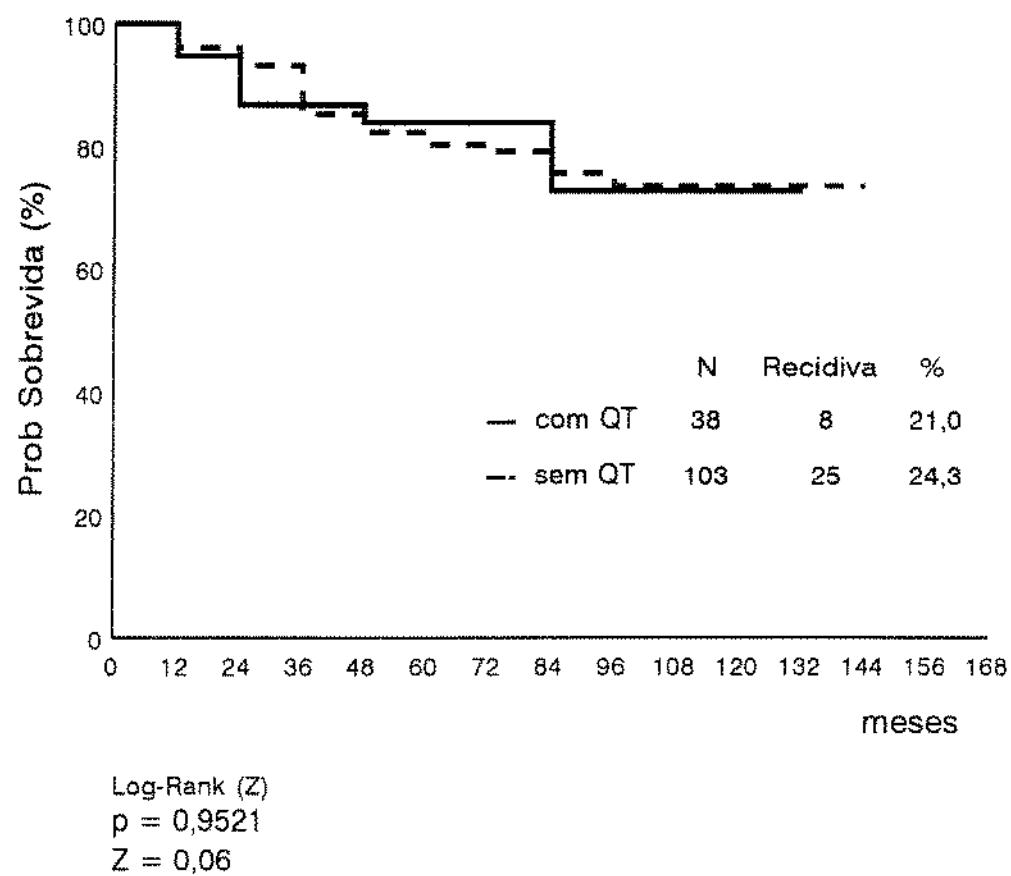


Figura 4. Sobrevida livre de doença das pacientes na pós-menopausa portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, tratadas ou não com quimioterapia

Quanto aos óbitos pela doença, estes foram menores nos grupos pré e pós- menopausa com quimioterapia (TABELA 2), porém, analisando a ST nos dois grupos, observou-se uma tendência para maior sobrevida no subgrupo pré-menopausa com quimioterapia (Figuras 5 e 6).

TABELA 2

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO O ESTADO MENOPAUSAL E O ÓBITO PELA DOENÇA

Óbito	Com QT		Sem QT	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Sim	8	5	21	17
Não	72	33	92	86
Total	80	38	113	103

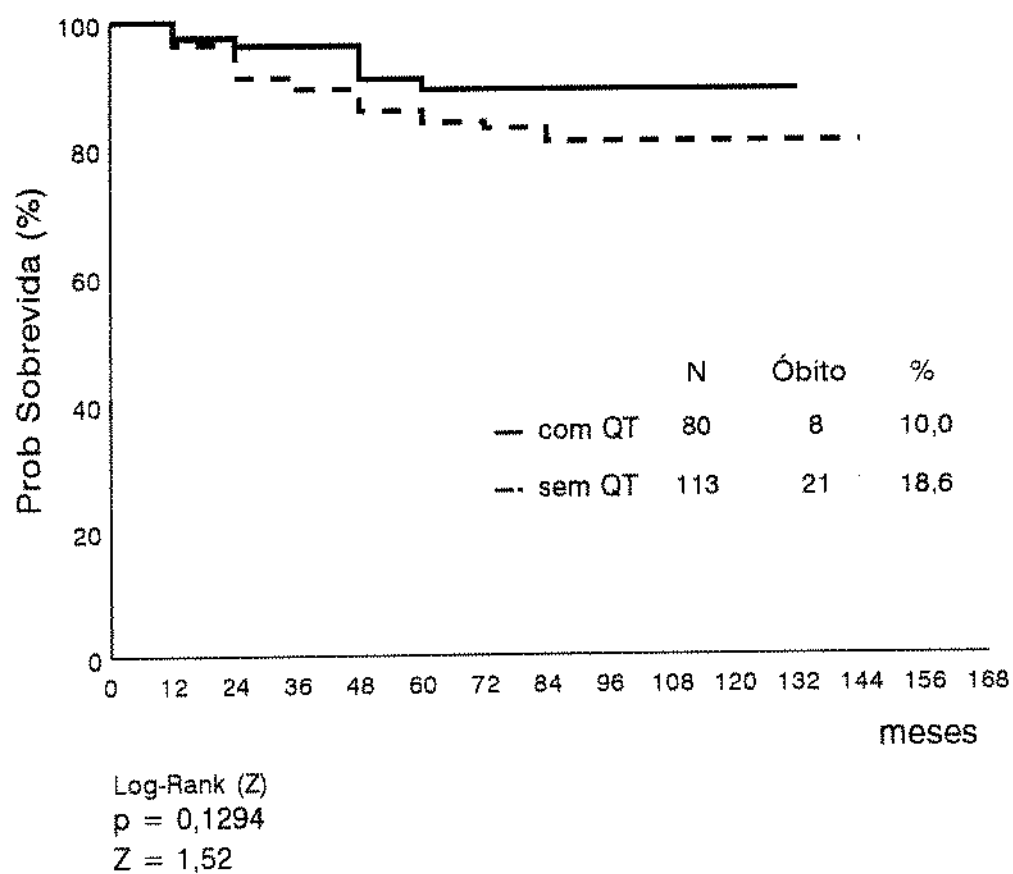


Figura 5. Sobrevida total das pacientes na pré-menopausa portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, tratadas ou não com quimioterapia

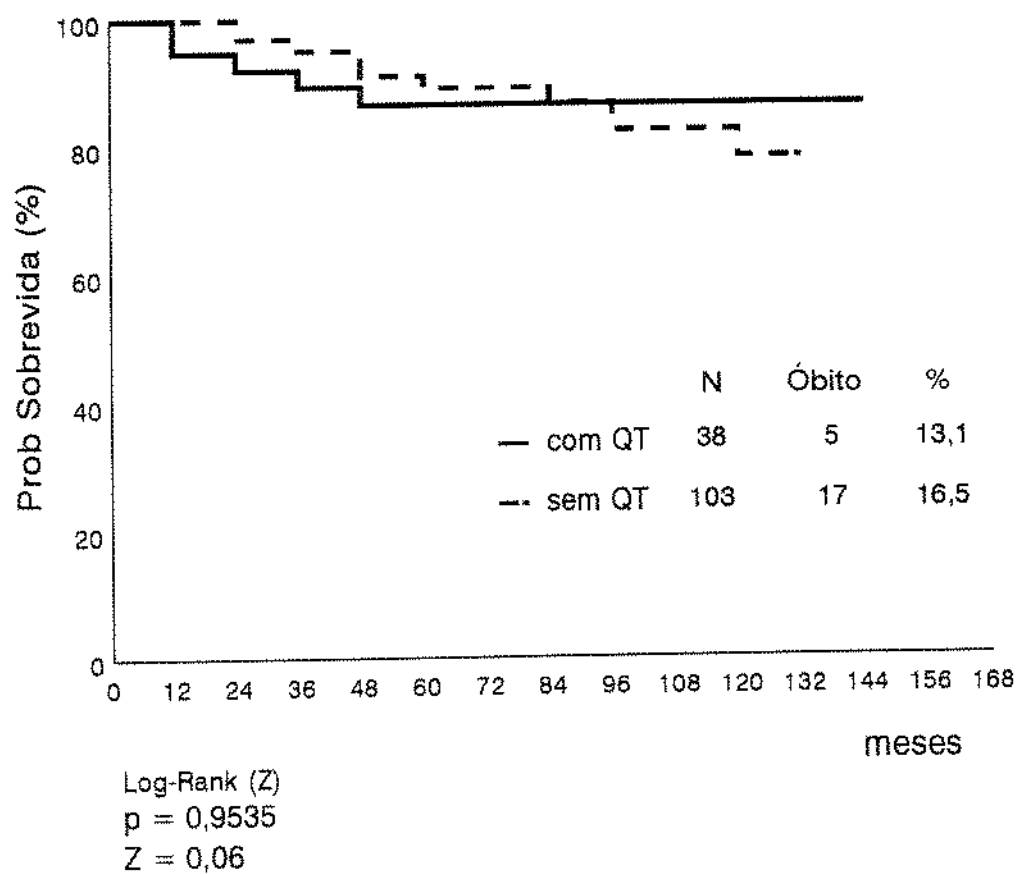


Figura 6. Sobrevida total das pacientes na pós-menopausa portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, tratadas ou não com quimioterapia

4.3. Sobrevida livre de doença e sobrevida total segundo o estágio da doença

A proporção de recidivas foi maior nos grupos estádios I-T₁N₀ e II-T₂N₀ sem quimioterapia em comparação com aqueles de mesmos estádios e que receberam quimioterapia adjuvante (TABELA 3).

TABELA 3

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO O ESTÁDIO E A RECIDIVA DA DOENÇA

Recidiva	Com QT		Sem QT	
	I	II	I	II
Presente	4	19	19	39
Ausente	27	68	75	83
Total	31	87	94	122

A quimioterapia adjuvante proporcionou uma maior sobrevida livre de doença, principalmente para o grupo estágio II-T2N0 (Figuras 7 e 8).

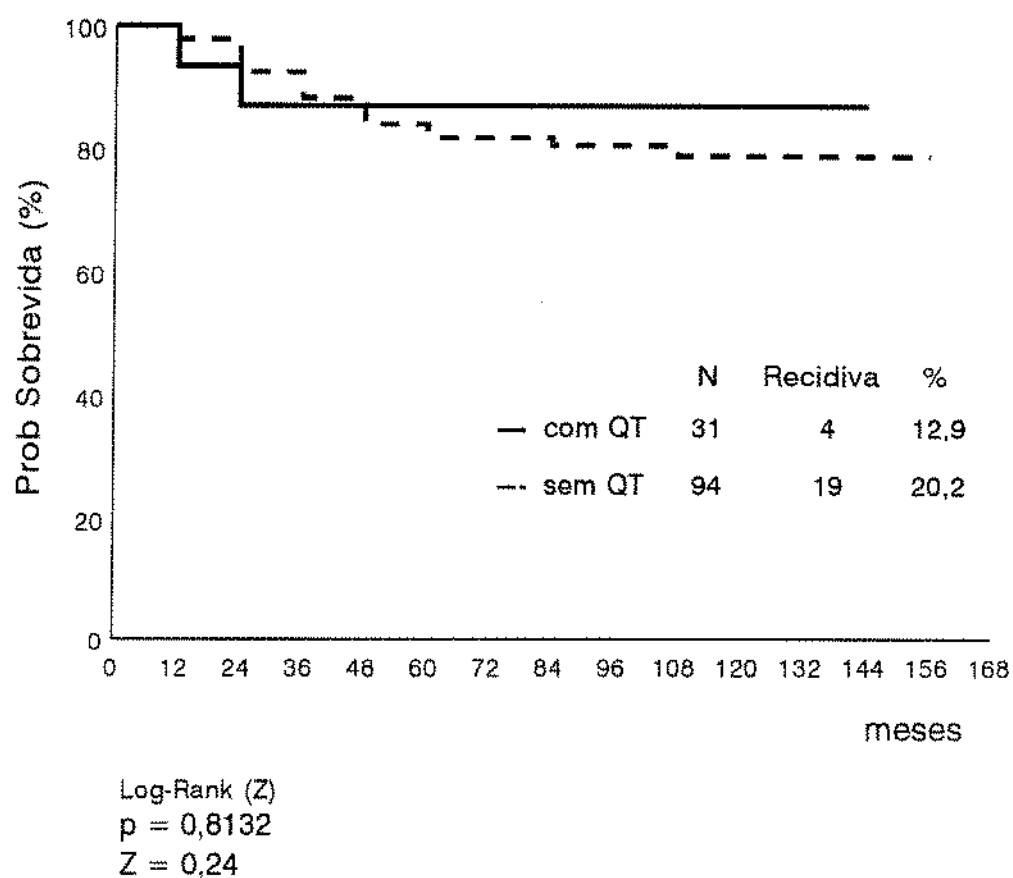


Figura 7. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estágio I, tratadas ou não com quimioterapia

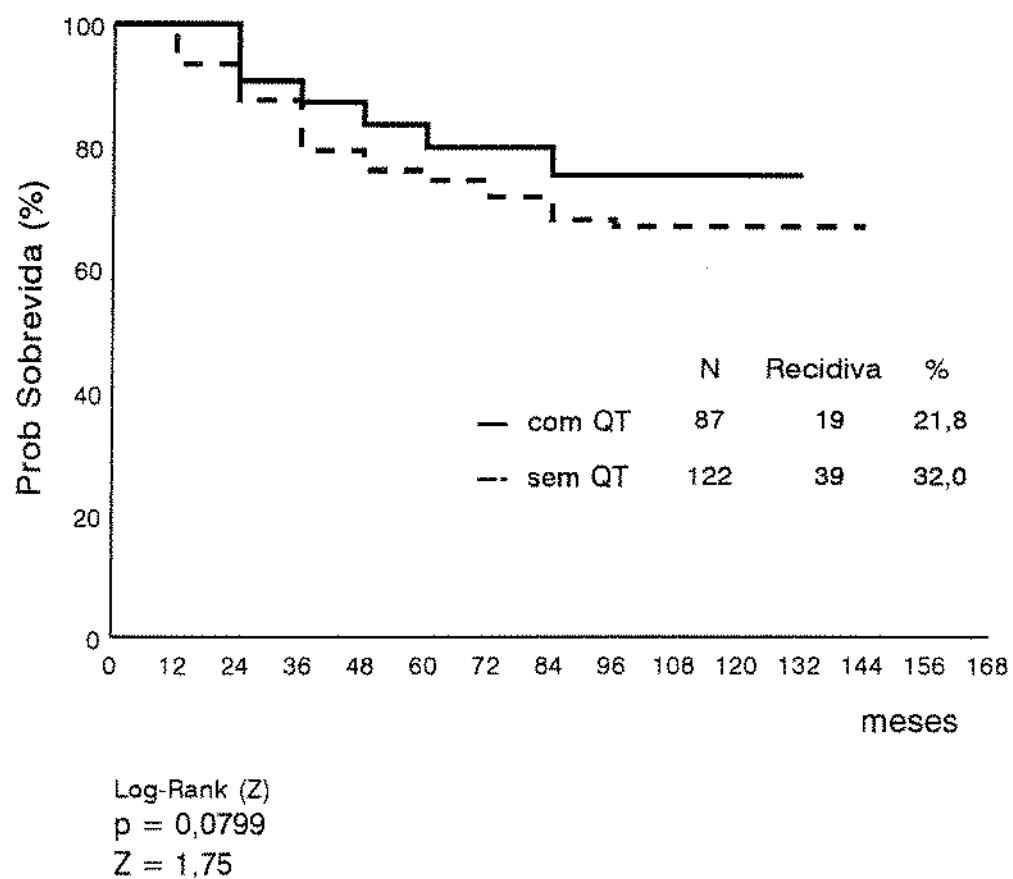


Figura 8. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estágio II linfonodos negativos, tratadas ou não com quimioterapia

Em relação à proporção de óbitos pela doença, esta foi mais freqüente entre as pacientes com estágio II - T₂N₀ e que não receberam quimioterapia (TABELA 4).

TABELA 4

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO O ESTÁDIO E O ÓBITO PELA DOENÇA

Óbito	Com QT		Sem QT	
	I	II	I	II
Sim	3	10	9	29
Não	28	77	85	93
Total	31	87	94	122

Na avaliação da sobrevida total, notou-se que a quimioterapia adjuvante proporcionou uma tendência maior de sobrevida apenas para o grupo estágio II-T2N0 (Figuras 9 e 10).

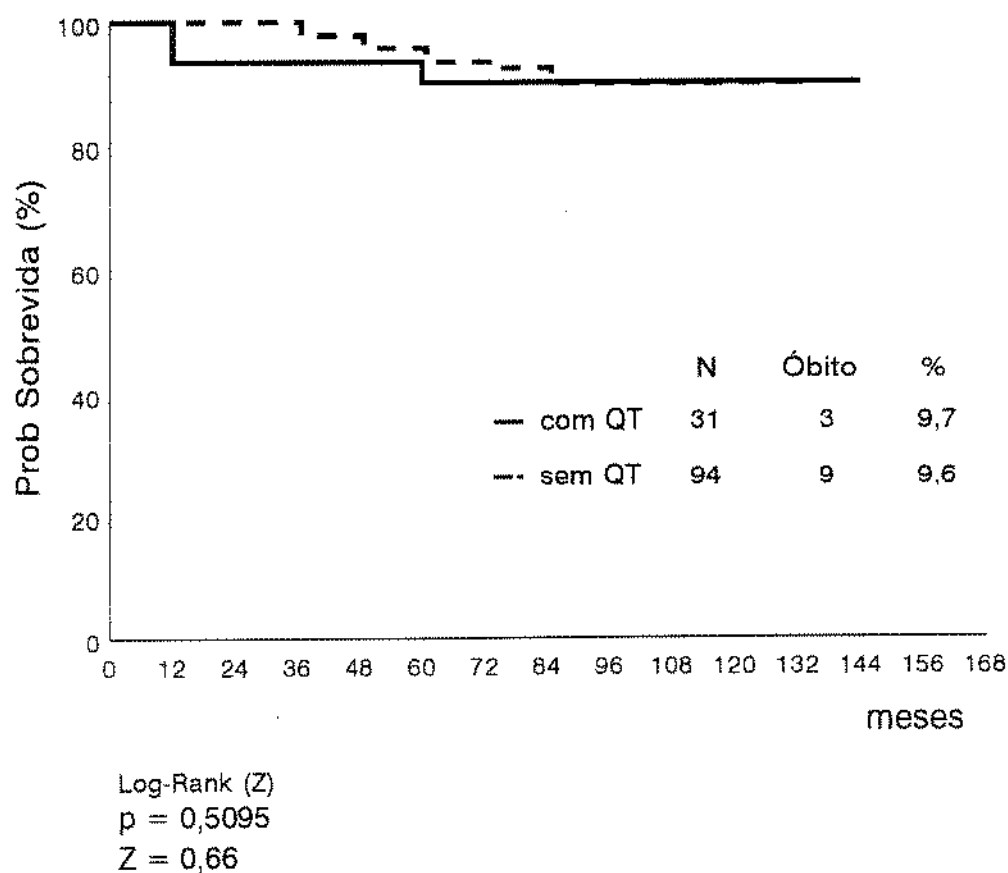


Figura 9. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinomas mamários estágio I, tratadas ou não com quimioterapia

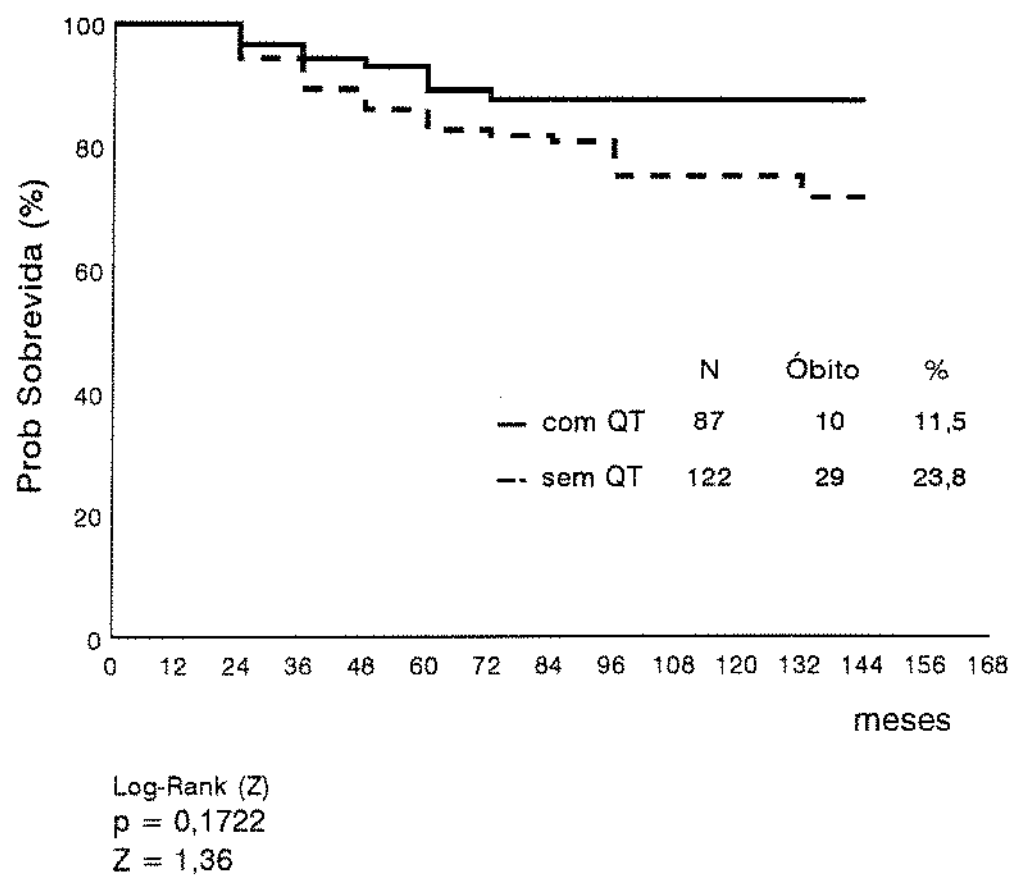


Figura 10. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinomas mamários estágio II linfonodos negativos, tratadas ou não com quimioterapia

4.4. Sobrevida livre de doença e sobrevida total segundo o grau histológico

A proporção de recidivas da doença foi maior entre as mulheres que tinham tumores grau histológico III e que não utilizaram a quimioterapia (TABELA 5).

TABELA 5

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO O GRAU HISTOLÓGICO E A RECIDIVA DA DOENÇA

Recidiva	Com QT			Sem QT		
	I	II	III	I	II	III
Presente	2	5	16	6	2	50
Ausente	9	15	71	30	15	113
Total	11	20	87	36	17	163

A análise das sobrevidas livres de doença, porém, demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em estudo (Figuras 11, 12 e 13).

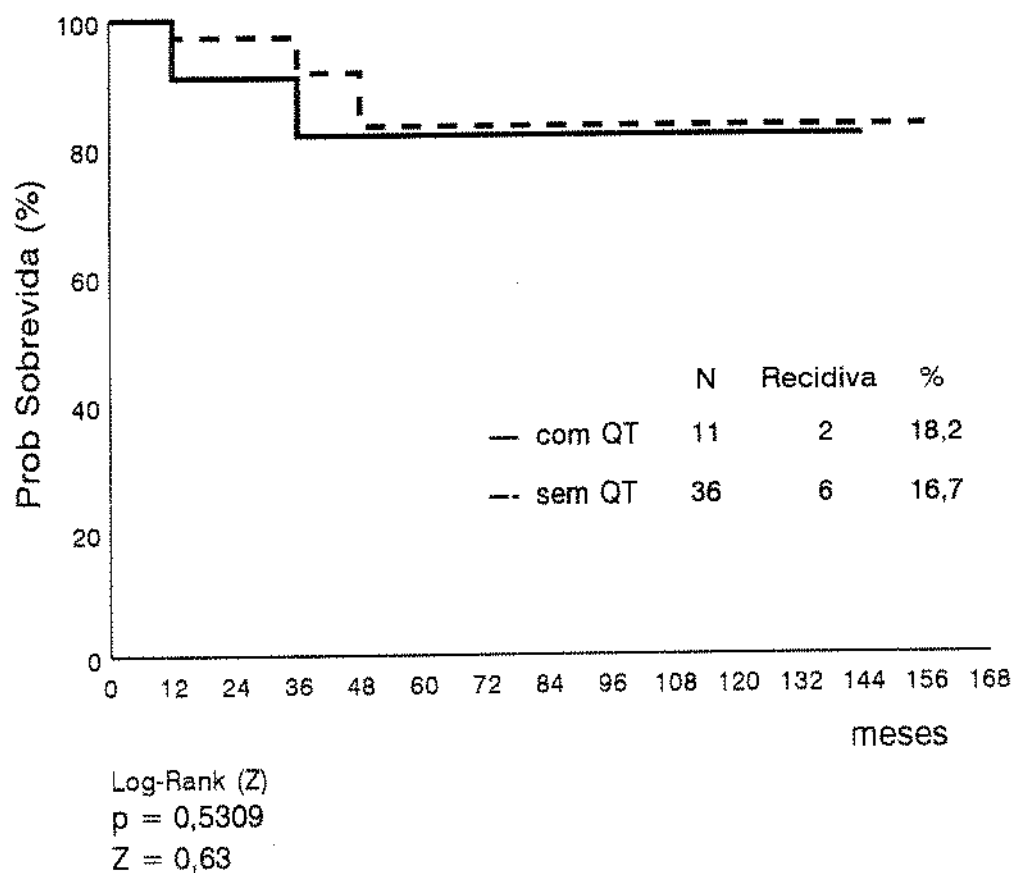


Figura 11. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, grau histológico I, tratadas ou não com quimioterapia

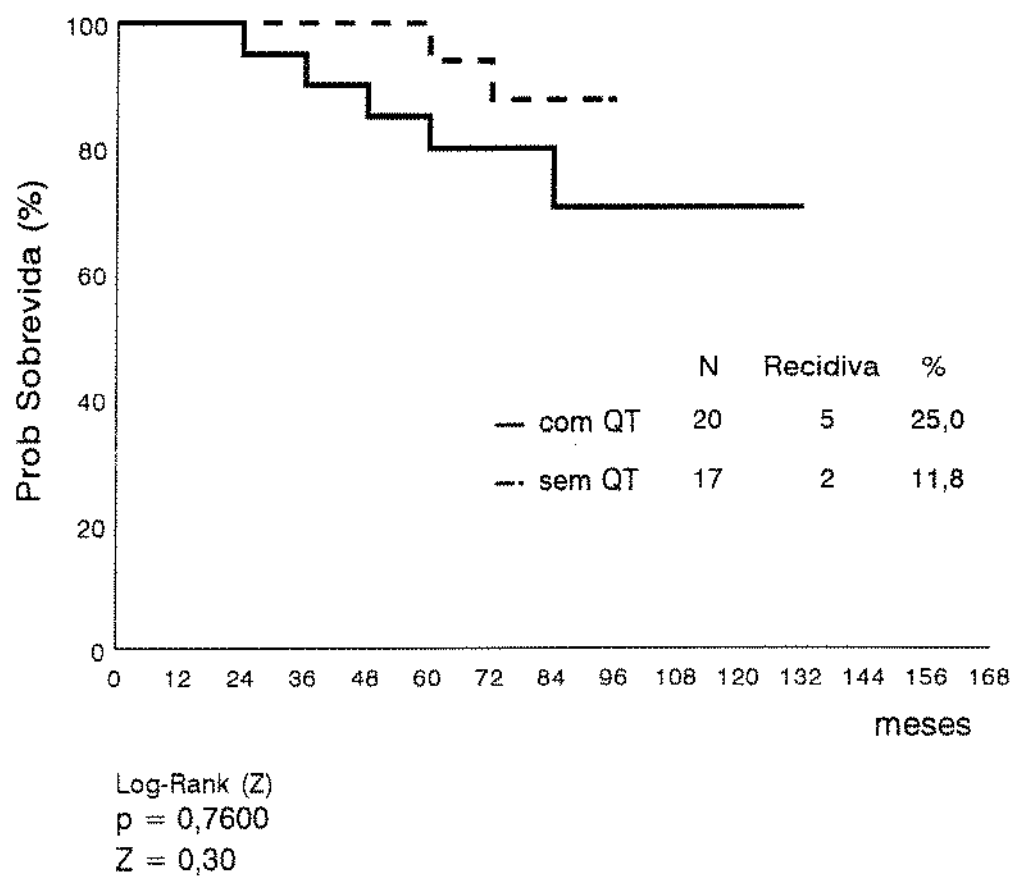


Figura 12. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, grau histológico II, tratadas ou não com quimioterapia

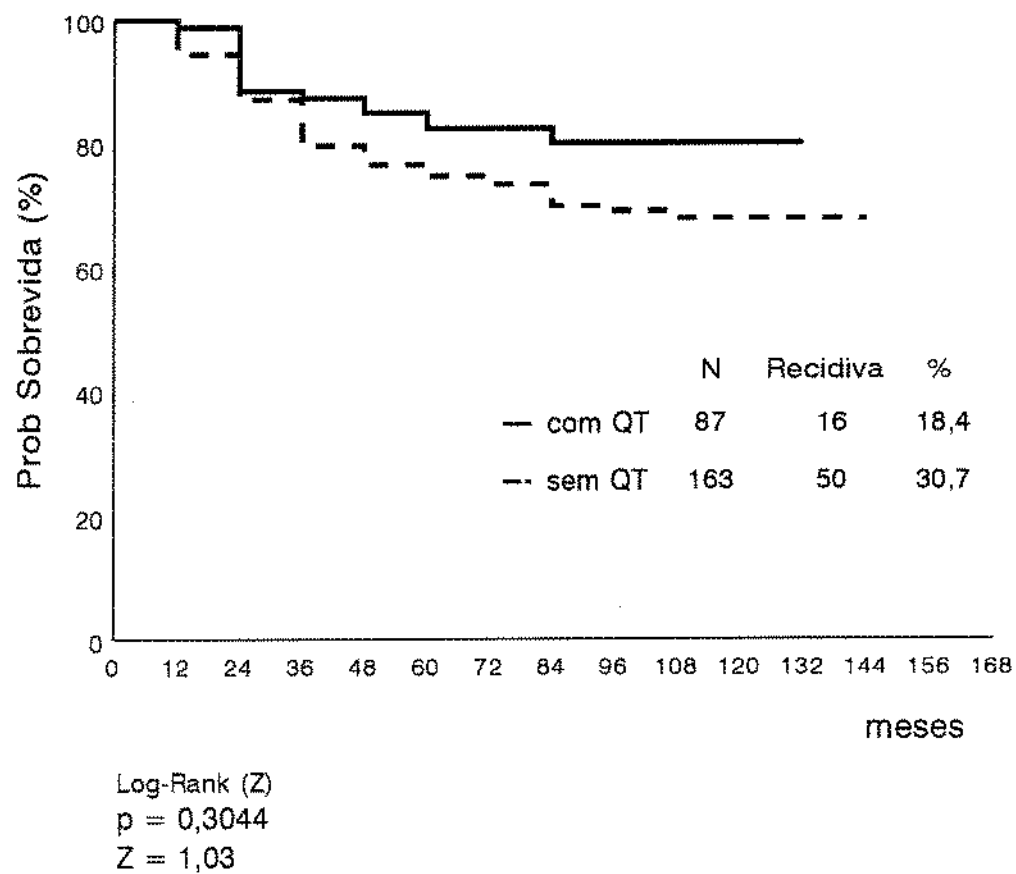


Figura 13. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, grau histológico III, tratadas ou não com quimioterapia

Quando observou-se o número de óbitos pela doença, este foi maior no grupo de mulheres com grau histológico III, principalmente no subgrupo sem quimioterapia (TABELA 6).

TABELA 6

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO O GRAU HISTOLÓGICO E O ÓBITO PELA DOENÇA

Óbito	Com QT			Sem QT		
	I	II	III	I	II	III
Sim	1	0	12	2	1	35
Não	10	20	75	34	16	128
Total	11	20	87	36	17	163

A quimioterapia adjuvante proporcionou uma maior sobrevida apenas para as pacientes com tumores grau histológico III (Figuras 14, 15 e 16).

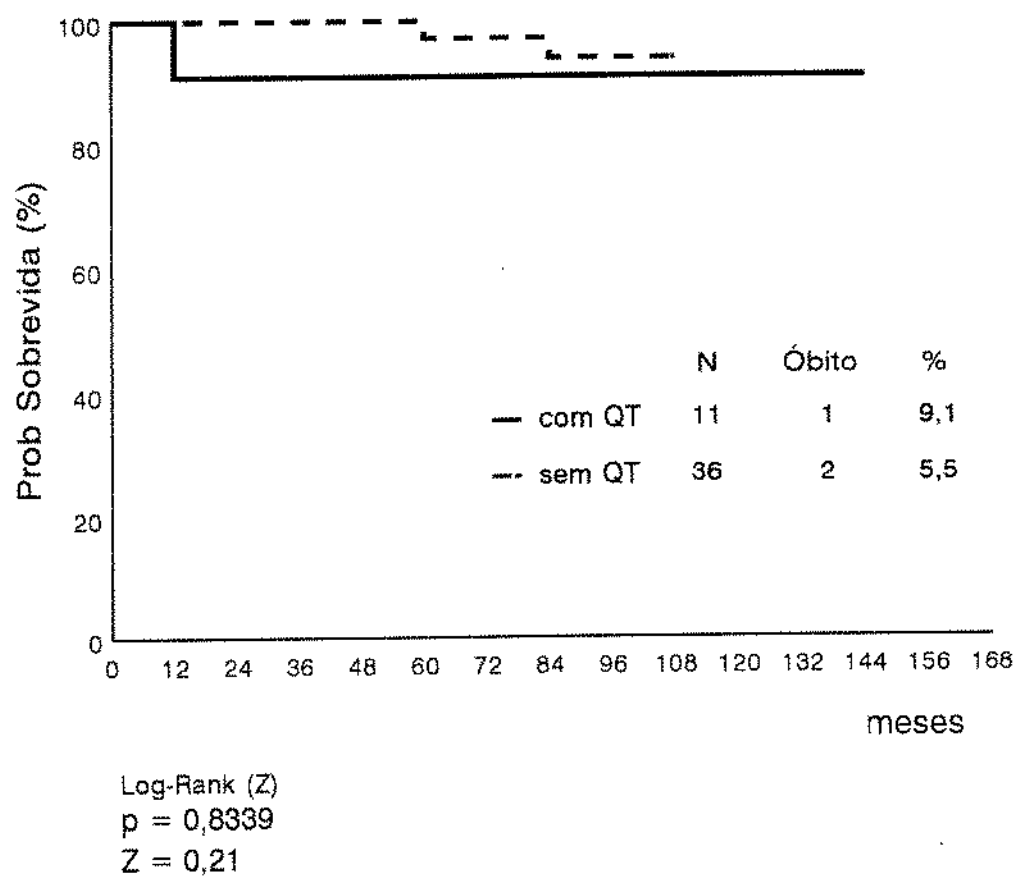


Figura 14. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, grau histológico I, tratadas ou não com quimioterapia

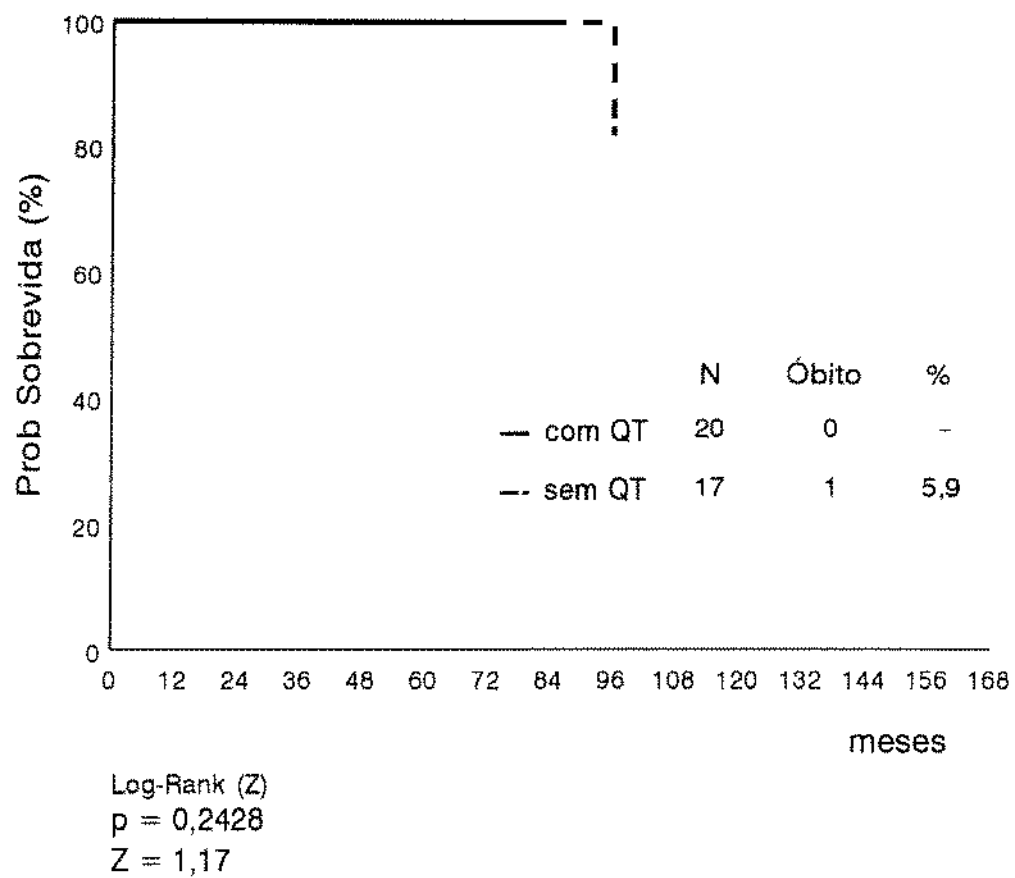


Figura 15. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, grau histológico II, tratadas ou não com quimioterapia

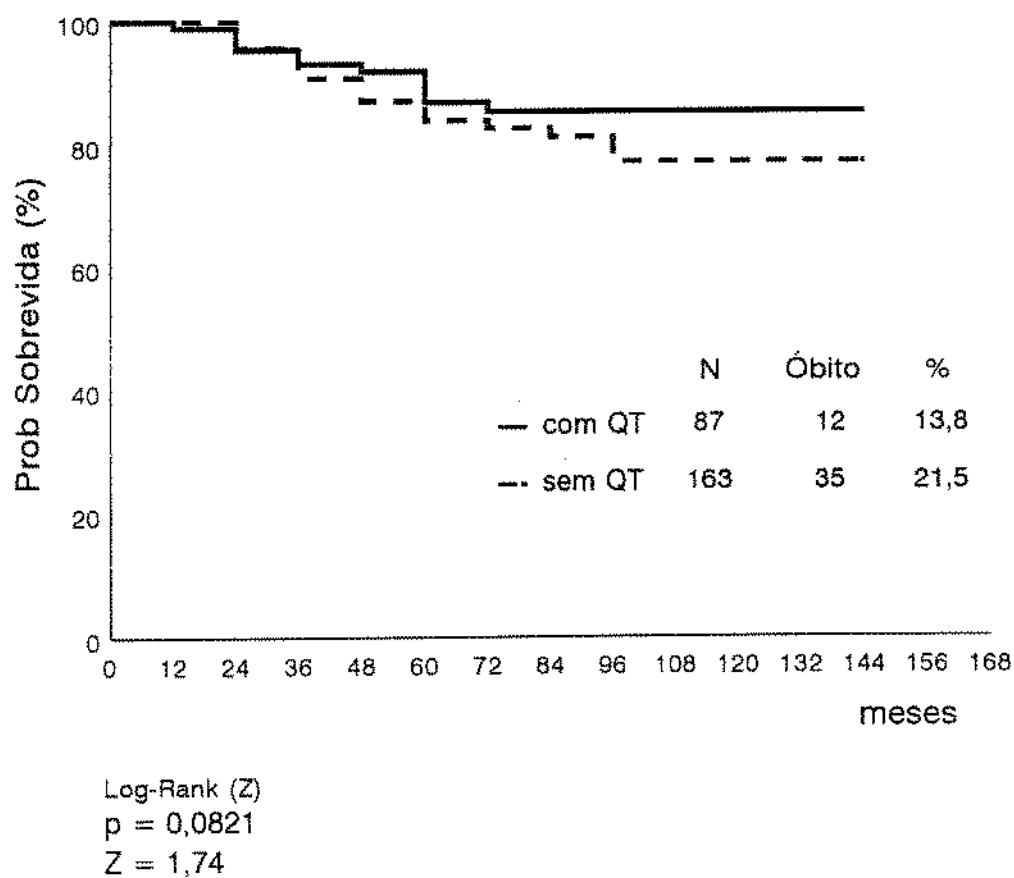


Figura 16. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, grau histológico III, tratadas ou não com quimioterapia

4.5. Sobrevida livre de doença e sobrevida total segundo o grau nuclear

As pacientes portadoras de tumores grau nuclear 1 e 2 que não receberam quimioterapia adjuvante tiveram maior recidiva da doença (TABELA 7).

TABELA 7

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO O GRAU NUCLEAR E A RECIDIVA DA DOENÇA

Recidiva	Com QT			Sem QT		
	1	2	3	1	2	3
Presente	8	13	2	25	27	6
Ausente	45	41	9	60	67	31
Total	53	54	11	85	94	37

Quando avaliada a sobrevida livre de doença segundo o grau nuclear, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em estudo (Figuras 17, 18 e 19).

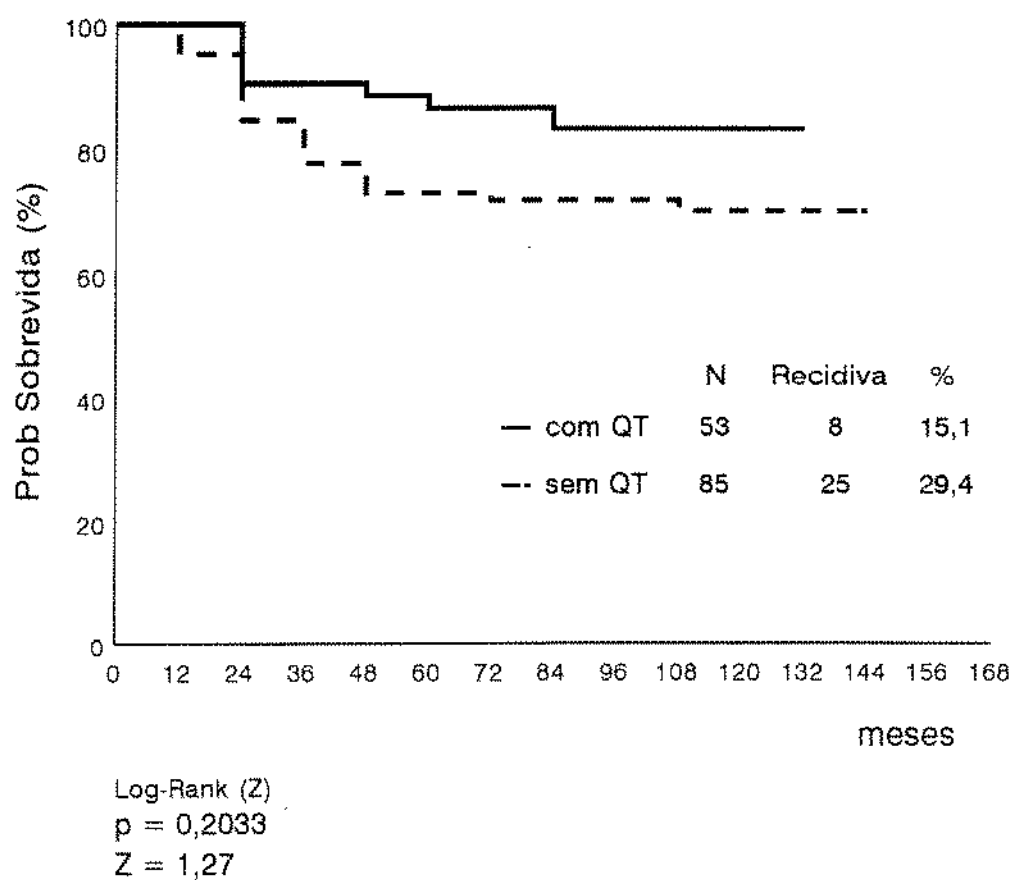


Figura 17. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, grau nuclear 1, tratadas ou não com quimioterapia

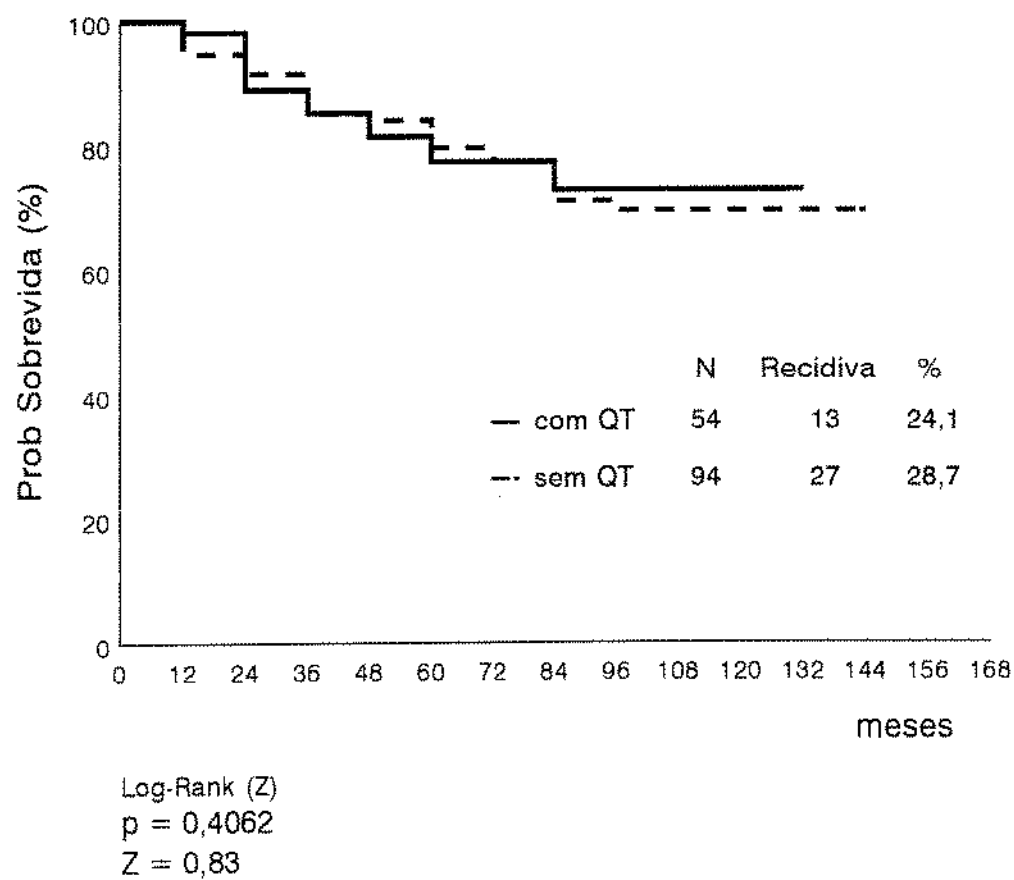


Figura 18. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, grau nuclear 2, tratadas ou não com quimioterapia

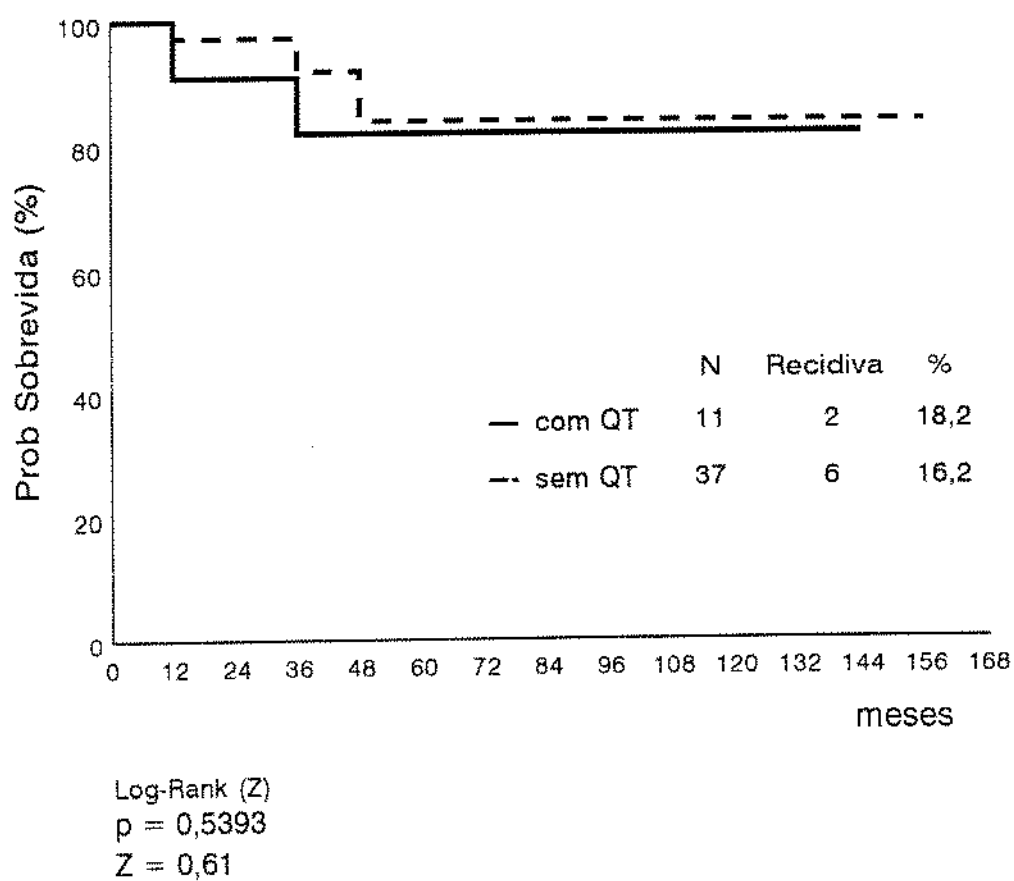


Figura 19. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, grau nuclear 3, tratadas ou não com quimioterapia

A ocorrência de óbitos pela doença foi maior entre as mulheres com tumores grau nuclear 1 e 2, principalmente para os subgrupos sem quimioterapia adjuvante (TABELA 8).

TABELA 8

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO O GRAU NUCLEAR E O ÓBITO PELA DOENÇA

Óbito	Com QT			Sem QT		
	1	2	3	1	2	3
Sim	6	6	1	18	18	2
Não	47	48	10	67	76	35
Total	53	54	11	85	94	37

A quimioterapia adjuvante, entretanto, proporcionou uma maior sobrevida total somente para as pacientes com grau nuclear 1, com valor de p próximo do nível de significância (Figuras 20, 21 e 22).

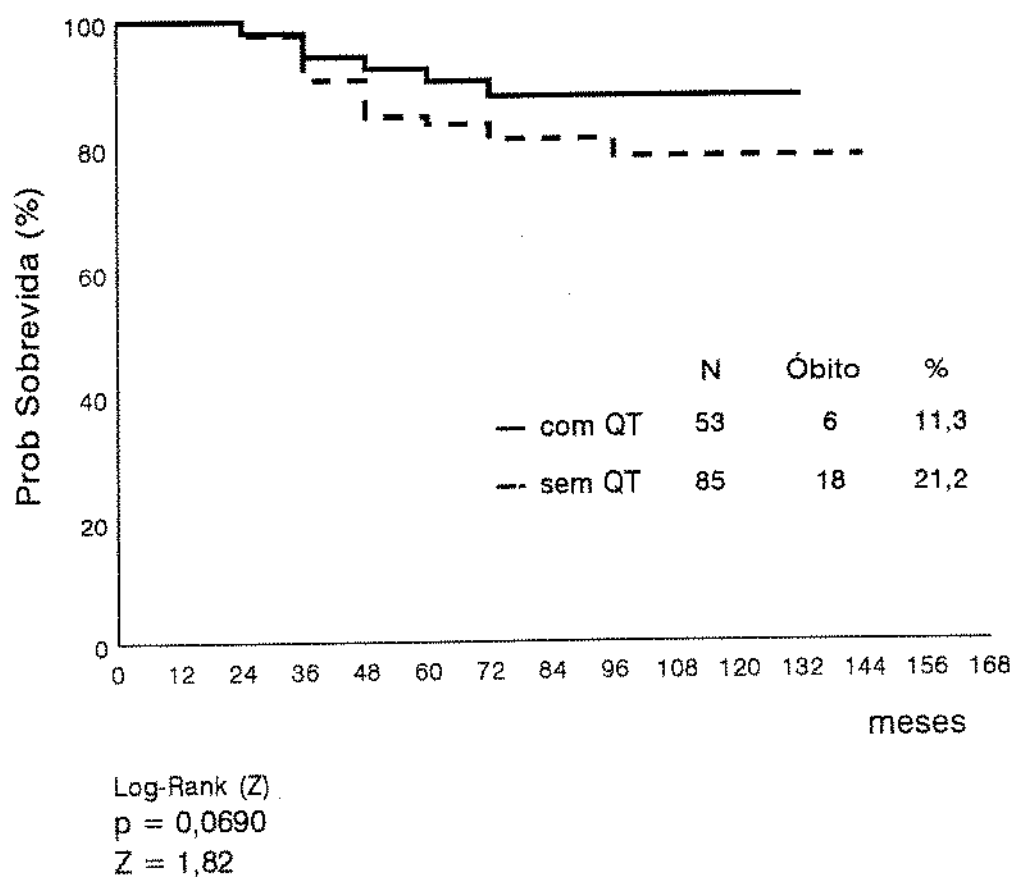


Figura 20. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, grau nuclear 1, tratadas ou não com quimioterapia

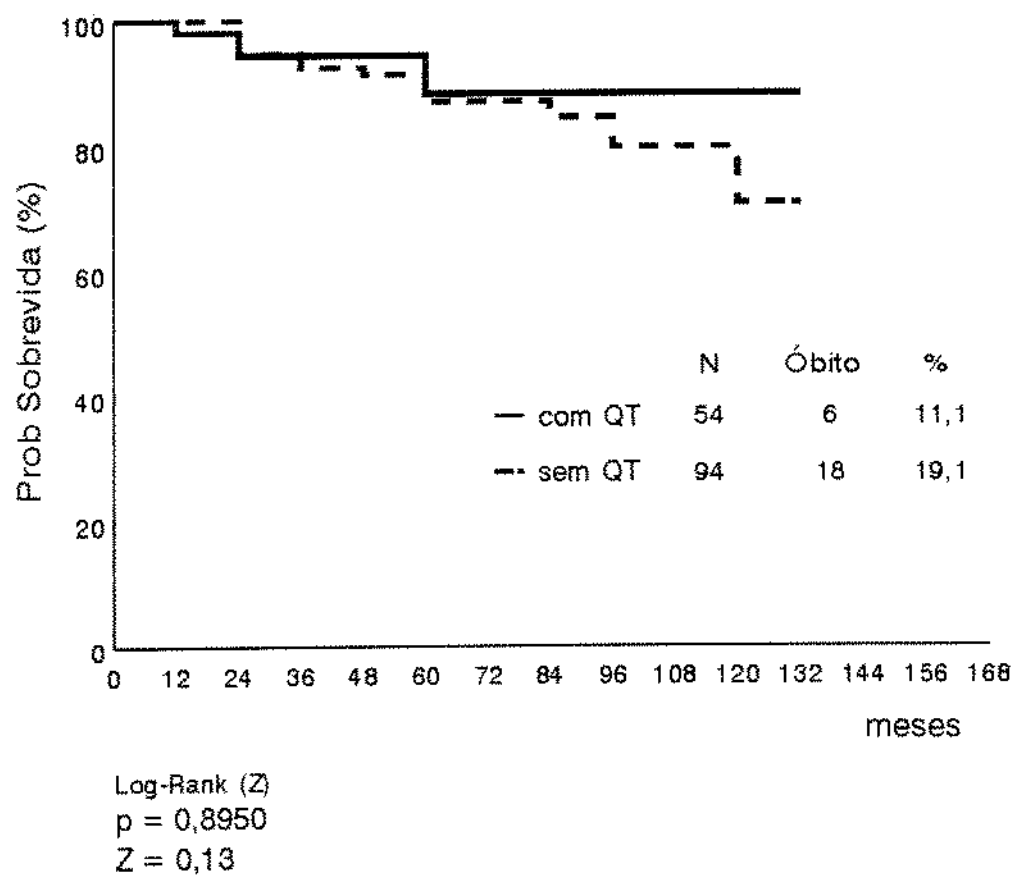


Figura 21. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, grau nuclear 2, tratadas ou não com quimioterapia

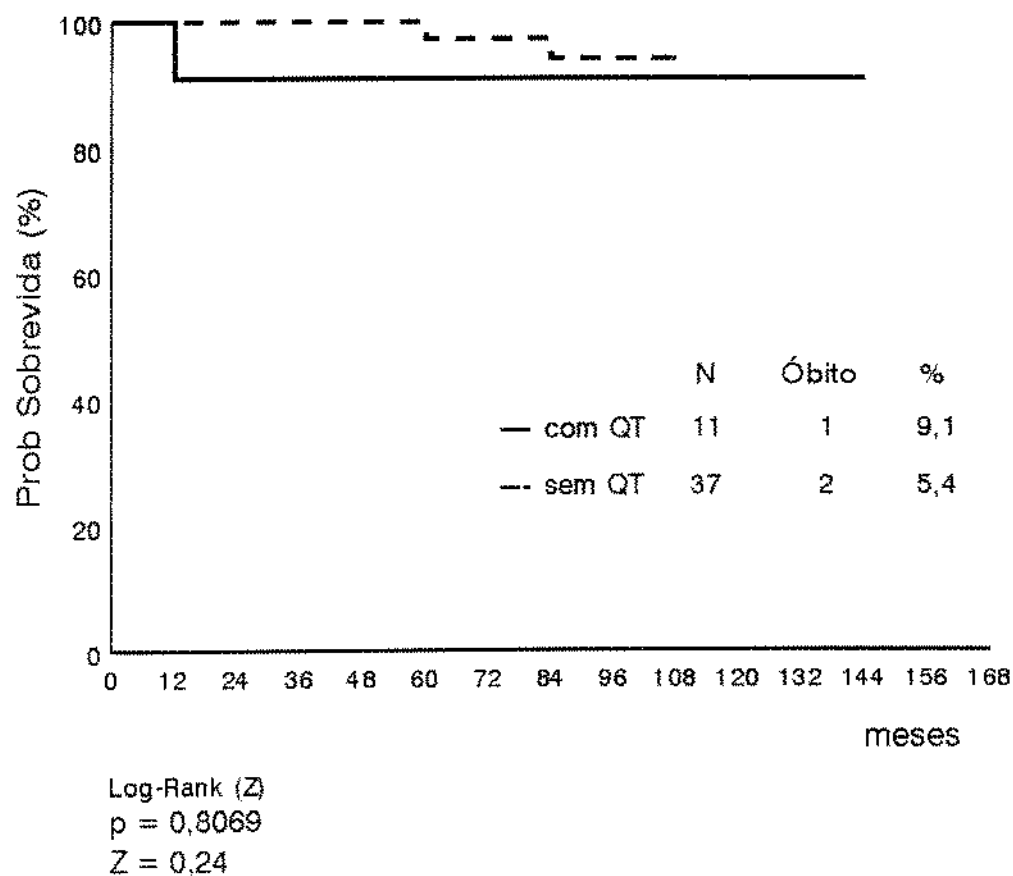


Figura 22. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, grau nuclear 3, tratadas ou não com quimioterapia

4.6. Sobrevida livre de doença e sobrevida total segundo a positividade ou não do receptor de estrógeno

A proporção de recidivas foi maior no subgrupo de mulheres com tumores receptores de estrógeno negativo (RE -) e que não receberam quimioterapia adjuvante (TABELA 9), embora sem diferença estatisticamente significativa quanto à sobrevida livre de doença (Figuras 23 e 24).

TABELA 9

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO A POSITIVIDADE OU NÃO DO RECEPTOR DE ESTRÓGENO E A RECIDIVA DA DOENÇA

Recidiva	Com QT		Sem QT	
	RE +	RE -	RE +	RE -
Presente	10	13	17	41
Ausente	30	65	53	105
Total	40	78	70	146

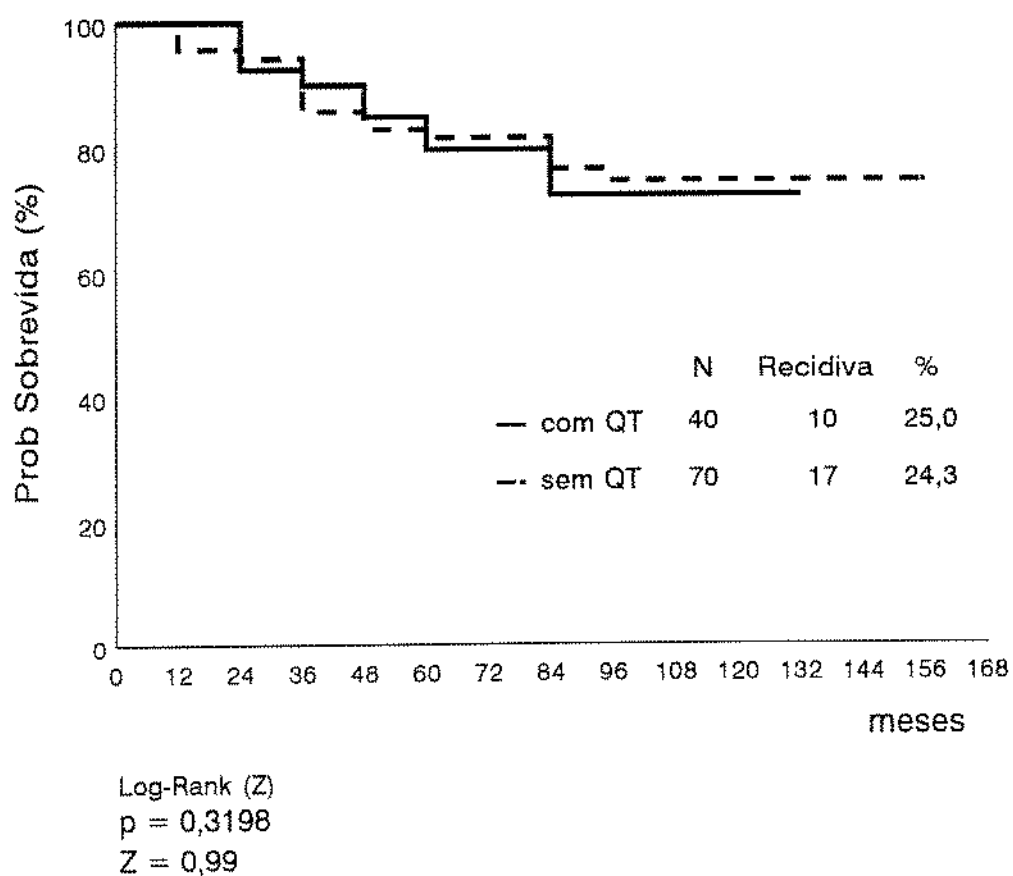


Figura 23. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, receptores de estrógeno positivo, tratadas ou não com quimioterapia

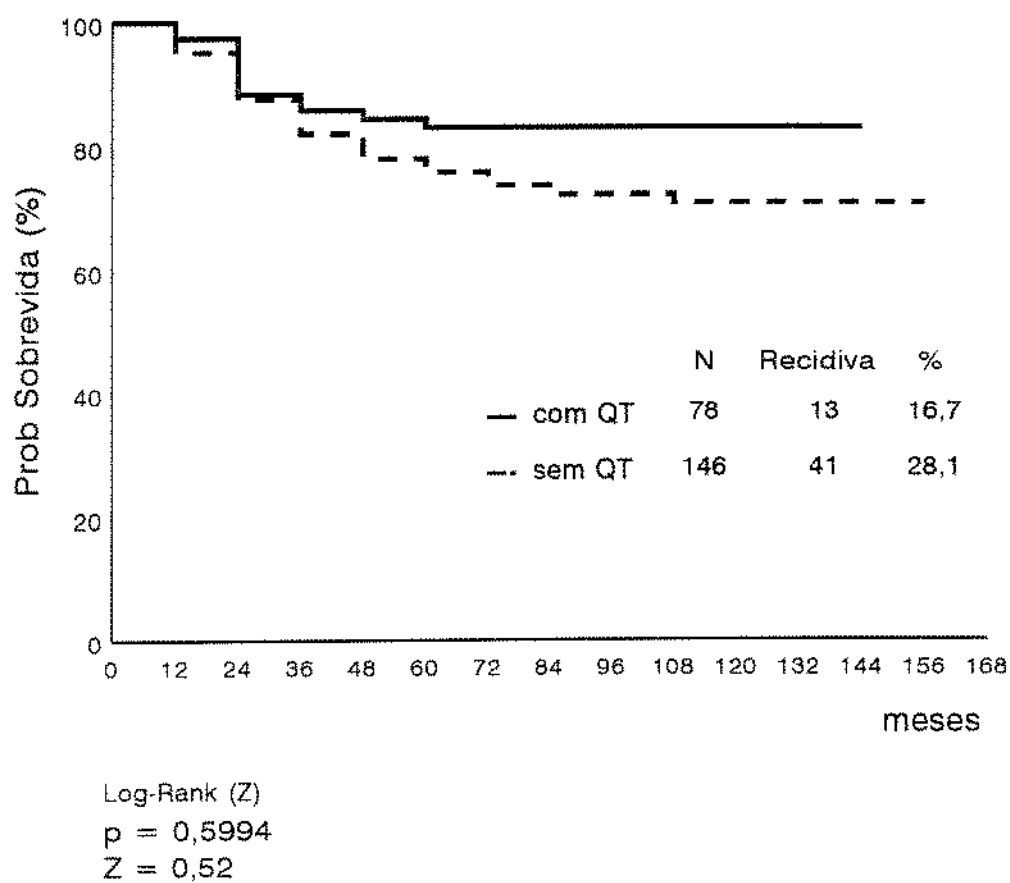


Figura 24. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, receptores de estrógeno negativo, tratadas ou não com quimioterapia

O número de óbitos foi menor nos grupos com quimioterapia, independentemente da positividade ou não do receptor de estrógeno (TABELA 10). Quanto à análise das curvas de ST, observou-se que as mulheres com tumores receptores de estrógeno negativo (RE -) apresentaram uma tendência a maior sobrevida com a quimioterapia em comparação com as mesmas mulheres RE - sem quimioterapia adjuvante (Figuras 25 e 26).

TABELA 10

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO A POSITIVIDADE OU NÃO DO RECEPTOR DE ESTRÓGENO E ÓBITO PELA DOENÇA

Óbito	Com QT		Sem QT	
	RE +	RE -	RE +	RE -
Sim	4	9	13	25
Não	36	69	57	121
Total	40	78	70	146

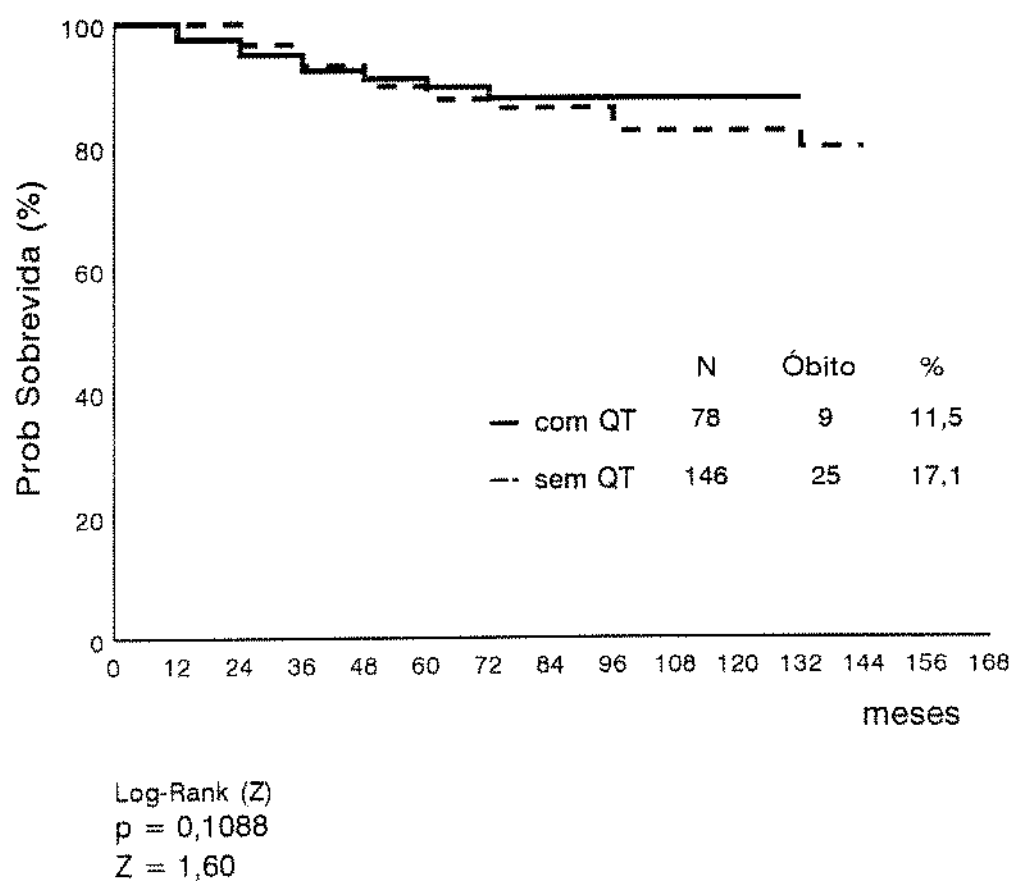


Figura 26. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, receptores de estrógeno negativo, tratadas ou não com quimioterapia

4.7. Sobrevida livre de doença e sobrevida total segundo presença ou não da invasão vascular linfática da mama

A proporção de recidivas foi maior entre as mulheres cujos tumores invadiam os vasos linfáticos da mama, principalmente no subgrupo sem quimioterapia (TABELA 11).

TABELA 11

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO PRESENÇA OU NÃO DA INVASÃO VASCULAR LINFÁTICA DA MAMA E RECIDIVA DA DOENÇA

Recidiva	Com QT		Sem QT	
	IVL +	IVL -	IVL +	IVL -
Presente	4	19	11	47
Ausente	2	93	2	156
Total	6	112	13	203

Não houve, porém, diferença estatisticamente significativa ao serem analisadas as sobrevidas livre de doença nos dois grupos (Figuras 27 e 28).

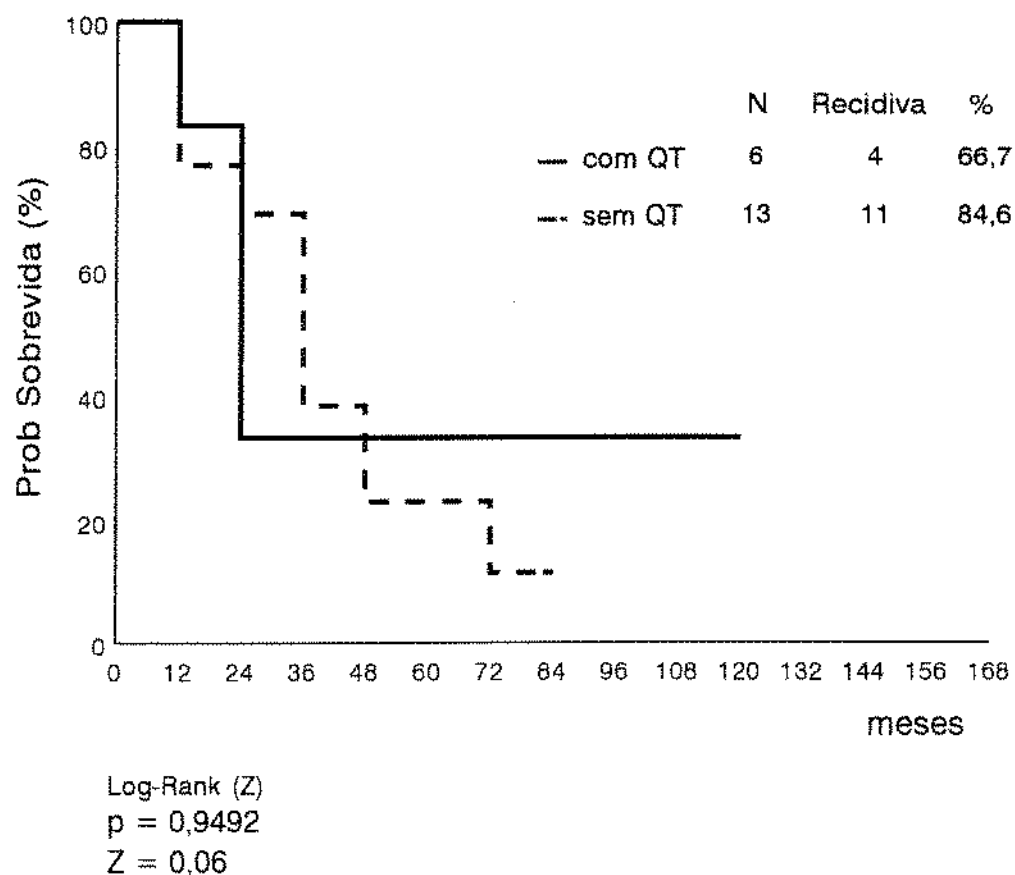


Figura 27. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, invasão vascular linfática presente, tratadas ou não com quimioterapia

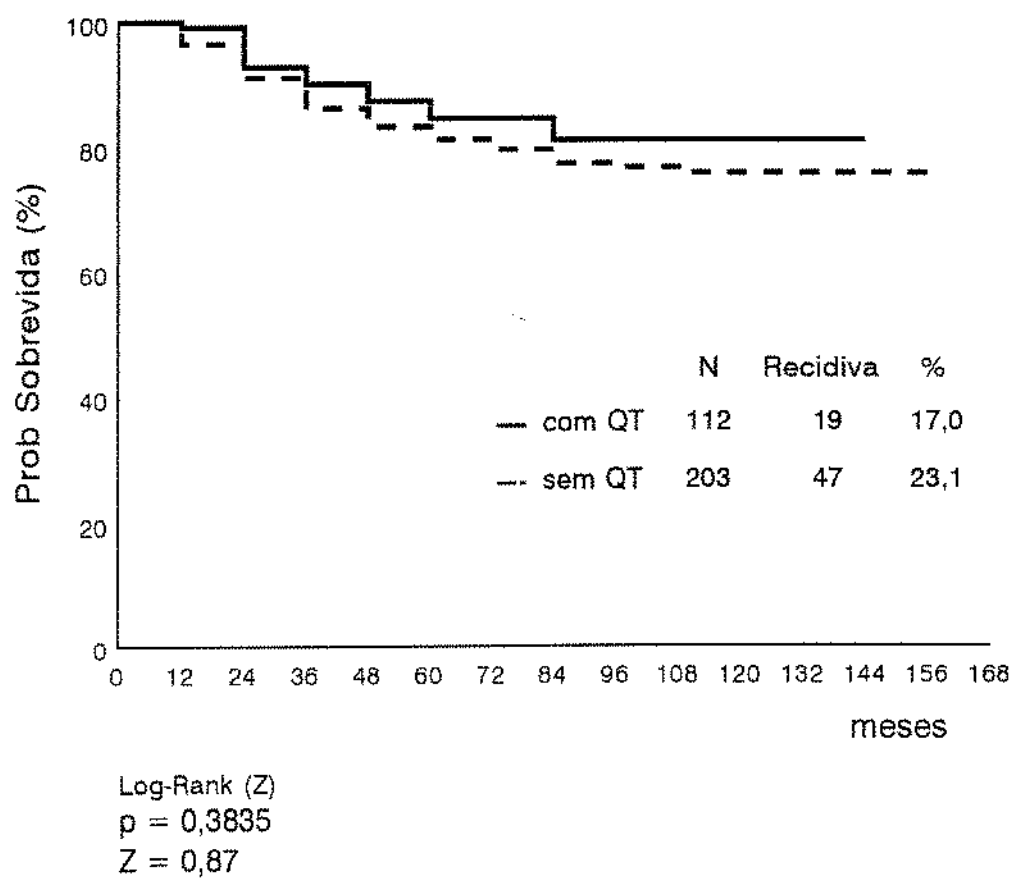


Figura 28. Sobrevida livre de doença das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, invasão vascular linfática ausente, tratadas ou não com quimioterapia

A ocorrência de óbito pela doença foi maior entre as mulheres com invasão tumoral dos vasos linfáticos da mama, principalmente no subgrupo sem quimioterapia (TABELA 12).

TABELA 12

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO PRESENÇA OU NÃO DA INVASÃO VASCULAR LINFÁTICA DA MAMA E ÓBITO PELA DOENÇA

Óbito	Com QT		Sem QT	
	IVL +	IVL -	IVL +	IVL -
Sim	4	9	11	27
Não	2	103	2	176
Total	6	112	13	203

Considerando a sobrevida total, todavia, a quimioterapia não proporcionou nenhum benefício às pacientes (Figuras 29 e 30).

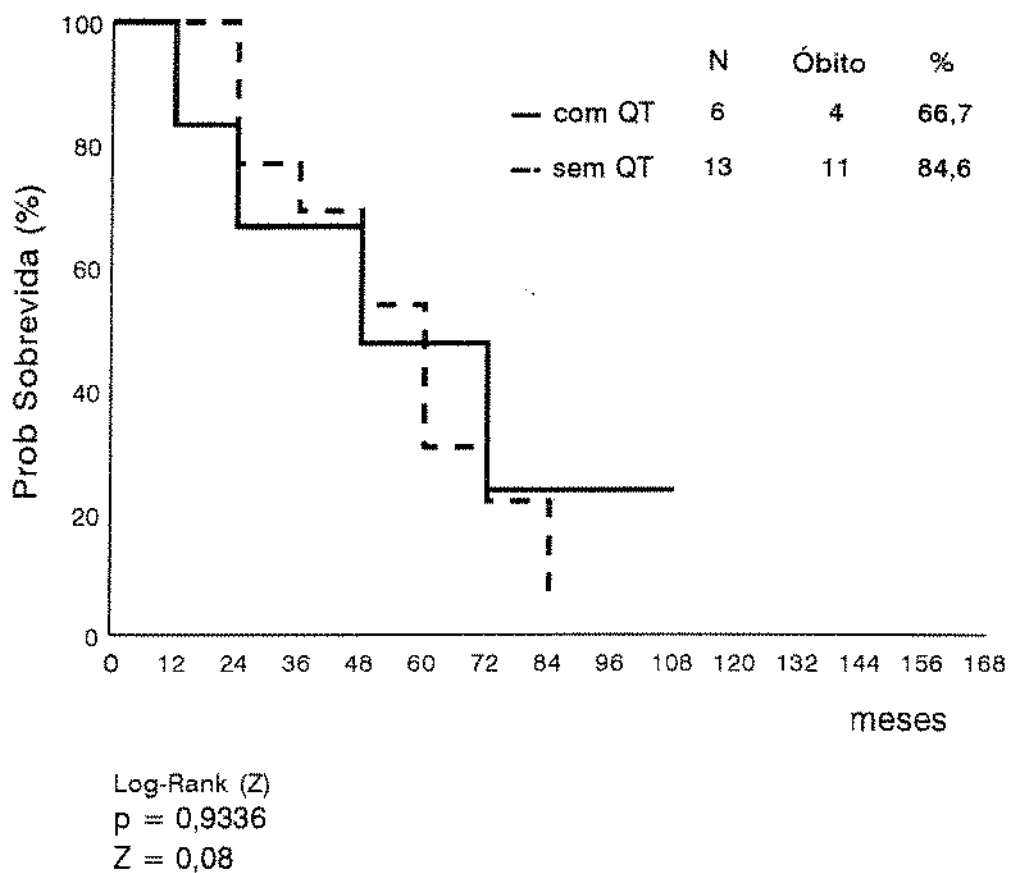


Figura 29. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, invasão vascular linfática presente, tratadas ou não com quimioterapia

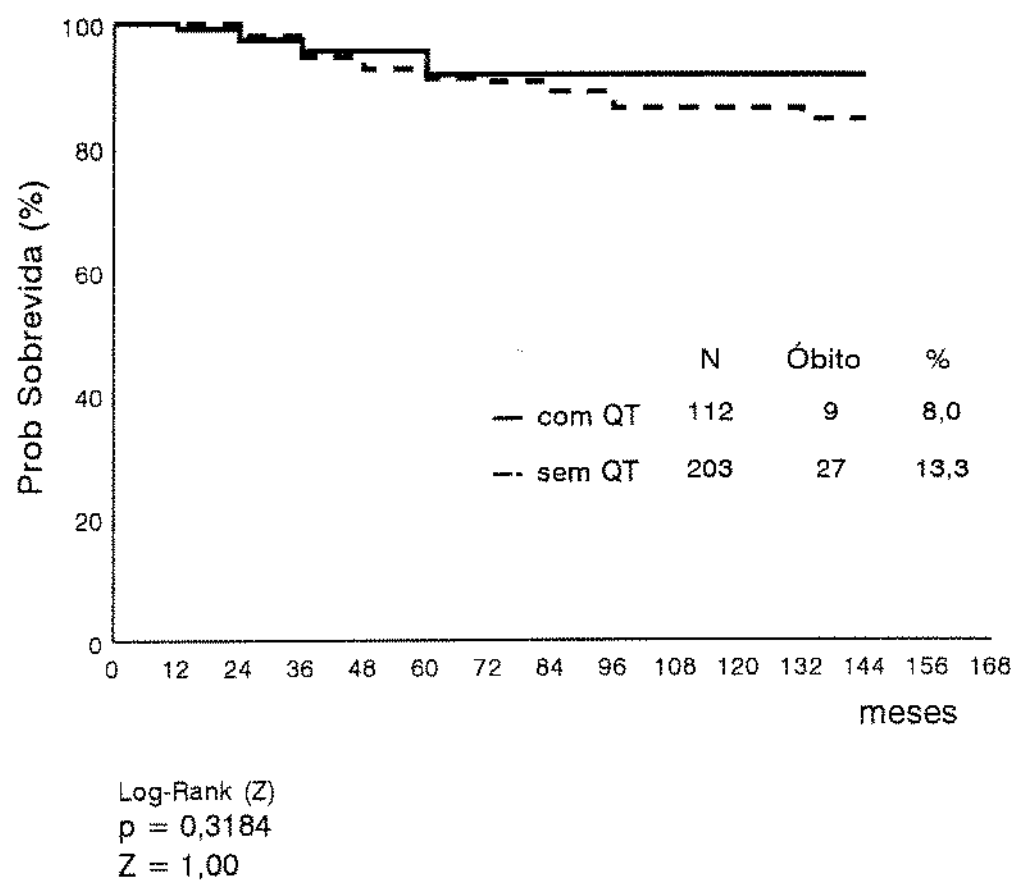


Figura 30. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinomas mamários estádios I e II linfonodos negativos, invasão vascular linfática ausente, tratadas ou não com quimioterapia

4.8. Fatores prognósticos correlacionados com a sobrevida livre de doença e sobrevida total

Em relação à sobrevida livre de doença observou-se que, para as pacientes não tratadas com quimioterapia, o estágio, o grau histológico, a invasão vascular linfática e, com significância marginal, o grau nuclear foram fatores de maior risco para a recidiva. Porém, para aquelas que receberam quimioterapia, somente a invasão vascular linfática da mama constituiu-se num fator determinante de recidiva (TABELA 13).

TABELA 13

FATORES CORRELACIONADOS COM O TEMPO DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO O USO OU NÃO DA QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Fatores	Com QT		Sem QT	
	Z	P	Z	P
Estado menopausal	0,61	0,5395	0,25	0,7986
Estádio	0,30	0,7661	2,82	0,0047*
Grau histológico	3,27	0,1944	7,45	0,0241*
Grau nuclear	0,01	0,9953	4,96	0,0838
Receptor estrógeno	0,31	0,7573	0,22	0,8210
Invasão vasc. linfática	4,53	<0,0001*	6,60	<0,0001*

Obs.: Nos fatores grau histológico e grau nuclear, o teste feito tem aproximação pela distribuição de Qui-Quadrado (X^2), e nos demais casos a aproximação é normal (Z)

Quanto à sobrevida total, notou-se que o estágio da doença, a invasão vascular linfática da mama e o grau histológico, com significância marginal, foram os fatores que poderiam influenciar no prognóstico das mulheres que não receberam quimioterapia adjuvante. No entanto, a invasão vascular linfática, quando presente, permaneceu como o único fator de mau prognóstico para as que utilizaram a quimioterapia (TABELA 14).

TABELA 14

**FATORES CORRELACIONADOS COM O TEMPO DE SOBREVIDA TOTAL
SEGUNDO O USO OU NÃO DA QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE**

Fatores	Com QT		Sem QT	
	Z	P	Z	P
Estado menopausal	0,40	0,6918	0,79	0,4279
Estádio	1,00	0,3157	2,00	0,0454*
Grau histológico	0,27	0,8717	5,53	0,0628
Grau nuclear	1,57	0,4551	2,71	0,2582
Receptor estrógeno	0,84	0,4026	0,68	0,4953
Invasão Vasc. Linfática	3,29	0,0010*	4,94	<0,0001*

Obs.: Nos fatores grau histológico e grau nuclear, o teste feito tem aproximação pela distribuição de Qui-Quadrado (X^2), e nos demais casos a aproximação é normal (Z)

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O presente estudo comparou a evolução do carcinoma mamário sem metástase linfonodal em pacientes que receberam ou não a quimioterapia adjuvante, considerando-se os fatores prognósticos como variáveis de controle.

Observamos que tanto a proporção de recidivas da doença quanto a ocorrência de óbitos foi maior no grupo de mulheres que não utilizaram a quimioterapia, entretanto não houve aumento significativo nas sobrevidas livre de doença e total, embora as pacientes tratadas tenham evoluído melhor, principalmente quanto à sobrevida livre de doença.

Uma análise recente de vários estudos clínicos que utilizaram quimioterapia adjuvante para tratar pacientes portadoras de carcinoma mamário sem metástase linfonodal axilar concluiu que este tipo de tratamento pode prolongar, significativamente, tanto a sobrevida livre de doença quanto a sobrevida total (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 1992).

Esses resultados levaram à generalização da utilização do tratamento sistêmico de uma maneira indiscriminada, porém devemos levar em conta, além do

custo do tratamento, a toxicidade em médio e longo prazo e o fato de que o risco para recidivas é diferente entre as pacientes. Assim, a indicação do tratamento adjuvante dependerá de uma análise criteriosa dos fatores prognósticos relacionados com a doença e do benefício que ele trará (GLICK et al., 1993; HENDERSON, 1994).

Embora não tenhamos encontrado na nossa amostra global um aumento significativo destes períodos de sobrevidas, parece evidente que a quimioterapia pode controlar a doença microscópica, determinando um significativo prolongamento da sobrevida livre de doença (FISHER et al., 1989; MANSOUR et al., 1989; LUDWIG BREAST CANCER STUDY GROUP, 1989) e um aumento, também significativo, na sobrevida total (ZAMBETTI et al., 1992; BONADONNA et al., 1993).

A análise das sobrevidas numa amostra global, sem levar em conta as características da paciente, como o estado menopausal e da doença, como os fatores prognósticos, pode induzir a interpretações e dados que não são significantes, e por isso estudamos estas sobrevidas separadamente. Observamos então que é necessário, quando falamos em quimioterapia adjuvante para os casos sem metástase linfonodal axilar, considerar estes fatores tanto para a análise do prognóstico quanto para a indicação do tratamento (McGUIRE et al., 1991).

O estado menopausal, relacionado com a atividade estrogênica; o estágio da doença, relacionado com a extensão local do tumor; os graus histológicos e nucleares, relacionados com a diferenciação, agressividade e sensibilidade à quimioterapia; o receptor de estrógeno, associado à indiferenciação celular e resposta ao tratamento; e a invasão vascular linfática da mama, que condiciona

maior risco para recidiva loco-regional; foram os fatores que adotamos para avaliar o impacto da quimioterapia no nosso grupo de pacientes.

A frequência de recidivas foi menor no grupo de mulheres que utilizaram a quimioterapia adjuvante, independentemente da fase pré ou pós- menopausa, embora somente as mulheres pré-menopausadas que receberam a quimioterapia tivessem um aumento na sobrevida livre de doença, com uma tendência à significância. O mesmo ocorreu quanto à proporção de morte pela doença e na avaliação da sobrevida total.

Esses resultados demonstraram que a quimioterapia adjuvante para as pacientes com linfonodos negativos pode beneficiar tanto as pré-menopausadas quanto às pós-menopausadas, mesmo que o benefício tenha sido maior para as pré-menopausadas ou, conforme alguns estudos, para as mulheres com menos de 50 anos (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 1992).

Esse benefício observado nas pacientes mais jovens poderia ser explicado pela insuficiência ovariana induzida com os antitumorais, resultando na diminuição do nível estrogênico. Assim, além do seu efeito citotóxico, a quimioterapia teria também uma atuação neuroendócrina (PADMANBHAN, HOWELL, RUBENS, 1986; HENDERSON & SHAPIRO, 1991).

Esta explicação não justificaria os benefícios que se tem observado com a utilização da quimioterapia em pacientes com mais de 50 anos e com tumores receptores de estrógeno negativo NSABP-B13 (FISHER & WICKERHAM, 1991),

o que nos leva a supor que a biologia tumoral pode ser diferente dependendo do estado menopausal (BREITMEYER & HENDERSON, 1990).

Portanto, a eficácia da quimioterapia nas mulheres mais jovens não é explicada apenas pela inibição dos ovários (BONADONNA et al., 1985; FISHER et al., 1986b), enquanto nas mulheres mais idosas o efeito do tratamento parece depender das doses menores aplicadas dos antitumorais (BONADONNA & VALAGUSSA, 1981).

Considerando-se o estágio da doença, observamos que pacientes com tumores menores que 20mm, isto é estágio I, não se beneficiam com a quimioterapia adjuvante que pode, se considerarmos apenas este fator prognóstico, ser dispensada. Esta questão vem sendo freqüentemente discutida e parece consenso que, se levarmos em conta apenas o tamanho tumoral como fator prognóstico, estas pacientes não precisarão, realmente, de nenhum tratamento adjuvante (ROSEN, 1989; CARTER et al., 1989; ROSEN & GROSHEN, 1990).

A ocorrência de recidivas foi maior à medida que o tamanho tumoral aumentava e, nestes casos, a quimioterapia adjuvante reduziu a freqüência tanto das recidivas quanto dos óbitos, prolongando, com uma tendência à significância estatística, as sobrevidas das pacientes, principalmente o intervalo livre de doença.

Assim, o tamanho do tumor, isoladamente, pode ser considerado como de grande importância prognóstica (FISHER et al., 1969), além de ser o grande indicador do tipo de tratamento loco-regional a ser utilizado e um dos fatores decisivos para a utilização da quimioterapia, principalmente se associado a outros

como o receptor de estrógeno (McGUIRE et al., 1991; McGUIRE & CLARK, 1992).

Freqüentemente, os graus histológico e nuclear estão associados a uma agressividade tumoral (FISHER et al., 1988; O'REILLY et al., 1990; ELSTON & ELLIS, 1991; AALTOMAA et al., 1991), levando à recidiva mais precoce e menor sobrevida. Esta relação também foi encontrada no nosso estudo, e os tumores com grau histológico III foram os mais responsáveis pelas recidivas e óbitos, principalmente no grupo de mulheres que não haviam utilizado a quimioterapia adjuvante.

As pacientes com tumores mais diferenciados, isto é grau histológico I e II, não foram beneficiadas com a quimioterapia, sendo que aquelas portadoras de tumores pouco diferenciados histologicamente apresentaram um prolongamento da sobrevida total com o uso da quimioterapia adjuvante.

Também nos casos onde havia uma maior anaplasia nuclear, significando uma maior atividade proliferativa, as pacientes que receberam a quimioterapia adjuvante tiveram menor taxa de recidiva e óbito em comparação com os mesmos subgrupos sem quimioterapia, com uma tendência à significância estatística principalmente para um aumento da sobrevida total.

Ainda que as características que definem os graus histológico e nuclear possam não ser uniformes e tenham resultados discrepantes dependendo do patologista que examina o tecido (GILCHRIST et al., 1985), é consenso que os

tumores poucos diferenciados histológica e citologicamente têm pior evolução (ROSEN & GROSHEN, 1990).

No nosso estudo esta evolução não foi significativamente diferente, provavelmente pelo uso da quimioterapia. Os resultados que encontramos reforçam o conceito da maior agressividade das lesões grau histológico III e grau nuclear I, embora sejam exatamente estas as que tendam a apresentar melhores respostas à quimioterapia (DAVIS et al., 1986).

Um outro fator considerado como importante na definição do prognóstico é o receptor de estrógeno, diretamente relacionado com a diferenciação celular (McGUIRE et al., 1991). A proporção de recidivas foi maior entre pacientes cujos tumores não tinham o receptor para estrógeno, isto é, portadoras de tumores mais indiferenciados biologicamente e que não receberam a quimioterapia.

A utilização da quimioterapia não beneficiou as pacientes com tumores receptores de estrógeno positivo e, mesmo sem significância estatística, proporcionou uma maior sobrevida total nas pacientes com receptores de estrógeno negativo.

A correlação entre os hormônios esteróides, os receptores hormonais e o carcinoma de mama foi muito estudada, principalmente no que se refere ao prognóstico da doença e à indicação do tratamento quimio-hormonal. A ausência de receptores nucleares está relacionada com a indiferenciação tumoral e má evolução (KNIGHT III et al., 1977; EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 1988; FISHER et al., 1988), e o tratamento com antitumorais pode melhorar as sobrevidas sobretudo nos primeiros cinco anos após

tratamento primário, principalmente nas pacientes com receptores de estrógeno negativo (BONADONNA & VALAGUSSA, 1987; FISHER & WICKERHAM, 1991).

Mais significativo que todos estes fatores prognósticos que citamos é a invasão dos vasos linfáticos da mama que define o grupo de risco para recidivas e óbitos (ROSEN & GROSHEN, 1990). A presença dessa embolização por células tumorais caracterizou, no nosso estudo, grupos de pacientes que poderiam ser beneficiadas com o uso da quimioterapia.

Assim, a presença dessa invasão diminuiu as sobrevidas livre de doença e total, e a evolução da doença não foi modificada pelo uso do esquema de drogas empregado. Talvez esquemas mais agressivos possam modificar esta evolução.

Analisando, individualmente, cada um destes fatores, podemos atribuir-lhes níveis de importância para predizer o risco de recidivas. Em ordem decrescente de significância, a invasão vascular linfática da mama, estágio da doença, grau histológico e grau nuclear estiveram associados com uma menor sobrevida livre de doença. Pacientes com tumores com estas características seriam candidatas ao tratamento sistêmico adjuvante. Os mesmos fatores, com exceção do grau nuclear, estiveram relacionados com uma menor sobrevida total, reafirmando a necessidade da quimioterapia, talvez com novos esquemas, novas drogas e maiores doses.

De todos os fatores que estudamos, a presença da invasão vascular linfática foi o fator que isoladamente determinou os casos de pior prognóstico,

reforçando a necessidade de um diagnóstico histológico e da pesquisa de novos procedimentos loco-regionais e sistêmicos que possam melhorar as sobrevidas.

Com base no estudo que realizamos, podemos afirmar que a quimioterapia adjuvante com o esquema utilizado não melhorou significativamente as sobrevidas das pacientes portadoras de tumores sem metástase linfonodal, mas que este benefício poderá ocorrer principalmente se a paciente estiver na pré-menopausa, se os tumores tiverem um tamanho maior que 20mm, graus histológico III e nuclear 1 e não apresentarem receptor de estrógeno. Por este motivo, o uso indiscriminado do tratamento adjuvante não deve ser preconizado, devendo ser indicado nas situações acima, com grande possibilidade de aumentar as sobrevidas.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- 6.1. A quimioterapia adjuvante não proporcionou um aumento na sobrevida livre de doença e sobrevida total na amostra global das mulheres com carcinoma de mama sem metástase linfonodal.
- 6.2. A quimioterapia adjuvante proporcionou um aumento nas sobrevidas livre de doença e total somente para as mulheres portadoras de carcinomas mamários estágio II - T₂N₀.
- 6.3. As mulheres na fase pré-menopausa, tratadas com quimioterapia adjuvante, apresentaram tendência a uma maior sobrevida livre de doença e total quando comparadas com as mulheres na fase pós-menopausa, independentemente do estágio da doença.
- 6.4. A quimioterapia adjuvante proporcionou uma tendência para maior sobrevida livre de doença e total nas pacientes com tumores grau histológico III, grau nuclear 1 ou receptor de estrogênio negativo, não beneficiando aquelas com invasão vascular linfática da mama.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- AALTOMAA, S.; LIPPONEN, P.; ESKELINEN, M.; KOSMA, V.-M.; MARIN, S.; ALHAVA, E.; SYRJÄNEN, K. - Prognostic scores combining clinical, histological and morphometric variables in assessment of the disease outcome in female breast cancer. **Int. J. Cancer**, 49:88-92, 1991.
- AARONSON, N.K. - Assessment of quality of life and benefits from adjuvant therapies in breast cancer. In: THIRLIMANN, B., eds. - **Adjuvant therapy of breast cancer IV**. Springer - Verlag Berlin Heidelberg, 1993, p. 201-8.
- ALVARENGA, M. - Anatomia patológica da mama. In: PINOTTI, J.A. - **Diagnóstico em mastologia**. São Paulo, Editora Manole, 1980. p. 135-165.
- BLACK, M.M. & SPEER, F.D. - Nuclear structure in cancer tissues. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 105:97-102, 1957.
- BLOOM, H.J.G. & RICHARDSON, W.W. - Histological grading and prognosis in breast cancer. **Br. J. Cancer**, 11:359-77, 1957.
- BONADONNA, G. & VALAGUSSA, P. - Current status of adjuvant chemotherapy for breast cancer. **Semin. Oncol.**, 14:8-22, 1987.
- BONADONNA, G. & VALAGUSSA, P. - Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, 304:10-5, 1981.

- BONADONNA, G. & VALAGUSSA, P. - Systemic therapy in resectable breast cancer. **Hemat. Oncol. Clin. North Am.**, 3:727-42, 1989.
- BONADONNA, G. - From adjuvant to neo-adjuvant chemotherapy in high-risk breast cancer: the experience of the Milan Cancer Institute. Steiner Award Lecture 1992. **Int J. Cancer**, 55:1-4, 1993.
- BONADONNA, G. - Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. Karnofsky memorial Lecture. **J. Clin. Oncol.**, 7:1380-97, 1989.
- BONADONNA, G. - Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. **Cancer Res.**, 52:2127-37, 1992.
- BONADONNA, G.; BRUSAMOLINO, E.; VALAGUSSA, P.; ROSSI, A.; BRUGNATELLI, L.; BRAMBILLA, C.; DE LENA, M.; TANCINI, G.; BAJETTA, E.; MUSUMECI, R.; VERONESI, U. - Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, 294:405-10, 1976.
- BONADONNA, G.; ROSSI, A.; VALAGUSSA, P.; BANFI, A.; VERONESI, U. - The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes. **Cancer**, 39:2904-15, 1977.
- BONADONNA, G.; ROSSI, A.; VALAGUSSA, P. - Adjuvant CMF chemotherapy in operable breast cancer: ten years later. **World J. Surg.**, 9:707-13, 1985.
- BONADONNA, G.; VALAGUSSA, P.; TANCINI, G.; ROSSI, A.; BRAMBILLA, C.; ZAMBETTI, M.; BIGNAMI, P.; DI FRONZO, G.; SILVESTRINI, R. - Current status of Milan adjuvant chemotherapy trials for node-positive and node-negative breast cancer. **NCI Monogr.**, 1:45-9, 1986.

- BONADONNA, G.; ZAMBELTI, M.; MOLITERNI, A.; FERRARI, L.;
BRAMBILLA, C.; COOPMANS DE YOLDI, G.F.; ZUCALI, R.; LUENI, A.;
GRECO, M.; VALAGUSSA, P.; VERONESI, U. - Recent information from
the Milan Cancer Institute on Adjuvant and neoadjuvant therapy in high-risk
breast cancer. In: SALMON, S.E., ed. - **Adjuvant therapy of cancer VII**.
Copyright, 1993. J.B. Lippincott Company, p. 141-7.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. Centro
Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Informações Epidemiológicas -
Estatísticas de Mortalidade: Brasil, 1989. Brasília, Ministério da Saúde,
1993. 375p. (Série G: Estatística e Informações em Saúde).
- BRAVO, R. & MacDONALD-BRAVO, H. - Changes in the nuclear distribution of
cyclin (PCNA) but not its synthesis depend on DNA replication. **Eur. Mol.
Biol. Organ. J.**, 4:655-61, 1985.
- BREITMEYER, J.B. & HENDERSON, I.C. - Quimioterapia adjuvante para o
câncer da mama. **Câncer da mama em 1990:II**. p. 1139-61.
- CARTER, C.L.; ALLEN, C.; HENSON, D.E. - Relation of tumor size, lymph node
status, and survival in 24, 740 breast cancer cases. **Cancer**, 63:181-7, 1989.
- CIATTO, S.; BONARDI, R.; BIANCHI, S. - Nuclear grading and prognosis in node
negative breast cancer. **Neoplasma**, 39:167-70, 1992.
- CLARK, G.M.; DRESSLER, L.G.; OWENS, M.A.; POUNDS, G.; OLDAKER, T.;
McGUIRE, W.L. - Prediction of relapse or survival in patients with node-
negative breast cancer by DNA flow cytometry. **N. Engl. J. Med.**, 320:627-
33, 1989.
- CONSENSUS CONFERENCE - Adjuvant chemotherapy for breast cancer. **JAMA**,
254:3461-3, 1985.

- DAVIS, B.W.; GELBER, R.D.; GOLDBIRSCH, A.; HARTMANN, W.H.;
 LOCHER, G.W.; REED, R.; GOLOUH, R.; SÄVE-SÖDERBERGH, J.;
 HOLLOWAY, L.; RUSSELL, I.; RUDENSTAM, C.M. - Prognostic
 significance of tumor grade in clinical trials of adjuvant therapy for breast
 cancer with axillary lymph node metastasis. **Cancer**, **58**:2662-70, 1986.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP - Effects
 of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast
 cancer: an overview of 61 randomized trials among 28, 896 women. **N. Engl.
 J. Med.**, **319**:1681-92, 1988.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP - Systemic
 treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy.
Lancet, **339**:71-85, 1992.
- ELSTON, C.W. & ELLIS, I.O. - Pathological prognostic factors in breast cancer. I.
 The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study
 with long-term follow-up. **Histopathology**, **19**:403-10, 1991.
- FISHER, B. & WICKERHAM, D.L. - Adjuvant therapy: NSABP trials update. In:
 POWLES, T.J. & SMITH, E.I., eds. - **Medical management of breast cancer**.
 London, J.B. Lippincott Company Philadelphia, 1991, p. 217-29.
- FISHER, B. - Biological and clinical considerations regarding the use of surgery
 and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. **Cancer**, **40**:574-
 87, 1977.
- FISHER, B.; BAUER, M.; MARGOLESE, R.; POISSON, R.; PILCH, Y.;
 REDMOND, C.; FISHER, E.; WOLMARK, N.; DEUTCH, M.; MONTAGUE,
 E.; SAFFER, E.; WICKERHAM, L.; LERNER, H.; GLASS, A.; SHIBATA, H.;
 DECKERS, P.; KETCHAM, A.; OISHI, R.; RUSSELL, I. - 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.**, **312**:665-73, 1985.

- FISHER, B.; FISHER, E.R.; REDMOND, C. - Ten-year results from national surgical adjuvant breast cancer and bowel project (NSABP) clinical trial evaluating the use of L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, 4:929-41, 1986b.
- FISHER, B.; RAVDIN, R.G.; AUSMAN, R.K.; SLACK, N.H.; MOORE, G.E.; NOER, R.J. - Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. **Ann. Surg.**, 168:337-56, 1968.
- FISHER, B.; REDMOND, C.; DIMITROV, N.V.; BOWMAN, D.; LEGAULT-POISSON, S.; WICKERHAM, L.; WOLMARK, N.; FISHER, E.R.; MARGOLESE, R.; SUTHERLAND, C.; GLASS, A.; FOSTER, R.; CAPLAN, R. - A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen - receptor - negative tumors. **N. Engl. J. Med.**, 320:473-8, 1989.
- FISHER, B.; REDMOND, C.; FISHER, E.R.; CAPLAN, R.; OTHER CONTRIBUTING NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT INVESTIGATORS - Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-06. **J. Clin. Oncol.**, 6:1076-87, 1988.
- FISHER, B.; REDMOND, C.; FISHER, E.R.; WOLMARK, N. - Systemic adjuvant therapy in treatment of primary operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. **NCI Monogr.**, 1:35-43, 1986a.
- FISHER, B.; SLACK, M.; KATRYCH, D.; WOLMARK, N. - Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 140:528-34, 1975.

- FISHER, B.; SLACK, N.H.; BROSS, I.D.J.; COOPERATING INVESTIGATORS. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. **Cancer**, 24:1071-80, 1969.
- FISHER, E.R. & TURNBULL JR., R.B. - The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colorectal carcinoma. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 100:102-8, 1955.
- GASPARINI, G.; POZZA, F.; HARRIS, A.L. - Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. **J. Natl. Cancer Inst.**, 85:1206-19, 1993.
- GILCHRIST, K.W.; KALISH, L.; GOULD, V.E. - Interobserver reproducibility of histopathological features in stage II breast cancer: an ECOG study. **Breast Cancer Res. Treat.**, 5:3, 1985.
- GLICK, J.H.; GELBER, R.D.; GOLDBIRSCH, A.; SENN, H.-J. - Adjuvant therapy of primary breast cancer: closing summary. In: SENN, H.J.; GELBER, R.D.; GOLDBIRSCH, A., THURLIMANN, B., eds. - **Adjuvant therapy of breast cancer IV**. Springer - Verlag Berlin Heidelberg, 1993, p. 289-300.
- GOLDIE, J.H. & COLDMAN, A.J. - A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. **Cancer Treat. Rep.**, 63:1727-33, 1979.
- GOLDIE, J.H. & COLDMAN, A.J. - Quantitative model for multiple levels of drug resistance in clinical tumors. **Cancer Treat. Rep.**, 67:923-31, 1983.
- GRANATA, G.; CORADINI, D.; CAPPELLETTI, V.; DI FRONZO, G. - Prognostic relevance of cathepsin D versus oestrogen receptors in node negative breast cancers. **Eur. J. Cancer**, 27:970-2, 1991.
- HAAGENSEN, C.D. - The history of the surgical treatment of breast carcinoma from 1863 to 1921. In: _____. **Diseases of the breast**. 3^a ed. Philadelphia, Saunders, 1986. p. 865-71.

- HEGG, R. - Superexpressão do oncogene HER-2/NEU em carcinomas de mama. **Análise clínica e imuno-histoquímica**. São Paulo, 1992. [Tese de Livre-Docência]
- HENDERSON, I.C. & CANELLOS, G.P. - Cancer of the breast: the past decade. **N. Engl. J. Med.**, **302**:17-30, 1980.
- HENDERSON, I.C. & SHAPIRO C.L. - Adjuvant chemotherapy: an overview. In: POWLES, T.J. & SMITH, I.E., eds. - **Medical management of breast cancer**. London, J.B. Lippincott Company: Philadelphia, 1991, p. 197-215.
- HENDERSON, I.C. - Adjuvant systemic therapy for early breast cancer. **Cancer**, **74**:401-9, 1994.
- HENDERSON, I.C.; HAYES, D.F.; PARKER, L.M.; LOVE, S.; GARBER, J.E.; RECHT, A.; BREITMEYER, J.B.; HARRIS, J.R.; CANELLOS, G.P. - Adjuvant systemic therapy for patients with node-negative tumors. **Cancer**, **65**:2132-47, 1990.
- HIMEL, H.N.; LIBERATI, A.; GELBER, R.D.; CHALMERS, T.C. - Adjuvant chemotherapy for breast cancer: A pooled estimate based on published randomized control trials. **JAMA**, **256**:1148-59, 1986.
- KNIGHT III, W.A.; LIVINGSTON, R.B.; GREGORY, E.J.; McGUIRE, W.L. - Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. **Cancer Res.**, **37**:4669-71, 1977.
- KORENMAN, S.G. & DUKES, B.A. - Specific estrogen binding by cytoplasm of human breast carcinoma. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **30**:630-45, 1970.
- LIPPMAN, M.E. & ALLEGRA, J.C. - Quantitative estrogen receptor analyses: the response to endocrine and cytotoxic chemotherapy in human breast cancer and the disease-free interval. **Cancer**, **46**:2829-34, 1980.

- LUDWIG BREAST CANCER STUDY GROUP - Prolonged disease - free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, 320:491-6, 1989.
- MANSOUR, E.G.; GRAY, R.; SHATILA, A.H.; OSBORNE, C.K.; TORMEY, D.C.; GILCHRIST, K.W.; COOPER, M.R.; FALKSON, G. - Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: An intergroup study . **N. Engl. J. Med.**, 320:485-90, 1989.
- McDONALD, G.O.; CRUZ, E.P.; COLE, W.H. - The effect of cancer inhibitor drugs on the "take" of walker carcinosarcoma 256 in rats. **Surg. Forum**, 7:486-9, 1956.
- McDONALD, G.O.; LIVINGSTON, C.H.; BOYLES, C.F.; COLE, W.H. - The prophylactic treatment of malignant disease with nitrogen mustard and triethylenethiophosphoramide (ThioTEPA). **Ann. Surg.**, 145:624-9, 1957.
- McGUIRE, W.L. & CLARK, G.M. - Prognostic factors and treatment decisions in axillary - node - negative breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, 326:1756-61, 1992.
- McGUIRE, W.L. - Adjuvant therapy of node-negative breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, 320:525-7, 1989.
- McGUIRE, W.L. - Estrogen receptor versus nuclear grade as prognostic factors in axillary node negative breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, 6:1071-2, 1988.
- McGUIRE, W.L.; TANDON, A.K.; ALLRED, D.C.; CHAMNESS, G.C.; CLARK, G.M. - Treatment decisions in axillary node-negative patients. In: POWLES, J.T. & SMITH, E.I., eds. - **Medical management of breast cancer**. J.B. Lippincott Company: Philadelphia, 1991, p. 243-250.

- MORRISON, J.M.; HOWELL, A.; KELLY, K.A.; GRIEVE, R.J.; MONYPENNY, I.J.; WALKER, R.A.; WATERHOUSE, J.A.H. - West midlands oncology association trials of adjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results after a median follow-up of 7 years. I patients with involved axillary lymph nodes. **Br. J. Cancer**, 60:11-8, 1989.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH - Treatment of early-stage breast cancer. National Institutes Of Health Consensus Conference. **JAMA**, 265:391-5, 1991.
- NEGRIN, L.C. - Epidemiologia del cancer de la glandula mamaria. In: Muñoz, G.A.H. - **Avances en mastología**. Santiago, 1992, p. 155-64.
- NISSEN-MEYER, R.; HOST, H.; KJELLGREN, K.; MANSSON, B.; NORIN, T. - Treatment of node-negative breast cancer patients with short course of chemotherapy immediately after surgery. **NCI Monogr.**, 1:125-8, 1986.
- O'REILLY, S.M.; CAMPLEJOHN, R.S.; MILLIS, R.R.; RUBENS, R.D.; RICHARDS, M.A. - Proliferative activity, histological grade and benefit from adjuvant chemotherapy in node positive breast cancer. **Eur. J. Cancer**, 26:1035-8, 1990.
- OSBORNE, C.K.; RIVKIN, S.E.; McDIVITT, R.W.; GREEN, S.; STEPHENS, R.L.; COSTANZI, J.J.; O'BRYAN, R. - Adjuvant therapy of breast cancer: southwest oncology group studies. **NCI Monogr.**, 1:71-4, 1986.
- OSBORNE, C.K.; YOCHMOWITZ, M.G.; KNIGHT, W.A.; McGUIRE, W.L. - The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. **Cancer**, 46:2884-8, 1980.
- PADMANBHAN, N.; HOWELL, A.; RUBENS, R.D. - Mechanism of action of adjuvant chemotherapy in early breast cancer. **Lancet**, II:411-4, 1986.

- PAIK, S.; HAZAN, R.; FISHER, E.R.; SASS, R.E.; FISHER, B.; REDMOND, C.; SCHLESSINGER, J.; LIPPMAN, M.E.; KING, C.R. - Pathologic findings from the national Surgical adjuvant breast and bowel project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, 8:103-12, 1990.
- PETO, R.; PIKE, M.C.; ARMITAGE, P.; BRESLOW, N.E.; COX, D.R.; HOWARD, S.V.; MANTEL, N.; McPHERSON, K.; PETO, J.; SMITH, P.G. - Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II Analysis and examples. **Br. J. Cancer**, 35:1-39, 1977.
- PINOTTI, J.A.; PISANI, R.C.B.; TEIXEIRA, L.C.; BASTOS, S.R. - Estrogen receptors in benign and in malignant breast diseases. In: HOLMANA, K.H. & VERLEY, J.M., eds. - **New frontiers in mammary pathology**. Martines Nighff Publishers, New York, 1986, p. 157-72.
- PINOTTI, J.A.; TEIXEIRA, L.C.; PISANI, R.C.B.; BASTOS, S.R. - Estrogen receptor and breast cancer prognosis. **Breast Dis. Serologie**, 2:59-65, 1987.
- RIVKIM, S.E.; GREEN, S.; METCH, B.; GLUCKSBERG, H.; GAD-EL-MAWLA, N.; CONSTANZI, J.J.; HOOGSTRATEN, B.; ATHENS, J.; MALONEY, T.; OSBORNE, C.K.; VAUGHN, C.B. - Adjuvant CMFVP versus melphalan for operable breast cancer with positive axillary nodes: 10-year results of a Southwest Oncology Group Study. **J. Clin. Oncol.**, 7:1229, 1989.
- ROSEN, P.P. & GROSHEN, S. - Fatores que influenciam a sobrevida e o prognóstico no carcinoma da mama em fase inicial ($T_1N_0M_0$ - $T_1N_1M_0$). **Câncer da mama em 1990: I**, p. 987-1014.
- ROSEN, P.P. - A long-term follow-up study of survival in stage I ($T_1N_0M_0$) and stage II ($T_1N_1M_0$) breast carcinoma. **J. Clin. Oncol.**, 7:355-66, 1989.

- ROSEN, P.P. - Tumor emboli in intramammary lymphatics in breast carcinoma: pathologic criteria for diagnosis and clinical significance. **Pathol. Annu.**, 18:215-32, 1983.
- SCHABEL, F.M. - Concepts for systemic treatment of micrometastases. **Cancer**, 35:15-24, 1975.
- SENN, H.-J.; BARETT-MAHLER, A.R.; JUNGI, W.F.; OSAKO - Adjuvant chemoimmunotherapy with LMF + BCG in node-negative and node positive breast cancer. Patients: 10 year result. **Eur. J. Cancer Clin. Oncol.**, 25:513-25, 1989.
- SHABEL, F.M. - Rationale for adjuvant chemotherapy. **Cancer**, 39:2875-82, 1977.
- SHAPIRO, D.M. & FUGMANN, R.A. - A role for chemotherapy as an adjunct to surgery. **Cancer Res.**, 17:1098-1100, 1957.
- SKIPPER, H.E. - Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. **Cancer**, 28:1479-99, 1971.
- SLAMON, D.J.; CLARK, G.M.; WONG, S.G.; LEVIN, W.J.; ULLRICH, A.; McGUIRE, W.L. - Human breast cancer: correlation of relapse an survival with amplification of HER-2/new oncogene. **Science**, 235:177-82, 1987.
- SUNDERLAND, M.C. & McGUIRE, W.L. - Prognostic indicators in invasive breast cancer. Breast Cancer: Strategies for the 1990s II. **Surg. Clin. North Am.**, 70:989-1004, 1990.
- TANCINI, G.; BONADONNA, G.; VALAGUSSA, P.; MARCHINI, S.; VERONESI, U. - Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5 - year results of 12 versus 6 cycles. **J. Clin. Oncol.**, 1:2-10, 1983.
- TANDON, A.K.; CLARK, G.M.; CHAMNESS, G.C. - Cathepsin D and prognosis in breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, 322:297-302, 1990.

- TANDON, A.K.; CLARK, G.M.; CHAMNESS, G.C.; ULLRICH, A.; McGUIRE, W.L. - HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, 7:1120-8, 1989.
- TEIXEIRA, L.C. - **Deteção e correlação prognóstica da ciclina/PCNA no carcinoma mamário**. Campinas, 1993. [Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP]
- TEIXEIRA, L.C. - **Estudo clínico sobre a importância do receptor de estrógeno no carcinoma mamário**. Campinas, 1990. [Tese de Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP]
- TÊTU, B. & BRISSON, J. - Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. **Cancer**, 73:2359-65, 1994.
- UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER - **TNM Classificação dos tumores malignos**. Brasília. Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1989, p. 93-9.
- VALAGUSSA, P., BONADONNA, G.; VERONESI, U. - Patterns of relapse and survival in operable breast carcinoma with positive and negative axillary nodes. **Tumori**, 64:241-58, 1978.
- VALAGUSSA, P.; MOLITERNI, A.; ZAMBETTI, M.; BONADONNA, G. - Long-term sequelae from adjuvant chemotherapy. In: SENN, H.J.; GELBER, R.D.; GOLDHIRSCH, A.; THURLIMANN, B., eds. - **Adjuvant therapy of breast cancer IV**. Springer - Verlag Berlin. Heidelberg, 1993, p. 247-55.
- Van DIEST, P.J.; BAAK, J.P.A.; MATZE-COK, P.; BACUS, S.S. - Prediction of response to adjuvant chemotherapy in premenopausal lymph node positive breast cancer patients with morphometry, DNA flow cytometry and HER-2/Neu oncoprotein expression. **Path. Res. Pract.**, 188:344-9, 1992.

VERONESI, U.; BANFI, A.; DEL VECCHIO, M.; SACCOZZI, R.; CLEMENTE, C.; GRECO, M.; LUINI, A.; MARUBINI, E.; MUSCOLINO, G.; RILKE, F.; SACCHINI, V.; SALVADORI, B.; ZECCHINI, A.; ZUCALI, R. - Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. **Eur. J. Clin. Oncol.**, 22:1085-9, 1986.

VERONESI, U.; BANFI, A.; SALVADORI, B.; LUINI, A.; SACCOZZI, R.; ZUCALI, R.; MARUBINI, E.; DEL VECCHIO, M.; BORACCHI, P.; MARCHINI, S.; MERSON, M.; SACCHINI, V.; RIBOLDI, G.; SANTORO, G. - Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. **Eur. J. Cancer**, 26:668-70, 1990.

VERONESI, U.; SACCOZZI, R.; DEL VECCHIO, M.; BANFI, A.; CLEMENTE, C.; DE LENA, M.; GALLUS, G.; GRECO, M.; LUINI, A.; MARUBINI, E.; MUSCOLINO, G.; RILKE, F.; SALVADORI, B.; ZECCHINI, A.; ZUCALI, R. - Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. **N. Engl. J. Med.**, 305:6-11, 1981.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Research on the menopause. **WHO - technical report**. Geneva, WHO, 1981.

ZAMBETTI, M.; BONADONNA, G.; VALAGUSSA, P.; DAIDONE, M.G.; CORADINI, D.; BIGNAMI, P.; CUNTESSO, G.; SILVESTRINI, R. - Adjuvant CMF for node-negative and estrogen-receptor-negative breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst. Monogr.**, 11:79-85, 1992.

* HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. São Paulo, BIREME, 1990. 45p.

ANEXOS

ANEXO I

CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES

O grupo sem quimioterapia constituiu-se de 216 mulheres com idade média de 51,14 anos (desvio-padrão de 10,70), e o grupo com quimioterapia de 118 mulheres com idade média de 47,75 anos (desvio-padrão de 9,87) (TABELA A 1).

TABELA A 1

DISTRIBUIÇÃO DAS 334 PACIENTES SEGUNDO A IDADE E O USO OU NÃO DA QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Grupo	Idade (anos)				
	N	Média $\pm$ D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo
Com QT	118	47,75 $\pm$ 9,87	47,50	24,00	68,00
Sem QT	216	51,14 $\pm$ 10,70	52,00	26,00	74,00

Ao se analisar o espaço de tempo transcorrido entre o início do primeiro tratamento e a ocorrência da recidiva, o tempo mediano foi de 72,12 meses para o grupo com quimioterapia e 94,08 meses para o grupo sem quimioterapia (TABELA A 2).

TABELA A 2

TEMPO DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA (SLD) DAS PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMAS MAMÁRIOS ESTÁDIOS I E II COM LINFONODOS NEGATIVOS, TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA

Grupo	SLD (meses)			
	Média $\pm$ D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo
Com QT	72,07 $\pm$ 31,37	72,12	6,96	154,08
Sem QT	87,89 $\pm$ 42,27	94,08	3,96	167,16

p = 0,2457

Z = 1,16

Quanto à sobrevida total, o tempo mediano foi de 73,08 meses para o grupo com quimioterapia, e 98,04 meses para o grupo sem quimioterapia (TABELA A 3).

TABELA A 3

TEMPO DE SOBREVIDA TOTAL (ST) DAS PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMAS MAMÁRIOS ESTÁDIOS I E II LINFONODOS NEGATIVOS, TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA

Grupo	SLD (meses)			
	Média ± D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo
Com QT	77,17 ± 29,33	73,08	10,08	161,04
Sem QT	96,63 ± 35,16	98,04	12,00	167,16

p = 0,3036

Z = 1,03

Das 118 mulheres que fizeram uso da quimioterapia, 80 foram consideradas pré-menopausa (67,8%) e 38 (32,2%) pós-menopausa. Quanto ao grupo sem quimioterapia, 113 pacientes estavam na pré-menopausa (52,3%) e 103 na pós-menopausa (47,7%) (TABELA A 4).

TABELA A 4

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO O ESTADO MENOPAUSAL

Est. menopausal	Com QT		Sem QT		Total	
	N	%	N	%	N	%
Pré-menopausa	80	67,8	113	52,3	193	57,8
Pós-menopausa	38	32,2	103	47,7	141	42,2
Total	118	100,0	216	100,0	334	100,0

Teste Exato de Fisher: $p = 0,0075$

Em relação ao estágio da doença das 118 mulheres que fizeram uso da quimioterapia, 31 tinham estágio I-T₁N₀ (26,3%) e 87 (73,7%) apresentavam estágio II-T₂N₀. Quanto ao grupo sem quimioterapia, 94 mulheres apresentavam estágio I-T₁N₀ (43,5%) e 122 estágio II-T₂N₀ (56,5%) (TABELA A 5).

TABELA A 5

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO O ESTÁDIO DA DOENÇA

Estádio	Com QT		Sem QT		Total	
	N	%	N	%	N	%
I	31	26,3	94	43,5	125	37,4
II	87	73,7	122	56,5	209	62,6
Total	118	100,0	216	100,0	334	100,0

Teste Exato de Fisher: $p = 0,0020$

Das 118 mulheres que utilizaram a quimioterapia adjuvante, a maioria delas (73,7%) apresentavam grau histológico III, ocorrendo o mesmo com o grupo sem quimioterapia com uma proporção de 75,4% (TABELA A 6).

TABELA A 6

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO O GRAU HISTOLÓGICO

Grau histológico	Com QT		Sem QT		Total	
	N	%	N	%	N	%
I	11	9,4	36	16,7	47	14,1
II	20	16,9	17	7,9	37	11,1
III	87	73,7	163	75,4	250	74,8
Total	118	100,0	216	100,0	334	100,0

$$X^2 = 8,63$$

$$p = 0,0133$$

A distribuição das pacientes segundo o grau nuclear foi semelhante nos dois grupos em estudo (TABELA A 7).

TABELA A 7

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO O GRAU NUCLEAR

Grau nuclear	Com QT		Sem QT		Total	
	N	%	N	%	N	%
1	53	44,9	85	39,4	138	41,3
2	54	45,8	94	43,5	148	44,3
3	11	9,3	37	17,1	48	14,4
Total	118	100,0	216	100,0	334	100,0

$$X^2 = 3,89$$

$$p = 0,1426$$

De acordo com a positividade ou não do receptor de estrógeno, das 118 mulheres que utilizaram a quimioterapia, 78 apresentavam receptor de estrógeno negativo (66,1%) e 40 (33,9%) receptor de estrógeno positivo. Quanto ao grupo sem quimioterapia, 146 pacientes tinham receptores de estrógeno negativo (67,6%) e 70 (32,4%) receptores de estrógeno positivo (TABELA A 8).

TABELA A 8

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO A POSITIVIDADE OU NÃO DO RECEPTOR DE ESTRÓGENO

R E	Com QT		Sem QT		Total	
	N	%	N	%	N	%
+	40	33,9	70	32,4	110	32,9
-	78	66,1	146	67,6	224	67,1
Total	118	100,0	216	100,0	334	100,0

Teste Exato de Fisher: $p = 0,8081$

Finalmente, a maioria das pacientes, tanto para o grupo com quimioterapia ou sem quimioterapia, não apresentava invasão vascular linfática da mama (TABELA A 9).

TABELA A 9

DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES TRATADAS OU NÃO COM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE SEGUNDO A PRESENÇA OU NÃO DA INVASÃO VASCULAR LINFÁTICA DA MAMA

I. V. L.	Com QT		Sem QT		Total	
	N	%	N	%	N	%
Presente	6	5,1	13	6,0	19	5,7
Ausente	112	94,9	203	94,0	315	94,3
Total	118	100,0	216	100,0	334	100,0

Teste Exato de Fisher: $p = 0,8092$

ANEXO II

GRUPO	Nº	RG	ID	EM	DT TTO	Ecp	GH	GN	RE	IVL
1	1	6088	40	1	01/01/85	2	3	2	2	1
1	2	6282	46	1	01/11/85	2	1	3	2	1
1	3	6449	30	1	01/01/86	2	2	2	2	1
1	4	6496	26	1	01/02/86	2	3	1	1	1
1	5	6440	47	1	01/03/86	2	3	1	1	1
1	6	6606	67	2	01/04/86	1	3	1	2	1
1	7	6670	47	1	01/05/86	2	2	2	1	1
1	8	6692	51	2	01/05/86	1	1	3	1	1
1	9	6607	67	2	01/04/86	2	3	1	1	1
1	10	6698	43	1	01/07/86	2	3	2	1	1
1	11	6831	43	1	01/07/86	1	1	3	1	1
1	12	6891	58	2	01/05/86	2	2	2	2	1
1	13	6809	60	2	01/08/86	1	1	3	1	1
1	14	6892	49	1	01/08/86	1	3	1	1	1
1	15	6890	50	1	01/09/86	2	3	2	2	1
1	16	7026	43	1	01/11/86	2	2	2	2	1
1	17	7091	46	1	01/11/86	2	3	1	1	1
1	18	163057	35	1	01/10/86	2	3	1	1	1
1	19	7281	30	1	01/03/87	2	3	2	1	1
1	20	7269	40	1	01/03/87	2	3	2	2	1
1	21	7274	61	2	01/04/87	1	3	2	1	1
1	22	7352	42	1	01/06/87	2	3	2	1	1
1	23	7237	44	1	01/06/87	2	3	1	1	1
1	24	7576	58	2	01/11/87	1	3	2	1	2
1	25	7518	49	1	01/11/87	2	1	3	1	1
1	26	7663	44	1	01/01/88	2	1	3	2	1
1	27	7601	63	2	01/12/87	2	3	2	1	2
1	28	7674	40	1	01/01/88	2	3	2	2	1
1	29	7673	59	2	01/01/88	2	3	1	1	1
1	30	7767	56	2	01/04/88	2	3	1	1	1
1	31	7787	38	1	01/05/88	2	2	2	1	1

GRUPO	Nº	RG	ID	EM	DT TTO	Ecp	GH	GN	RE	IVL
1	32	7704	31	1	01/03/88	1	3	1	1	1
1	33	7838	54	2	01/05/88	2	3	1	1	1
1	34	7941	60	2	01/09/88	2	3	2	2	1
1	35	7903	60	2	01/08/88	2	3	1	1	1
1	36	7969	32	1	01/10/88	2	3	1	1	1
1	37	7865	39	1	01/08/88	1	2	2	1	1
1	38	7891	48	1	01/08/88	2	3	2	2	1
1	39	0887	30	1	01/09/88	2	3	1	1	1
1	40	4853	38	1	01/09/83	2	3	2	2	2
1	41	2041	52	1	01/05/81	1	2	2	2	1
1	42	7413	57	2	01/07/87	2	3	2	1	1
1	43	7449	59	2	01/07/87	2	2	2	2	1
1	44	7357	54	2	01/07/87	2	3	1	1	1
1	45	7373	38	1	01/07/87	2	2	2	2	1
1	46	7199	59	2	01/02/87	2	3	1	1	1
1	47	7440	60	2	01/08/87	1	1	3	1	1
1	48	7437	41	1	01/08/87	1	1	3	2	1
1	49	7280	57	2	01/03/87	2	2	1	1	1
1	50	6849	45	1	01/05/87	1	2	2	1	1
1	51	7491	58	2	01/10/87	2	3	1	1	1
1	52	7496	68	2	01/09/87	2	3	1	2	1
1	53	7497	41	1	01/09/87	2	3	2	1	1
1	54	7555	60	2	01/10/87	2	3	2	2	1
1	55	7547	47	1	01/10/87	1	1	3	2	1
1	56	7260	58	2	01/11/87	2	2	2	2	1
1	57	7570	61	2	01/10/87	2	1	2	2	1
1	58	7554	46	1	01/10/87	2	3	1	1	1
1	59	7585	45	1	01/11/87	1	3	1	1	1
1	60	7502	38	1	01/10/87	2	3	1	1	1
1	61	7644	58	2	01/01/88	2	3	1	1	1
1	62	7630	47	1	01/01/88	2	3	2	1	1
1	63	7678	59	2	01/01/88	2	3	1	1	2

GRUPO	Nº	RG	ID	EM	DT TTO	Ecp	GH	GN	RE	IVL
1	64	7589	41	1	01/11/87	1	3	1	1	1
1	65	21705	41	1	01/07/88	1	3	1	1	1
1	66	20701	42	1	01/09/88	1	3	2	1	1
1	67	21806	37	1	01/08/88	2	3	1	1	1
1	68	22176	54	2	01/12/88	1	2	2	1	1
1	69	22520	39	1	01/10/88	2	3	1	1	2
1	70	22553	36	1	01/12/88	2	2	2	1	1
1	71	18854	52	1	01/08/86	2	3	1	1	1
1	72	18869	31	1	01/08/86	1	3	1	1	1
1	73	18972	49	1	01/08/86	1	2	2	2	1
1	74	19242	48	1	01/10/86	2	3	1	1	1
1	75	19301	49	1	01/10/86	2	3	1	1	1
1	76	1944	38	1	01/11/86	1	3	1	1	1
1	77	19894	48	1	01/02/87	2	3	1	1	1
1	78	20055	39	1	01/03/87	2	3	1	1	1
1	79	9117	54	1	01/06/87	1	3	2	1	1
1	80	20837	32	1	01/10/87	2	2	2	1	1
1	81	20915	49	1	01/10/87	2	3	2	2	1
1	82	20961	35	1	01/11/87	1	3	2	2	1
1	83	20946	45	1	01/11/87	1	3	1	1	1
1	84	21045	52	1	01/12/87	1	3	1	1	1
1	85	21120	39	1	01/12/87	1	3	1	1	1
1	86	21321	39	1	01/03/88	2	3	2	1	1
1	87	19256	58	2	01/03/88	2	3	2	1	1
1	88	21237	47	1	01/03/88	2	2	2	1	1
1	89	21261	30	1	01/03/88	2	3	2	1	1
1	90	21490	49	1	01/05/88	1	2	2	1	1
1	91	21607	44	1	01/06/88	2	3	1	1	1
1	92	21638	52	1	01/06/88	2	3	2	1	1
1	93	21681	50	1	01/07/88	2	3	2	2	1
1	94	9598	53	2	01/01/80	2	3	1	2	1
1	95	10157	40	1	01/08/80	1	1	3	2	1

GRUPO	Nº	RG	ID	EM	DT TTO	Ecp	GH	GN	RE	IVL
1	96	10821	51	2	01/05/81	2	3	1	1	1
1	97	10606	66	2	01/01/81	2	3	1	2	1
1	98	12007	42	1	01/05/82	2	3	1	2	1
1	99	12778	24	1	01/12/82	2	3	1	1	1
1	100	12416	49	1	01/09/82	2	3	1	2	2
1	101	12175	45	1	01/07/82	2	3	1	2	1
1	102	13213	64	2	01/04/83	2	3	2	2	1
1	103	12854	52	1	01/01/83	2	3	2	2	1
1	104	14986	55	2	01/08/84	2	3	1	1	1
1	105	14540	43	1	01/04/84	2	3	2	2	1
1	106	14969	45	1	01/08/84	2	3	1	2	1
1	107	15012	64	2	01/08/84	1	3	2	1	1
1	108	15058	60	2	01/08/84	1	2	3	1	1
1	109	14933	66	2	01/07/84	2	3	2	1	1
1	110	14951	49	1	01/07/84	2	3	1	1	1
1	111	15556	48	1	01/01/85	2	3	1	1	1
1	112	15684	40	1	01/01/85	2	2	2	2	1
1	113	15952	60	2	01/03/85	2	3	2	1	1
1	114	16101	39	1	01/04/85	2	3	2	2	1
1	115	16166	43	1	01/04/85	2	3	2	1	1
1	116	16925	49	1	01/09/85	2	3	1	2	1
1	117	18357	50	2	01/05/86	2	3	2	1	1
1	118	18760	46	1	01/07/86	2	3	1	2	1
2	1	6387	51	2	01/12/85	1	3	2	1	1
2	2	6445	74	2	01/12/85	2	1	3	2	1
2	3	6442	31	1	01/02/86	2	3	2	1	1
2	4	6504	61	2	01/02/86	2	3	2	1	2
2	5	6539	67	2	01/03/86	2	1	3	2	1
2	6	6580	51	1	01/04/86	2	3	1	1	1
2	7	6487	43	1	01/04/86	2	3	1	2	1
2	8	6779	61	2	01/07/86	1	1	3	1	1
2	9	6705	61	2	01/06/86	2	1	3	1	1

GRUPO	Nº	RG	ID	EM	DT TTO	Ecp	GH	GN	RE	IVL
2	10	6720	58	2	01/07/86	1	1	3	1	1
2	11	6802	66	2	01/08/86	2	3	2	2	1
2	12	6912	63	2	01/09/86	2	3	2	1	1
2	13	7065	62	2	01/11/86	2	3	2	1	1
2	14	7232	59	2	01/03/87	2	1	3	2	1
2	15	7262	38	1	01/04/87	2	1	3	1	1
2	16	7089	37	1	01/12/87	1	1	3	2	1
2	17	7898	63	2	01/08/88	2	3	2	1	1
2	18	7856	53	2	01/07/88	1	3	1	1	1
2	19	7921	71	2	01/09/88	1	1	3	1	1
2	20	7859	57	2	01/07/88	2	3	1	2	1
2	21	7772	44	1	01/04/88	1	1	3	1	1
2	22	7833	34	1	01/06/88	1	2	2	2	1
2	23	5239	30	1	01/02/84	2	3	2	2	1
2	24	123536	60	2	01/12/85	2	3	1	1	1
2	25	121974	47	1	01/02/85	1	2	1	2	1
2	26	6726	52	2	01/01/85	2	3	2	1	1
2	27	5938	63	2	01/03/85	2	3	1	1	1
2	28	121880	37	1	01/02/85	2	3	2	1	1
2	29	5972	61	2	01/04/85	1	3	2	1	1
2	30	129849	67	2	01/05/85	1	1	3	2	1
2	31	5959	42	1	01/04/85	2	3	2	2	1
2	32	6174	54	1	01/08/85	2	3	2	1	1
2	33	6268	73	2	01/09/85	2	3	2	1	1
2	34	6244	29	1	01/09/85	2	3	2	1	1
2	35	127708	53	2	01/09/85	2	3	2	1	1
2	36	137536	40	1	01/08/85	2	3	2	2	2
2	37	6137	56	2	01/07/85	1	3	2	2	1
2	38	6302	46	1	01/10/85	2	3	1	1	1
2	39	6375	55	2	01/11/85	2	3	1	1	1
2	40	6330	55	2	01/10/85	2	3	1	1	1
2	41	6375	73	2	01/08/85	1	3	1	1	1

GRUPO	Nº	RG	ID	EM	DT TTO	Ecp	GH	GN	RE	IVL
2	42	6347	67	2	01/11/85	2	3	2	1	1
2	43	6368	30	1	01/11/85	2	3	2	1	1
2	44	6269	47	1	01/11/85	2	3	2	2	1
2	45	6415	50	2	01/12/85	2	3	2	1	1
2	46	6299	39	1	01/10/85	1	3	2	1	1
2	47	5182	43	1	01/02/84	2	3	2	1	2
2	48	5476	52	2	01/04/84	2	2	2	1	1
2	49	5406	49	1	01/05/84	2	3	2	1	1
2	50	5394	64	2	01/05/84	2	3	2	2	1
2	51	5415	55	1	01/07/84	1	3	1	1	1
2	52	5589	45	1	01/09/84	2	3	2	1	1
2	53	5128	48	2	01/01/84	2	3	2	1	2
2	54	4485	54	1	01/03/83	2	3	2	1	1
2	55	4649	40	1	01/05/83	2	3	1	1	2
2	56	4461	57	2	01/08/83	1	3	2	1	1
2	57	4766	60	2	01/07/83	2	3	1	2	1
2	58	4811	42	1	01/09/83	1	3	2	1	1
2	59	4808	55	2	01/09/83	1	3	1	1	1
2	60	4732	59	2	01/09/83	1	3	2	2	1
2	61	5159	63	2	01/01/84	2	1	3	2	1
2	62	5012	55	2	01/11/83	2	3	1	1	1
2	63	3790	45	1	01/03/82	2	3	1	1	1
2	64	3881	36	1	01/04/82	1	1	3	1	1
2	65	3980	42	1	01/07/82	1	3	1	1	1
2	66	4329	43	1	01/12/82	2	3	1	1	1
2	67	3869	53	2	01/12/82	2	3	1	1	1
2	68	4361	52	2	01/12/82	2	3	1	1	1
2	69	4266	53	2	01/11/82	2	3	1	1	1
2	70	3109	46	1	01/03/81	2	3	1	2	2
2	71	3112	63	2	01/03/81	2	1	3	2	1
2	72	2220	41	1	01/01/80	1	1	3	2	1
2	73	2271	66	2	01/02/80	2	1	3	2	1

GRUPO	Nº	RG	ID	EM	DT TTO	Ecp	GH	GN	RE	IVL
2	74	2252	67	2	01/02/80	1	1	3	2	1
2	75	19187	62	2	01/10/86	2	3	2	1	1
2	76	18182	65	2	01/10/86	2	3	2	1	2
2	77	19337	54	2	01/10/86	2	3	2	1	1
2	78	19505	53	2	01/11/86	2	3	2	1	1
2	79	19538	40	1	01/11/86	1	3	2	2	1
2	80	19694	41	1	01/12/86	1	1	3	1	1
2	81	19679	49	1	01/12/86	2	3	2	1	1
2	82	19738	31	1	01/12/86	2	3	1	1	1
2	83	19871	41	1	01/02/87	2	3	2	1	1
2	84	119926	64	2	01/02/87	2	2	2	2	1
2	85	20140	68	2	01/04/87	1	3	2	1	1
2	86	20187	42	1	01/04/87	2	3	1	1	1
2	87	20530	43	1	01/07/87	2	3	2	1	1
2	88	20958	38	1	01/11/87	1	3	2	1	1
2	89	21103	55	2	01/12/87	1	2	2	2	1
2	90	21077	56	2	01/12/87	2	3	1	2	1
2	91	21140	68	2	01/01/88	1	1	3	2	1
2	92	21302	67	2	01/03/88	1	3	2	2	2
2	93	21423	46	1	01/04/88	2	3	1	1	2
2	94	2541	61	2	01/02/88	1	3	1	2	1
2	95	21645	61	2	01/06/88	1	3	2	2	1
2	96	21962	67	2	01/09/88	2	3	2	2	1
2	97	22093	39	1	01/11/88	2	3	1	1	1
2	98	15725	62	2	01/02/85	2	3	2	1	1
2	99	0586	46	1	01/02/85	2	3	2	1	1
2	100	7860	48	1	01/03/85	2	3	2	1	1
2	101	16038	51	1	01/03/85	1	3	2	1	1
2	102	10819	56	2	01/04/85	2	3	2	1	1
2	103	16145	63	2	01/04/85	1	3	2	2	1
2	104	16703	45	1	01/07/85	2	3	2	1	1
2	105	16781	38	1	01/07/85	2	3	1	1	1

GRUPO	Nº	RG	ID	EM	DT TTO	Ecp	GH	GN	RE	IVL
2	106	16801	49	1	01/08/85	2	3	1	1	1
2	107	16784	60	2	01/08/85	1	3	2	1	1
2	108	16815	45	1	01/08/85	1	3	1	1	2
2	109	10383	43	1	01/08/85	1	3	2	1	1
2	110	17022	46	1	01/09/85	1	3	2	1	1
2	111	10348	48	1	01/09/85	1	3	1	1	1
2	112	10932	43	1	01/09/85	2	3	2	1	1
2	113	17006	54	2	01/09/85	2	2	2	2	1
2	114	16993	35	1	01/09/85	2	3	1	1	1
2	115	16997	59	2	01/09/85	2	3	1	1	1
2	116	17219	63	2	01/10/85	2	3	2	1	1
2	117	16811	60	2	01/08/85	2	3	1	1	1
2	118	17319	53	2	01/10/85	1	1	3	2	1
2	119	17332	60	2	01/10/85	2	1	3	1	1
2	120	17338	53	1	01/10/85	2	3	2	2	1
2	121	17457	38	1	01/11/85	2	3	2	1	1
2	122	17459	33	1	01/11/85	1	1	3	1	1
2	123	17364	43	1	01/11/85	1	1	3	1	1
2	124	17557	59	2	01/12/85	2	3	2	1	1
2	125	17100	46	1	01/10/85	2	3	2	1	1
2	126	17591	42	1	01/12/85	1	3	2	2	1
2	127	17676	61	2	01/01/86	2	3	1	1	1
2	128	17774	40	1	01/02/86	2	2	2	1	1
2	129	3052	49	1	01/02/86	1	3	1	1	1
2	130	17888	33	1	01/03/86	1	3	1	1	1
2	131	17917	52	2	01/03/86	1	2	2	2	1
2	132	18228	47	1	01/05/86	1	3	2	1	1
2	133	18239	38	1	01/05/86	1	1	3	1	1
2	134	18201	41	1	01/04/86	2	3	2	1	2
2	135	18256	63	2	01/05/85	2	3	2	2	1
2	136	18373	58	2	01/05/86	1	3	1	1	1
2	137	18405	46	1	01/05/86	1	3	2	1	2

GRUPO	Nº	RG	ID	EM	DT TTO	Ecp	GH	GN	RE	IVL
2	138	18522	46	1	01/06/86	1	2	2	1	1
2	139	18645	61	2	01/07/86	2	3	2	2	1
2	140	18974	39	1	01/08/86	2	3	1	1	1
2	141	18995	42	1	01/09/86	2	3	1	1	1
2	142	19125	43	1	01/09/86	1	3	1	2	1
2	143	17812	70	2	01/08/86	1	2	1	1	1
2	144	13629	59	2	01/08/83	1	3	1	1	1
2	145	13832	51	1	01/10/83	1	3	1	1	1
2	146	13036	42	1	01/02/83	1	3	1	1	1
2	147	13665	52	1	01/08/83	1	3	1	1	1
2	148	12928	38	1	01/02/83	2	3	1	2	1
2	149	13139	56	2	01/03/83	1	3	1	2	1
2	150	13749	54	2	01/09/83	1	2	2	2	1
2	151	13633	44	1	01/06/83	1	1	3	1	1
2	152	15346	63	2	01/11/84	2	1	3	2	1
2	153	14497	28	1	01/04/84	1	3	1	1	1
2	154	15413	54	1	01/11/84	2	3	1	1	1
2	155	15364	65	2	01/11/84	1	3	2	2	1
2	156	14225	46	1	01/02/84	1	3	2	1	1
2	157	14465	47	1	01/04/84	1	3	1	1	1
2	158	14762	48	1	01/06/84	2	3	1	1	1
2	159	1676	68	2	01/06/84	1	3	2	1	1
2	160	14742	53	1	01/06/84	2	3	2	2	1
2	161	14099	42	1	01/01/84	1	3	1	2	1
2	162	14925	53	2	01/07/84	2	3	2	2	1
2	163	14288	36	1	01/03/81	1	3	1	2	1
2	164	15611	55	2	01/01/85	2	3	2	1	1
2	165	15612	26	1	01/01/85	1	3	1	1	1
2	166	15679	46	1	01/01/85	2	3	2	2	1
2	167	11622	58	2	01/02/82	1	1	3	2	1
2	168	12311	34	1	01/08/82	2	3	1	1	1
2	169	12789	67	2	01/12/82	1	1	3	2	1

GRUPO	Nº	RG	ID	EM	DT TTO	Ecp	GH	GN	RE	IVL
2	170	11738	66	2	01/02/82	2	2	3	2	1
2	171	11875	49	1	01/04/82	1	2	3	2	1
2	172	11701	41	1	01/02/82	2	1	3	1	1
2	173	12312	48	1	01/08/82	2	3	1	1	1
2	174	12620	69	2	01/11/82	1	3	1	1	1
2	175	12762	33	1	01/12/82	1	3	1	1	1
2	176	11692	47	1	01/02/82	1	3	1	1	1
2	177	11865	56	2	01/03/82	1	1	3	2	1
2	178	13261	68	2	01/04/83	2	2	2	1	1
2	179	13515	52	2	01/07/83	2	3	2	2	1
2	180	13484	60	2	01/06/83	2	3	2	1	1
2	181	13745	58	2	01/09/83	1	3	2	2	1
2	182	14022	44	1	01/12/83	2	3	2	2	1
2	183	13937	63	2	01/11/83	2	3	1	2	1
2	184	13783	40	1	01/09/83	1	1	2	1	1
2	185	60025	41	1	01/12/83	1	3	1	1	1
2	186	12919	36	1	01/02/83	2	3	1	1	1
2	187	13179	40	1	01/04/83	1	3	1	2	1
2	188	13532	60	2	01/07/83	1	3	1	1	1
2	189	13308	39	1	01/05/83	1	3	1	1	1
2	190	13905	47	1	01/10/83	1	3	1	1	1
2	191	13329	55	2	01/05/83	1	3	1	1	1
2	192	10080	72	2	01/07/80	2	3	1	1	1
2	193	10246	41	1	01/09/80	2	3	1	1	1
2	194	11087	66	2	01/07/81	2	3	1	1	1
2	195	11186	59	2	01/08/81	2	3	2	1	1
2	196	11703	61	2	01/02/81	1	3	1	1	1
2	197	10645	68	2	01/01/81	1	2	2	2	1
2	198	11519	54	1	01/12/81	2	3	1	1	1
2	199	10756	34	1	01/02/81	1	1	3	1	1
2	200	10953	68	2	01/06/81	1	1	3	2	1
2	201	10722	52	1	01/02/81	1	3	1	1	1

GRUPO	Nº	RG	ID	EM	DT TTO	Ecp	GH	GN	RE	IVL
2	202	11421	60	2	01/11/81	2	3	1	1	1
2	203	11282	47	1	01/09/81	2	3	1	1	1
2	204	11292	45	1	01/09/81	2	3	1	1	1
2	205	11436	48	1	01/11/81	2	2	2	1	1
2	206	10855	47	1	01/04/81	1	3	1	1	1
2	207	11204	55	2	01/08/81	2	3	1	1	2
2	208	11329	41	1	01/10/81	1	3	1	2	1
2	209	11395	46	1	01/11/81	2	2	2	2	1
2	210	10795	57	2	01/03/81	1	1	3	2	1
2	211	11067	37	1	01/07/81	1	3	1	1	1
2	212	10670	51	1	01/01/81	1	1	3	2	1
2	213	11219	36	1	01/08/81	2	1	3	2	1
2	214	12284	46	1	01/07/82	2	3	2	2	1
2	215	11673	52	2	01/02/82	1	3	1	1	1
2	216	11705	46	1	01/02/82	2	3	1	1	1

GRUPO	N	DATA RL	DATA RD	DATA ÓBITO	DATA VIVA
1	1				01/12/93
1	2				01/12/93
1	3		01/06/90		01/12/93
1	4				01/12/93
1	5				01/12/93
1	6				01/12/93
1	7				01/12/93
1	8				01/08/93
1	9				01/12/93
1	10				01/12/93
1	11				01/12/93
1	12	01/01/90			01/12/93
1	13				01/04/93
1	14				01/06/93
1	15				01/07/93
1	16				01/12/93
1	17		01/01/91		01/10/91
1	18				01/12/93
1	19				01/06/91
1	20				01/03/93
1	21				01/06/91
1	22				01/06/93
1	23				01/03/93
1	24		01/08/88	01/09/88	
1	25				01/07/91
1	26		01/03/90		01/06/91
1	27				01/06/91
1	28				01/12/93
1	29		01/08/89	01/06/90	
1	30				01/12/93
1	31				01/12/93
1	32				01/12/93

GRUPO	N	DATA RL	DATA RD	DATA ÓBITO	DATA VIVA
1	33				01/08/93
1	34				01/06/91
1	35				01/06/93
1	36				01/06/91
1	37				01/07/93
1	38				01/06/93
1	39		01/06/90	01/09/90	
1	40		01/09/84	01/10/84	
1	41				01/12/93
1	42				01/04/93
1	43		01/07/93		01/12/93
1	44				01/06/91
1	45				01/07/92
1	46				01/06/93
1	47		01/03/88	01/06/88	
1	48				01/12/93
1	49				01/12/93
1	50				01/12/93
1	51				01/07/93
1	52				01/06/93
1	53				01/06/93
1	54				01/02/93
1	55				01/12/93
1	56				01/04/93
1	57				01/12/93
1	58				01/12/93
1	59				01/12/93
1	60				01/04/93
1	61				01/12/93
1	62				01/07/93
1	63		01/06/89	01/11/91	
1	64				01/12/93

GRUPO	N	DATA RL	DATA RD	DATA ÓBITO	DATA VIVA
1	65				01/12/93
1	66				01/12/93
1	67				01/07/93
1	68				01/12/93
1	69	01/12/90	01/03/90	01/10/93	
1	70		01/08/91		01/12/93
1	71				01/12/93
1	72				01/12/93
1	73				01/12/93
1	74				01/12/93
1	75				01/12/93
1	76				01/12/93
1	77				01/12/93
1	78				01/12/93
1	79				01/05/93
1	80				01/12/93
1	81		01/06/89	01/10/91	
1	82		01/06/89	01/06/92	
1	83				01/12/93
1	84				01/12/93
1	85				01/12/93
1	86				01/10/93
1	87				01/10/93
1	88				01/12/93
1	89		01/10/90	01/05/92	
1	90	01/10/89			01/10/93
1	91				01/10/93
1	92				01/12/93
1	93				01/12/93
1	94	01/06/86			01/06/93
1	95				01/06/93
1	96				01/06/93

GRUPO	N	DATA RL	DATA RD	DATA ÓBITO	DATA VIVA
1	97				01/06/93
1	98		01/02/86	01/12/86	
1	99		01/05/84	01/07/84	
1	100				01/06/93
1	101				01/10/93
1	102				01/12/93
1	103				01/12/93
1	104				01/12/93
1	105		01/07/88		01/12/93
1	106				01/12/93
1	107				01/12/93
1	108				01/12/93
1	109		01/08/85	01/02/86	
1	110				01/12/93
1	111				01/12/93
1	112				01/12/93
1	113				01/12/93
1	114				01/12/93
1	115	01/04/88			01/12/93
1	116				01/12/93
1	117				01/12/93
1	118				01/10/93
2	1				01/12/93
2	2				01/12/93
2	3		01/05/87	01/01/88	
2	4				01/12/93
2	5				01/12/93
2	6				01/11/91
2	7	01/08/89	01/04/90	01/04/93	
2	8				01/12/93
2	9				01/12/93
2	10		01/11/89	01/10/91	

GRUPO	N	DATA RL	DATA RD	DATA ÓBITO	DATA VIVA
2	11		01/01/87	01/06/88	
2	12				01/12/93
2	13				01/12/93
2	14				01/09/93
2	15				01/06/93
2	16				01/09/93
2	17				01/04/90
2	18	01/09/89			01/08/93
2	19				01/03/93
2	20				01/08/93
2	21	01/01/89			01/08/93
2	22				01/03/93
2	23		01/02/91		01/04/93
2	24		01/06/89	01/06/93	
2	25				01/04/93
2	26				01/06/93
2	27				01/12/93
2	28				01/11/92
2	29				01/03/93
2	30				01/12/93
2	31		01/03/88	01/09/89	
2	32				01/05/93
2	33				01/12/89
2	34				01/08/93
2	35				01/11/91
2	36				01/12/93
2	37				01/12/93
2	38		01/02/87	01/02/88	
2	39				01/09/93
2	40				01/07/90
2	41				01/12/91
2	42				01/06/93

GRUPO	N	DATA RL	DATA RD	DATA ÓBITO	DATA VIVA
2	43				01/09/93
2	44				01/08/93
2	45				01/08/93
2	46				01/12/93
2	47		01/05/87	01/09/87	
2	48				01/12/93
2	49				01/12/93
2	50				01/12/93
2	51				01/08/93
2	52				01/12/93
2	53		01/11/84	01/01/85	
2	54				01/09/93
2	55		01/12/85	01/06/87	
2	56				01/12/93
2	57		01/08/85	01/10/85	
2	58				01/08/93
2	59	01/12/84		01/02/87	
2	60				01/12/93
2	61				01/11/91
2	62				01/05/93
2	63		01/06/85	01/11/85	
2	64				01/12/93
2	65				01/12/93
2	66				01/10/92
2	67				01/09/93
2	68				01/05/93
2	69				01/12/93
2	70	01/12/81	01/03/82	01/06/82	
2	71				01/12/93
2	72				01/12/93
2	73				01/03/90
2	74				01/04/90

GRUPO	N	DATA RL	DATA RD	DATA ÓBITO	DATA VIVA
2	75				01/11/90
2	76		01/12/88	01/05/91	
2	77	01/02/89	01/07/92		01/12/93
2	78				01/12/93
2	79				01/12/93
2	80				01/12/93
2	81		01/09/87	01/05/88	
2	82				01/12/93
2	83		01/06/87		01/12/93
2	84		01/12/91		01/12/93
2	85				01/12/93
2	86		01/11/88	01/01/89	
2	87				01/12/93
2	88				01/12/93
2	89				01/12/93
2	90				01/12/93
2	91		01/12/91	01/09/92	
2	92				01/12/93
2	93	01/11/88		01/07/90	
2	94		01/09/90	01/11/91	
2	95				01/12/93
2	96				01/12/93
2	97				01/12/93
2	98		01/10/91	01/06/92	
2	99				01/12/93
2	100				01/12/93
2	101				01/12/93
2	102				01/11/90
2	103				01/12/90
2	104	01/09/90			01/12/93
2	105	01/07/86			01/12/93
2	106				01/12/93

GRUPO	N	DATA RL	DATA RD	DATA ÓBITO	DATA VIVA
2	107				01/12/93
2	108	01/05/89		01/12/90	
2	109				01/12/93
2	110	01/10/89			01/12/93
2	111		01/02/87	01/02/88	
2	112				01/12/93
2	113				01/12/93
2	114		01/01/91		01/12/93
2	115		01/07/88		01/12/93
2	116				01/12/93
2	117				01/12/93
2	118				01/12/93
2	119				01/12/93
2	120				01/12/93
2	121				01/12/93
2	122	01/12/87			01/12/93
2	123				01/12/93
2	124		01/08/86	01/04/87	
2	125				01/12/93
2	126				01/12/93
2	127		01/08/87	01/04/89	
2	128				01/12/93
2	129				01/12/93
2	130				01/12/93
2	131				01/12/93
2	132		01/06/90		01/12/93
2	133				01/12/93
2	134		01/11/92	01/10/93	
2	135				01/12/93
2	136				01/12/93
2	137		01/10/88	01/11/90	
2	138				01/12/93

GRUPO	N	DATA RL	DATA RD	DATA ÓBITO	DATA VIVA
2	139				01/12/93
2	140	01/03/88		01/03/89	
2	141				01/12/93
2	142				01/12/93
2	143				01/12/93
2	144		01/08/91		01/12/93
2	145				01/12/93
2	146				01/12/93
2	147				01/12/93
2	148				01/12/93
2	149				01/12/93
2	150				01/12/93
2	151	01/06/86			01/12/93
2	152				01/12/93
2	153				01/12/93
2	154				01/12/93
2	155		01/09/91	01/09/91	
2	156		01/08/85	01/08/86	
2	157				01/12/93
2	158		01/06/86	01/08/89	
2	159				01/12/93
2	160		01/07/85	01/07/86	
2	161				01/12/93
2	162	01/08/86			01/12/93
2	163				01/12/93
2	164				01/12/93
2	165				01/12/93
2	166		01/03/91	01/04/91	
2	167				01/12/93
2	168				01/12/93
2	169				01/12/93
2	170				01/12/93

GRUPO	N	DATA RL	DATA RD	DATA ÓBITO	DATA VIVA
2	171				01/12/93
2	172				01/12/93
2	173				01/12/93
2	174				01/12/93
2	175				01/12/93
2	176				01/12/93
2	177				01/12/93
2	178		01/08/88	01/11/93	
2	179		01/07/89		01/12/93
2	180				01/12/93
2	181				01/12/93
2	182		01/07/86	01/12/87	
2	183		01/10/84	01/12/85	
2	184				01/12/93
2	185	01/02/85			01/12/93
2	186				01/12/93
2	187				01/12/93
2	188				01/12/93
2	189				01/12/93
2	190				01/12/93
2	191				01/12/93
2	192				01/12/86
2	193				01/12/93
2	194				01/12/93
2	195		01/03/86	01/03/89	
2	196				01/11/88
2	197				01/12/93
2	198				01/12/93
2	199				01/12/93
2	200		01/12/83	01/04/88	
2	201				01/12/93
2	202				01/12/93

GRUPO	N	DATA RL	DATA RD	DATA ÓBITO	DATA VIVA
2	203				01/12/93
2	204				01/12/93
2	205				01/12/93
2	206		01/08/81		01/12/93
2	207		01/12/83	01/06/85	
2	208				01/12/93
2	209				01/12/93
2	210				01/12/93
2	211				01/12/93
2	212				01/12/93
2	213				01/12/93
2	214				01/12/93
2	215				01/12/93
2	216				01/12/93

RG = Registro

ID = Idade

EM = Estado menopausal

DT TTO = Data do tratamento cirúrgico

Ecp = Estádio da doença

GH = Grau histológico

GN = Grau nuclear

RE = Receptor de estrógeno

IVL = Invasão vascular linfática

DATA RL = Data da recidiva local

DATA RD = Data da recidiva a distância

DATA ÓBITO = Data do óbito

DATA VIVA = Data viva (com ou sem doença)

ANEXO III

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA LINFONODOS NEGATIVOS

GRUPO | ☐ Com QT = 1 ☐ Sem QT = 2

RG: | | | | |

IDADE | |

Nº ESTUDO | | |

E. MENOPAUSAL ☐ pré = 1; pós = 2

DATA TRATAMENTO CIRÚRGICO ____/____/____

ESTÁDIO DA DOENÇA: ☐ I - T₁N₀ (até 20mm) = 1;
II - T₂N₀ (>20mm ≤ 50mm) = 2

GRAU HISTOLÓGICO: I = 1; II = 2; III = 3

GRAU NUCLEAR: [] 1 = 1; 2 = 2; 3 = 3

INVASÃO LINFÁTICA DA MAMA: [] - = 1; + = 2

RECEPTOR DE ESTRÓGENO: [] - = 1; + = 2

EVOLUÇÃO:

RECIDIVA LOCAL: _____ DATA: ____/____/____

RECIDIVA DISTÂNCIA: _____ DATA: ____/____/____

ÓBITO: _____ DATA: ____/____/____

VIVA (COM OU SEM DOENÇA): _____ DATA: ____/____/____