

Análise de sobrevivência de mulheres com câncer de mama: modelos de riscos competitivos

Survival analysis of women with breast cancer:
competing risk models

Rosemeire de Olanda Ferraz¹
Djalma de Carvalho Moreira-Filho¹

Abstract *This study aimed to estimate the effects of prognostic factors on breast cancer survival, such as age, staging, and extension of the tumor, using proportional hazards and competing risks models proposed by Cox and Fine-Gray, respectively. This is a retrospective cohort study, based on a population of 524 women, who were diagnosed with breast cancer in the period from 1993 to 1995 and monitored until 2011, residents in the city of Campinas, São Paulo, Brazil. The cutoff points for the variable of age were defined with Cox simple models. In the settings of simple and multiple Fine-Gray models, age was not significant to the presence of competing risks, neither it was in Cox models. For both models, death by breast cancer was the event of interest. The survival functions, estimated by Kaplan-Meier, showed significant differences for deaths by breast cancer and by competing risks. Survival functions by breast cancer did not show significant differences when comparing the age groups, according to log-rank test. Cox and Fine-Gray models identified the same prognostic factors that influenced in breast cancer survival.*

Key words *Breast neoplasm, Survival analysis, Proportional hazard models*

Resumo *O objetivo deste estudo foi estimar os efeitos de fatores prognósticos na sobrevida do câncer de mama, como idade, estadiamento e extensão do tumor, utilizando modelos de riscos proporcionais de Cox e de riscos competitivos de Fine-Gray. É um estudo de coorte retrospectiva de base-populacional referente a 524 mulheres diagnosticadas com câncer de mama no período de 1993 a 1995, acompanhadas até 2011, residentes no município de Campinas, São Paulo, Brasil. O ponto de corte (cutoff) da variável idade foi definido utilizando-se modelos simples de Cox. Nos ajustes de modelos simples e múltiplo de Fine-Gray, a idade não foi significativa na presença de riscos competitivos e nem nos modelos de Cox, considerando-se, para ambas as modelagens, óbito por câncer de mama como desfecho de interesse. As curvas de sobrevidas estimadas por Kaplan-Meier evidenciaram diferenças expressivas para óbitos por câncer de mama e por riscos competitivos. As curvas de sobrevida por câncer de mama não apresentaram diferenças significativas quando comparados os grupos de idades, segundo teste de log rank. Os modelos de Cox e de Fine-Gray identificaram os mesmos fatores prognósticos que influenciavam na sobrevida do câncer de mama.*

Palavras-chave *Neoplasias da mama, Análise de Sobrevida, Modelos de Riscos Proporcionais*

¹ Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. R. Tessália Vieira de Camargo 126, Cidade Universitária. 13083-887 Campinas SP Brasil. rose01@fcm.unicamp.br

Introdução

O câncer de mama é um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, devido à crescente incidência, morbidade e mortalidade, assim como ao alto custo do tratamento. Vários fatores já estão bem estabelecidos como desencadeadores no desenvolvimento do câncer de mama feminino, dentre eles: a vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, primeira gestação a termo acima dos 30 anos de idade, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal). A idade, também, tem sido considerada como um importante fator de risco para o aparecimento do câncer de mama¹.

No ano de 2012 havia aproximadamente 14 milhões de casos novos de câncer no mundo, e 8,2 milhões de óbitos (exceto por câncer de pele não melanoma). Aproximadamente, 1,7 milhões desses casos novos eram câncer de mama, com cerca de 522 mil óbitos. Nos Estados Unidos, estima-se que mais de 200 mil casos novos de câncer de mama foram diagnosticados em mulheres nesse mesmo ano, com 44 mil óbitos².

No Brasil, em 2013, ocorreram 14.388 óbitos decorrentes do câncer de mama, sendo 14.207 em mulheres. Para o ano de 2016, em seu relatório mais recente, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) apontou que são esperados 57.960 casos novos de câncer de mama, com taxa de incidência estimada de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres³. Desses casos novos, 51% estarão localizados na região Sudeste do Brasil. A região Norte é a de menor incidência prevista para 2016. Essas projeções são baseadas em informações fornecidas pelos Registros de Câncer de Base-Populacional (RCBP) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (Sim). Existem mais de vinte RCBP, no Brasil, os quais estão localizados, em sua maioria, nas capitais.

Os registros de câncer e institutos como INCA compilam as informações e geram relatórios com gráficos e estimativas relacionados à sobrevida de pessoas com os vários tipos de câncer, os quais são divulgados tanto por meio impresso como eletrônico. Esses relatórios são fontes importantes de informações para subsidiar os órgãos de saúde nas suas tomadas de ações e permitem traçar um perfil epidemiológico por sexo, idade, faixa etária, das regiões brasileiras. As análises de sobrevida realizadas, em geral, são feitas com base nas técnicas clássicas de sobrevivência e assim consideram uma única causa para

o óbito (remissão, recidiva, etc.) como desfecho de interesse.

Na área de Epidemiologia, alguns indicadores como taxas ou coeficientes de mortalidade, razões de riscos (ou riscos relativos) e razões de chances (*odds ratio*) são frequentemente utilizados para expressarem a magnitude e a força de associação entre os fatores de exposição e o desfecho. Especialmente, nos estudos de tempo de sobrevida de doenças como o câncer, a probabilidade ou “chance” de sobrevivência é a medida utilizada para um determinado tempo de seguimento. Tal medida pode ser resumida em gráficos ou curvas de sobrevivência que irão descrever o comportamento das probabilidades de sobreviver a um evento de interesse ao longo do tempo. Além disso, o tempo de sobrevivência e as razões de riscos podem então ser ajustados por variáveis de exposição.

As técnicas clássicas de análise de sobrevivência mais utilizadas para estudar o tempo de sobrevida são o estimador não paramétrico de Kaplan-Meier e os modelos de riscos proporcionais, como o de Cox. O primeiro permite estimar as curvas de sobrevivência e, o segundo, avaliar os efeitos de covariáveis nas razões de riscos, em ambos considerando que existe uma única causa para o desfecho de interesse (como por exemplo, o óbito em estudos sobre o câncer)⁴⁻⁶. Entretanto, é mais realístico supor que um indivíduo na população esteja sujeito às várias causas de óbitos que competem entre si. Com isto, técnicas mais apropriadas de análise têm sido propostas, entre elas, o ajuste por modelo de riscos competitivos de Fine-Gray, o qual incorpora a influência desses riscos na estimativa da sobrevida⁷. O modelo de Fine-Gray é uma extensão do modelo de Cox e permite incorporar a presença de várias causas para o desfecho de interesse e também tem fácil aplicabilidade e interpretação. A vantagem do uso desse modelo é que as demais causas de óbito são consideradas nas estimativas dos parâmetros do modelo, assim os riscos são mais apropriadamente estimados.

Gooley et al.⁸ aponta em seu estudo para a forma incorreta de relacionar a função de risco como sendo o complementar da função de sobrevivência, na presença de eventos competitivos a uma causa de interesse. De fato, isto é inadequado uma vez que, quando existem várias causas para um mesmo desfecho de interesse, as relações e as propriedades estatísticas próprias da análise de sobrevivência clássica (considera apenas uma causa) não são válidas nesse novo cenário.

Diante da inviabilidade de aplicar as técnicas clássicas de análise de sobrevivência torna-se imprescindível a aplicação de modelos mais adequados, como os de riscos competitivos.

Nesse cenário de riscos competitivos, alguns trabalhos, os quais motivaram a presente pesquisa, estudam o tempo de sobrevivência na presença de riscos competitivos por meio de modelos de riscos proporcionais de Cox por causa-específica, ou seja, ajustados para cada evento de interesse, juntamente com os de riscos competitivos⁹⁻¹¹.

O objetivo é apresentar o uso dos modelos de riscos competitivos de Fine-Gray e de riscos proporcionais de Cox por causa-específica na estimação dos efeitos de fatores prognósticos na sobrevida ao câncer de mama quando da presença de eventos competitivos.

Metodologia

A população em estudo é composta por uma coorte retrospectiva de base populacional obtida junto ao Registro de Câncer de Base-Populacional da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (RCBP-FCM/Unicamp) e refere-se aos registros de 524 mulheres diagnosticadas com câncer de mama no período de 01 de janeiro de 1993 a 31 de dezembro de 1995, residentes no município de Campinas, São Paulo, com período de seguimento até 31 de dezembro de 2011. As informações fornecidas pelo RCBP-FCM/Unicamp são provenientes de vários estabelecimentos de saúde (públicos e privados) desse município, mas não de todos os existentes.

Quando não constava na base de dados do RCBP-FCM/Unicamp, a data do óbito foi obtida utilizando-se o Sistema de Informação sobre Mortalidade (Sim) do município de Campinas.

O município de Campinas está localizado a Nordeste do estado de São Paulo e possui uma população de 1.080.113 (Censo Demográfico de 2010) e IDHM (Índice de Desenvolvimento Humano Municipal) de 0,805, em 2010¹².

Dentre as variáveis que constavam no RCBP-FCM/Unicamp, as estudadas foram: idade (em anos), estadiamento do tumor (I, II, III, IV, outro), extensão do tumor (localizada, regional, metastática, outra) e região de residência (Norte, Noroeste, Sul, Sudoeste, Leste, Central, ignorada), esta variável foi construída conforme a localização geográfica do endereço. Os graus de estadiamento do tumor foram agrupados, por exemplo: Ia e Ic, como categoria I, IIa e IIb como categoria II, IIIa e IIIb como categoria III, e assim por diante.

O estadiamento do tumor seguiu a classificação TNM conforme proposto pela *Union for International Cancer Control (UICC)*, de 1988. Na sigla, T refere-se a tumor primário, N a linfonodos (o câncer se espalhou para linfonodos próximos) e M a metástases (o câncer se espalhou para partes distantes do organismo).

O RCBP-FCM/Unicamp tinha 564 registros de mulheres com diagnóstico de câncer de mama no período estudado, mas apenas 524 foram considerados como elegíveis. O critério de inclusão foi considerar as mulheres residentes no município de Campinas com diagnóstico de câncer de mama no período de 1993 a 1995 e registradas no RCBP-FCM/Unicamp. Foram excluídos os registros de mulheres com diagnóstico de câncer de mama por meio de necropsia, ou seja, após o óbito, e também aqueles com informações faltantes relacionadas às datas de diagnóstico ou de nascimento, além daqueles com estadiamento e extensão do tumor na categoria *in situ*, por considerar que as mulheres com essas características não se enquadravam na mesma situação de risco de óbito que as demais.

O tempo de sobrevida foi medido em anos e definido como o período entre a data de diagnóstico e a ocorrência do evento de interesse (óbito por câncer de mama ou por outras causas identificadas), ou até o término do estudo. Os registros das mulheres que não tiveram um dos eventos de interesse, durante o período de estudo (1993 a 2011), foram considerados como observações censuradas. Outras causas de óbitos, exceto o câncer de mama, foram nomeadas nos resultados, por facilidade, como riscos competitivos (RC ou CR, *competing risks*). Embora o câncer de mama também possa ser visto, por outro lado, como um risco competitivo ao óbito pelas demais causas, o mesmo não foi nomeado dessa forma. As várias denominações de riscos (riscos relativos, riscos de óbito, razões de riscos, entre outras) devem ser entendidas dentro do contexto ao qual estão inseridas¹³.

Foram consideradas duas configurações para a variável categórica de censuramento: uma na qual essa variável era igual a 1, quando o indivíduo foi a óbito pelo câncer de mama; igual a 2, quando o óbito foi por uma causa competitiva ao câncer de mama; e igual a 0 para censura (quando a mulher não foi a óbito durante o período de estudo); e a outra para a qual não existia a categoria 2.

Realizou-se uma análise descritiva das variáveis estudadas, utilizando-se média, mediana, intervalo interquartil e proporções. Para esti-

mar as curvas de sobrevivência foi utilizado o estimador produto-limite de Kaplan-Meier¹⁴ para cada evento ou desfecho de interesse, com e sem a estratificação nos respectivos níveis das variáveis categóricas, e as curvas foram comparadas entre si por meio do teste de *log rank*, com nível de significância de 5%.

Para estimar os efeitos das covariáveis na sobrevida foram ajustados modelos de riscos proporcionais de Cox e de riscos competitivos de Fine-Gray, considerando-se modelos simples e múltiplos. Os modelos múltiplos foram ajustados com duas (bivariados) e com todas as variáveis no modelo, e os modelos simples ajustados com cada variável separadamente. Todos os modelos foram ajustados pela variável idade por sua reconhecida relevância na literatura para explicar a sobrevida ao câncer de mama. O modelo de Fine-Gray foi ajustado considerando-se o óbito por câncer de mama como desfecho de interesse e as demais causas como riscos competitivos. Já para os modelos de Cox foram feitos dois tipos de ajustes: considerando-se o óbito por câncer de mama como desfecho de interesse e as demais causas como censuras, e vice-versa. O nível de significância para avaliar as covariáveis nos modelos ajustados foi de 0,05.

Para comparar as curvas de sobrevida segundo a variável idade, esta foi categorizada. Para tanto, seguimos uma proposta de Cai et al.¹⁵ para definir um ponto de corte por meio de ajustes de modelos Cox para vários pontos, e sugerimos as idades de 40, 45, 50, 55, 60, 65 e 70 anos como possíveis pontos de corte. Após os ajustes dos modelos de Cox, ficou definida a idade de 50 anos como um ponto de corte razoável (que coincide com o período de início da menopausa) e assim construiu-se uma variável categórica da idade valendo 1 para identificar as mulheres com idades iguais ou superiores a 50 anos e 0 para aquelas com idades inferiores^{16,17}.

A pressuposição de proporcionalidade foi verificada por meio de métodos gráficos e testes estatísticos apropriados para cada modelagem, como: gráficos dos resíduos de Schoenfeld, gráficos das funções de incidências acumuladas, testes estatísticos de *log rank* e de Gray.

As análises foram realizadas com base nos resultados e gráficos obtidos utilizando-se o software R versão 3.0.2¹⁸.

O presente projeto de pesquisa foi aprovado com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Resultados

Os maiores percentuais de mulheres com diagnóstico de câncer de mama eram das regiões Sul e Norte (28% e 22%, respectivamente) e o menor percentual está na região Noroeste do município de Campinas. Com relação ao grau de estadiamento do tumor, aproximadamente 36% das mulheres estavam, na data do diagnóstico, nos graus II ou III. Para a extensão do tumor, 62% das mulheres as tinham localizadas ou regionais. Para as mulheres que foram a óbito pelo câncer de mama, 40% estavam na data do diagnóstico com estadiamento de graus II ou III. Já com relação à extensão do tumor, 57% estavam com extensão localizada ou regional. E observou-se, também, que aproximadamente 10% estavam com estadiamento do tumor no grau IV ou com extensão metastática. Aproximadamente 98% das mulheres tiveram o diagnóstico por exame anatomopatológico, ver Tabela 1.

Até o término do estudo, das 524 mulheres em seguimento, 191 foram a óbito pelo câncer de mama, 81 por outras causas identificadas e 252 censuradas. Na data do diagnóstico, a mediana de idade foi de 57 anos (intervalo interquartilico de 45 a 67 anos), sendo que a mulher mais jovem tinha 25 anos e a mais longeva 93. Observou-se também que aproximadamente 64% das mulheres tinham idade superior a 50 anos.

Considerando-se como evento de interesse o óbito por câncer de mama, a estimativa da sobrevida geral obtida pelo estimador proposto por Kaplan-Meier foi de 60,8% ao final do estudo, de 79,7% aos cinco anos e de 68,9 % aos dez anos. Não houve diferença significativa entre as curvas de sobrevivências segundo grupos de idade (< 50 e ≥ 50 anos) segundo teste de *log rank*, $p = 0,2204$ (gráfico superior da Figura 1). As curvas de sobrevivência para as covariáveis estadiamento e extensão do tumor tiveram diferenças significativas entre os seus respectivos níveis de categorias (figuras não esboçadas aqui).

Nos modelos simples de Cox, para desfecho, sendo o óbito pelo câncer de mama a covariável contínua da idade, não foi significativa, enquanto que as covariáveis de estadiamento e extensão do tumor apresentaram categorias significativas em relação às suas categorias de base (basal ou *baseline*), as quais foram: os estadiamentos III e IV, e todas as categorias de extensão. No modelo múltiplo de Cox, a covariável idade permaneceu não significativa na presença das demais, evidenciando a não influência da idade no risco de óbito por câncer de mama. Já com relação às covariáveis de

Tabela 1. Frequências absolutas e relativas das variáveis das mulheres residentes no município de Campinas e diagnosticadas com câncer de mama no período de 1993 a 1995.

Variáveis	n (%)	Óbitos por Câncer de Mama n (%)	Óbitos por Outras causas n (%)	Censuras n (%)
Total	524 (100,0)	191 (100,0)	81 (100,0)	252 (100,0)
Idade				
< 50 anos	187 (35,69)	65 (34,03)	9 (11,11)	113 (44,84)
≥ 50 anos	337 (64,31)	126 (65,97)	72 (88,89)	139 (55,16)
Estadiamento do tumor				
I	39 (7,44)	10 (5,24)	10 (12,34)	19 (7,54)
II	116 (22,14)	41 (21,47)	17 (20,99)	58 (23,02)
III	72 (13,74)	36 (18,85)	8 (9,88)	28 (11,11)
IV	29 (5,53)	20 (10,47)	3 (3,70)	6 (2,38)
Outro	268 (51,15)	84 (43,97)	43 (53,09)	141 (55,95)
Extensão do tumor				
Localizada	156 (29,77)	37 (19,37)	32 (39,51)	87 (34,52)
Regional	172 (32,83)	72 (37,69)	21 (25,93)	79 (31,35)
Metastática	25 (4,77)	19 (9,95)	1 (1,23)	5 (1,99)
Outra	171 (32,63)	63 (32,99)	27 (33,33)	81 (32,14)

estadiamento e extensão do tumor, apenas esta última manteve categorias significativas, Regional e Outra, Tabela 2. Assim, um modelo candidato a explicar o risco de óbito por câncer de mama é aquele no qual somente a extensão seria a variável explicativa.

Nos modelos bivariados de Cox, ajustados com duas variáveis e desfecho de interesse sendo o óbito por câncer de mama, a idade não foi significativa em nenhum deles. No ajuste de modelo com a idade e o estadiamento do tumor, este apresentou duas categorias significativas, os graus III e IV. No modelo ajustado com a idade e a extensão do tumor, esta covariável apresentou todas as categorias significativas. E, considerando o modelo ajustado com estadiamento e extensão do tumor, a primeira covariável não teve qualquer categoria significativa, e a segunda teve as Regional e Outra como significativas. Esses modelos bivariados corroboram com o proposto de somente considerar a variável extensão do tumor para explicar o risco de óbito por câncer de mama. As tabelas com esses resultados não foram apresentadas aqui.

Nos ajustes de modelos de Cox, considerando-se o desfecho como sendo o óbito por outras causas (riscos competitivos ao câncer de mama), a covariável idade foi significativa tanto no modelo simples como no múltiplo. Enquanto que as covariáveis de estadiamento e extensão do tumor não foram significativas no modelo simples de

Cox, apresentando cada uma delas apenas uma categoria significativa no modelo múltiplo, o estadiamento de grau IV e a extensão metastática (Tabela 3). Assim, um modelo candidato a explicar o risco de óbito por outras causas seria aquele que constasse somente a idade como variável preditora.

Considerando-se o desfecho como sendo o óbito por outras causas, os modelos bivariados de Cox apresentaram a covariável idade como significativa quando controlada, separadamente, pelas covariáveis de estadiamento e extensão do tumor, mas estas não foram significativas nesses modelos. O modelo de Cox com as covariáveis de estadiamento e extensão do tumor apresentou o estadiamento do tumor de grau IV e a extensão metastática do tumor como categorias significativas. Neste caso, um modelo candidato a explicar o risco de óbito por outras causas é aquele que contenha idade, extensão e estadiamento do tumor.

Na presença de riscos competitivos e o desfecho de interesse sendo o óbito pelo câncer de mama, os ajustes de modelos simples de Fine-Gray resultaram as covariáveis de estadiamento e extensão do tumor como importantes para explicar a incidência de óbitos. O estadiamento do tumor apresentou duas categorias significativas, graus III e IV. E todas as categorias de extensão do tumor foram significativas. No modelo múltiplo, apenas a covariável de extensão do tumor foi significativa (Tabela 4). Da mesma forma que o

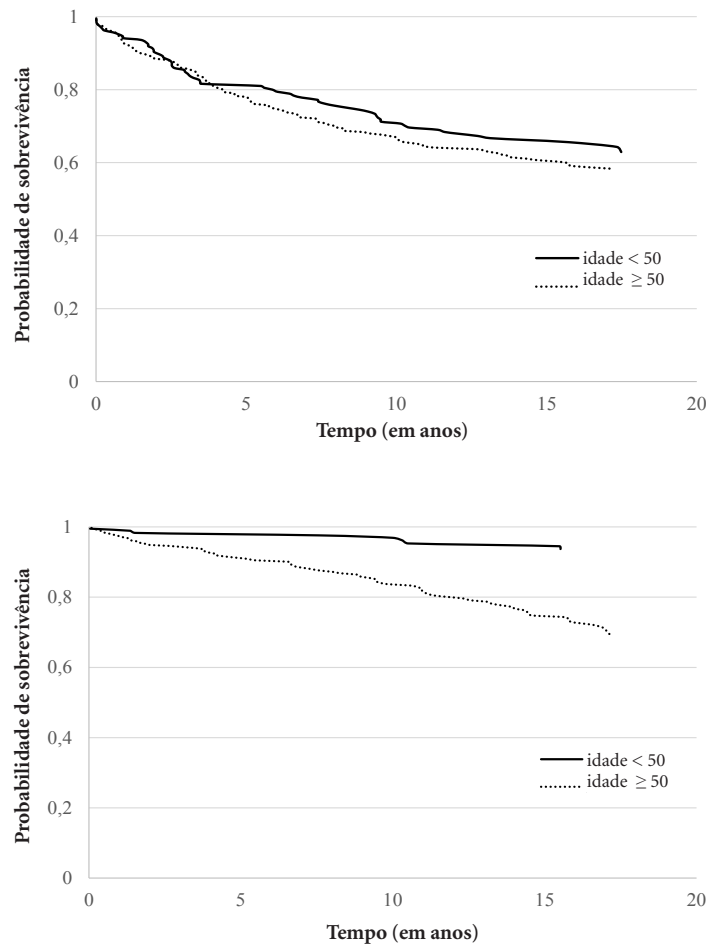


Figura 1. Curvas de sobrevivências estimadas pelo método de Kaplan-Meier para óbitos por câncer de mama e por riscos competitivos (gráfico superior e inferior, respectivamente).

modelo de Cox, o modelo de Fine-Gray permite explicar o risco de óbito pelo câncer de mama somente pela extensão do tumor.

Nos modelos de Fine-Gray ajustados com duas covariáveis, a idade não foi significativa na presença de nenhuma das outras covariáveis (estadiamento e extensão do tumor). No modelo ajustado considerando a idade e o estadiamento do tumor, esta apresentou os graus III e IV como categorias significativas. No modelo ajustado considerando-se as variáveis idade e extensão do tumor, esta teve todas as categorias significativas. E, finalmente, no ajuste do modelo com estadiamento e extensão do tumor, a primeira não teve qualquer categoria significativa enquanto que a segunda as apresentou todas assim. Desta forma,

análogo ao modelo de Cox, os ajustes dos modelos bivariados de Fine-Gray evidenciaram a variável extensão do tumor como explicativa para o risco de óbito por câncer de mama.

A proporcionalidade para cada modelo ajustado, de Cox e Fine-Gray, foi verificada por meio dos resíduos de Schoenfeld e gráficos da função de incidências acumuladas, respectivamente. E foi constatada proporcionalidade considerando-se a covariável idade (gráficos não esboçados aqui).

Discussão

Neste estudo, que acompanhou, retrospectivamente, uma coorte de mulheres diagnosticadas

Tabela 2. Modelos de Cox de riscos por Causa-específica para óbitos por câncer de mama em mulheres residentes no município de Campinas, no período de 1993 a 1995

Variáveis ^(a)	Simples			Múltiplo			
	RR ^(b)	EP ^(c)	Valor-p ^(d)	RR	EP	Valor-p	
Idade	1,002	0,005	0,675	1,005	0,005	0,329	
Estadiamento	I	1		1			
	II	1,512	0,353	0,241	1,135	0,376	0,735
	III	2,605	0,358	0,007	1,748	0,388	0,149
	IV	6,565	0,389	0,000	1,865	1,065	0,558
	Outro	1,399	0,335	0,315	1,109	0,346	0,765
Extensão	Local	1		1			
	Regional	2,042	0,202	0,000	1,799	0,230	0,011
	Metastática	7,485	0,284	0,000	4,594	1,050	0,146
	Outra	1,862	0,208	0,003	1,796	0,217	0,007

(a) Idade é contínua; (b) RR: Razão de Riscos; (c) EP: Erro Padrão (d) Valor descritivo do teste.

Tabela 3. Modelos de Cox de riscos por Causa-específica para outras causas de óbito de mulheres residentes no município de Campinas no período de 1993 a 1995.

Variáveis ^(a)	Simples			Múltiplo			
	RR ^(b)	EP ^(c)	Valor-p ^(d)	RR	EP	Valor-p	
Idade	1,073	0,009	0,000	1,078	0,009	0,000	
Estadiamento	I	1		1			
	II	0,625	0,399	0,239	1,034	0,450	0,939
	III	0,596	0,475	0,276	0,651	0,523	0,413
	IV	1,068	0,660	0,921	30,274	0,860	0,000
	Outro	0,704	0,351	0,318	0,873	0,376	0,719
Extensão	Local	1		1			
	Regional	0,686	0,281	0,180	1,038	0,335	0,910
	Metastática	0,502	1,017	0,497	0,029	1,268	0,005
	Outra	0,892	0,263	0,663	1,180	0,288	0,5670

(a) Idade é contínua; (b) RR: Razão de Riscos; (c) EP: Erro Padrão (d) Valor descritivo do teste.

Tabela 4. Modelos de riscos competitivos F-G para câncer de mama de mulheres residentes no município de Campinas no período de 1993 a 1995.

Variáveis ^(a)	Simples			Múltiplo			
	RR ^(b)	EP ^(c)	Valor-p ^(d)	RR	EP	Valor-p	
Idade	0,997	0,005	0,590	0,999	0,005	0,910	
Estadiamento	I	1		1			
	II	1,510	0,332	0,210	1,111	0,361	0,770
	III	2,510	0,339	0,007	1,697	0,370	0,150
	IV	5,420	0,404	0,000	0,753	1,158	0,810
	Outro	1,360	0,315	0,330	1,069	0,326	0,840
Extensão	Local	1		1			
	Regional	2,040	0,195	0,000	1,750	0,226	0,014
	Metastática	7,180	0,328	0,000	10,265	1,164	0,045
	Outra	1,770	0,204	0,005	1,710	0,205	0,009

(a) Idade é contínua; (b) Razão de Riscos; (c) EP: Erro Padrão (d) Valor descritivo do teste.

com câncer de mama, a sobrevida geral estimada pelo método de Kaplan-Meier (K-M) foi de 60,8%, o que implica em dizer que foi essa a probabilidade estimada de sobreviver cerca de 16 a 18 anos ao câncer de mama após a data de diagnóstico. Contudo, existia uma proporção bastante expressiva de dados censurados, os quais incluem as mulheres que foram a óbito por causas competitivas, e assim as probabilidades de sobrevivência podem estar sendo superestimadas.

Com valores muitos próximos aos obtidos no presente estudo, Guerra et al.¹⁹ encontraram sobrevida de 76,3% em cinco anos, enquanto que 62% e 68% das mulheres estavam no período pós-menopausa (separadas por tipo de acesso ao serviço, público ou privado, respectivamente).

O estudo sobre a sobrevida ao câncer de mama em um município do Sul do Brasil encontra sobrevida global de 68,1% (no período de 1980 a 2000), 87,7% em cinco anos e de 78,7% em dez anos²⁰. Abreu et al.²¹, estudando uma coorte populacional do município de Goiânia, no período de 1988 a 1990, encontram sobrevida de 57,1% aos cinco anos e de 41,5% aos dez, muito menores que as obtidas no presente estudo. Isso pode ser devido às diferenças regionais de acessos aos serviços de saúde e a implantação de programas de prevenção ao câncer²¹.

Os efeitos de estadiamento ou da extensão do tumor foram independentes da idade, uma vez que não houve interação significativa com essa variável. Uma observação interessante é que os grupos idade (inferiores e superiores a 50 anos) foram homogêneos quanto às categorias de estadiamento e extensão do tumor.

Em seu estudo, Cai et al.¹⁵ aponta a idade como um importante fator prognóstico associado às altas incidências de mortalidade por câncer (especificamente, para carcinoma renal celular localizado) e conclui isso com base em ajustes de modelos de Cox. Diferentemente, em nossos achados, a idade não foi considerada um fator prognóstico importante para a sobrevida da mulher que foi a óbito pelo câncer de mama, mulheres jovens e longevas tinham praticamente as mesmas probabilidades de sobrevivência. Isto é muito interessante, uma vez que, na coorte estudada, a proporção de mulheres com idades acima de 50 anos é bem superior ao das mais jovens, e esperava-se encontrar uma influência mais forte da variável idade sobre as taxas de riscos de óbito por câncer de mama (64,3% das mulheres tinham idades superiores a 50 anos na data do diagnóstico). Como não é factível aleatorizar as mulheres pertencentes aos dois grupos de idades

e ainda a ter ou não o câncer de mama, os dados não balanceados na variável idade podem ter influenciado na importância desta variável nos modelos ajustados.

O Brasil tem características socioeconômicas, culturais e ambientais marcadamente regionais, as quais interferem também no perfil epidemiológico de cada região²². Essa implicação das diferenças regionais é também percebida nos indicadores municipais, como pôde ser evidenciado neste estudo a respeito das incidências de câncer de mama serem maiores nas regiões Sul e Norte do município de Campinas.

Adicionalmente, apontamos que a sobrevida ao câncer de mama pode estar sendo influenciada pela presença de riscos competitivos. Os modelos de Cox e de Fine-Gray identificaram basicamente as mesmas covariáveis para explicar os riscos ou as incidências de óbitos por câncer de mama, lembrando que para este último modelo considera-se a presença de riscos competitivos. A modelagem proposta por Fine-Gray modela a função de incidência acumulada, considerada por outros autores como apropriada para estimar as probabilidades de óbito.

Diferentemente do esperado, o fato de se considerar as demais causas de óbitos como censuras no modelo de Cox não impactou na identificação de covariáveis distintas das do modelo de Fine-Gray, que incorpora o risco competitivo, e isso pode ser devido ao baixo percentual de outras causas de óbitos no conjunto de dados estudado.

Importante ressaltar nos resultados obtidos pelo presente estudo que os riscos relativos têm seus valores reduzidos quando os competitivos são considerados nas estimativas dos parâmetros dos modelos. Assim, considerar como dados censurados os registros de mulheres que foram a óbito por alguma causa competitiva ao câncer de mama produz valores superestimados dos riscos relativos (ou razões de riscos). Ou seja, ainda que em baixos percentuais na coorte selecionada, a presença de outras causas de óbito (riscos competitivos) impactou nas estimativas dos parâmetros dos modelos.

Os modelos que ajustamos, tanto de Cox como de Fine-Gray, consideraram que apenas uma das variáveis, estadiamento ou extensão do tumor, deveria ser incluída no modelo para explicar o óbito por câncer de mama, em específico, a extensão do tumor foi selecionada (com base nos valores descritivos do teste), corroborando com outros estudos^{23,24}.

Outros estudos apontam que as altas incidências de cânceres detectados em estágios ini-

ciais e as baixas incidências em estágios tardios podem ter sido frutos dos programas efetivos de rastreamentos. Em geral, nos países em desenvolvimento, como o Brasil, existem programas de rastreamentos ditos oportunistas, ou seja, o diagnóstico de câncer de mama é feito ao acaso em uma visita da mulher ao serviço de saúde por outros motivos. E, em alguns países desenvolvidos, os programas de rastreamentos são ditos efetivos, isto é, são feitos de forma sistemática e organizada. Devido às ocorrências de sobrediagnósticos frutos de programas de rastreamentos, muitas mulheres são diagnosticadas com cânceres em estágios iniciais, que provavelmente nunca evoluiriam para sintomas clínicos, e submetidas a tratamentos desnecessários, longos e penosos, os quais impactam negativamente na qualidade de vida delas^{25,26}.

Uma motivação para apresentarmos no presente estudo a aplicabilidade dos modelos de riscos competitivos, está no fato de que ainda seja utilizada a forma incorreta de estimar a função de incidência pelo complementar do estimador da função de sobrevivência de Kaplan-Meier²⁷. Isto pode ser devido a dificuldades computacionais, muitos pacotes estatísticos ainda não calculam a função de incidência acumulada. Assim, um suporte computacional pode ser encontrado no trabalho de Pintilie²⁸.

Estimar a sobrevida de uma forma mais apropriada é um importante apoio ao desenvolvimento e implantação de programas adequados para o tratamento da doença. As técnicas clássicas de análise de sobrevivência para estimação do tempo de sobrevida superestimam as probabilidades de sobrevivência e, em contrapartida, subestimam os riscos de óbito, uma vez que a presença de riscos competitivos não é considerada na análise, evidenciando a relevância do uso de modelos como o de Fine-Gray apontados neste trabalho.

Algumas limitações são intrínsecas ao tipo de estudo que utilizamos. O uso de dados secundários inviabilizou a análise de outros fatores prognósticos para a sobrevida das mulheres com câncer de mama, como, por exemplo, o tipo de tratamento ao qual a mulher estaria submetida, assim como dificultou o registro de censuras ocorridas no meio do período de seguimento, uma vez que só foram identificadas as que ocorreram ao final do estudo. Além disso, é possível que também exista viés de seleção devido ao fato de que o RCBP-FCM/Unicamp tem registros de alguns estabelecimentos de saúde e não contempla todos os existentes no município de Campinas e, com

isto, as pessoas que não tinham acesso a esses lugares não foram consideradas na análise.

Os RCBP, mesmo com toda limitação e restrição de análise de situação de saúde, ainda são importantes fontes de informação para traçar o perfil epidemiológico (oncológico) de uma determinada região, subsidiando os serviços de saúde na prevenção e nos programas de tratamento de pessoas com câncer²⁹.

No Brasil, embora existam campanhas de conscientização para a importância do exame periódico de mamas, seja pelo autoexame, seja pelo exame clínico da mama (ECM), ou seja, por exames radiológicos como a mamografia (MMG), os coeficientes de mortalidade bruta por câncer de mama têm crescido a cada ano ao longo dos últimos dez, e não têm apresentado qualquer comportamento de decréscimo ou de estabilidade²⁶. Isto pode ser consequência de diagnósticos tardios ou de fatores comportamentais face ao desenvolvimento das cidades. No município de Campinas não tem sido diferente, os coeficientes de mortalidade por câncer de mama são crescentes ao longo do tempo.

O câncer de mama é considerado um problema importante de saúde pública no Brasil, e embora existam muitos estudos abordando o tema com relação à sobrevida, poucos têm considerado a existência de riscos competitivos, e ainda há muito o que ser explorado nesse sentido. Com isto, torna-se importante na coleta dos dados a busca por informações a respeito de outras causas de óbito, e não somente a de interesse, para enriquecer as futuras análises e obter estimativas de sobrevida mais confiáveis e que reflitam a realidade.

Uma sugestão para futuros estudos, quando existir alto percentual de dados censurados, é o uso de modelos de fração de cura, também chamados de modelos de longa duração³⁰.

Conclusão

Concluimos que ambos os modelos de Cox e de Fine-Gray identificaram praticamente as mesmas covariáveis como influentes no tempo de sobrevida das mulheres com câncer de mama, lembrando que o de Fine-Gray considera a presença dos eventos competitivos nas estimativas dos parâmetros dos modelos. É provável que o baixo percentual de riscos competitivos tenha contribuído para esse achado, uma vez que o modelo proposto por Fine-Gray é uma extensão do de Cox.

As razões de riscos são superestimadas quando os eventos competitivos são considerados como dados censurados. Ou seja, as estimativas dos parâmetros dos modelos são influenciadas pela presença ou ausência de causas competitivas.

E que, diferentemente do esperado, a idade não influencia na sobrevida das mulheres com câncer de mama, ou seja, mulheres jovens e idosas têm praticamente as mesmas probabilidades de sobrevivência. Também que a sobrevida na

presença de riscos competitivos é influenciada tanto pela idade, quanto pelo estadiamento ou pela extensão do tumor.

Além disso, pelos ajustes dos modelos de Cox, vimos que a idade se apresentou como um importante fator prognóstico para explicar os riscos de óbitos por outras causas (riscos competitivos ao câncer de mama). E, para o modelo de Fine-Gray, essa variável foi importante para explicar o óbito pelo câncer de mama na presença dos eventos competitivos.

Colaboradores

RO Ferraz e DC Moreira-Filho foram responsáveis pela revisão bibliográfica, concepção e planejamento do projeto de pesquisa, obtenção e complementação da base dados, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica da versão final. Ambos são responsáveis pela aprovação da versão a ser publicada e revisão para garantir a integridade e exatidão de qualquer parte da obra.

Agradecimentos

A Dra. Nazira Mahayri, coordenadora executiva do Registro de Câncer de Base-Populacional da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (RCBP/FCM-Unicamp), por fornecer o banco de dados estudado.

Referências

- Adami H, Hunter D, Trichopoulos D, editores. *Textbook of Cancer Epidemiology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University; 2008.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. *Globocan 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase N. 11* [internet]. France, Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. [acessado 2015 set 11]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>.
- Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
- Cox DR. Regression Models and Life Tables (with discussion). *J Royal Stat Soc (Série B)* 1972; 34(2):187-220
- Colosimo EA, Giolo SR. *Análise de Sobrevida Aplicada*. São Paulo: Edgard Blücher; 2006.
- Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Campos DP, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de Sobrevida: Teoria e Aplicações em Saúde*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2011.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *JASA* 1999; 94(446):496-509.
- Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimate of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Statistics in Medicine* 1999; (18):695-706.
- Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. A Competing Risks Analysis Should Report Results on All Cause-Specific Hazards and Cumulative Incidence Functions. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(6):648-653
- Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing Risk Regression Models for Epidemiologic Data. *Am J Epidemiol* 2009; 170(2):244-256.
- Guo S, Zeng D. An Overview of Semiparametric Models in Survival Analysis. *Journal of Statistical Planning and Inference* 2014; 151-152:1-16.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Cidades@* [Internet]. [acessado 2016 Fev 01]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat>
- Cole SR, Hudgens MG, Brookhart MA, Westreich D. Risk. *Am J Epidemiol* 2015; 181(4):246-250.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *JASA* 1958; 53(282):457-481.
- Cai M, Wei J, Zhang Z, Zhao H, Qiu Y, Fang Y, Gao Z, Cao J, Chen W, Zhou F, Xie D, Luo J Impact of Age on the Cancer-Specific Survival of Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: Martingale Residual and Competing Risks Analysis. *Plos One* 2012; 7(10):1-7.
- Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90(2):127-137.
- Pedro AO, Pinto Neto AM, Paiva LHSC, Osis MJ, Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad Saude Publica* 2003; 19(1):17-25.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. [Online] *R Foundation for Statistical Computing*, 2013. [acessado 2015 Set 15]. Disponível em: <http://www.R-project.org>.
- Guerra MR, Silva GA, Nogueira MC, Leite ICG, Oliveira RVC, Cintra JRD, Bustamante-Teixeira MT. Sobrevida por câncer de mama e iniquidade em saúde. *Cad Saude Publica* 2015; 31(8):1673-1684.
- Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica* 2006; 22(10):2219-2228.
- Abreu E, Koifman RJ, Fanqueiros AG, Land MGP, Koifman S. Sobrevida de dez anos de câncer de mama feminino em coorte populacional em Goiânia (GO), Brasil, 1988-1990. *Cad Saude Colet* 2012; 20(3):305-313.
- Kluthkovsky ACGC, Faria TNP, Carneiro FH, Strona R. Female breast cancer mortality in Brazil and its regions. *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60(4):387-393.
- Höfelmann DA, Anjos JC, Ayala AL. Sobrevida em dez anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Joinville, Santa Catarina, Brasil. *Cien Saude Colet* 2014; 19(6):1813-1824.
- Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012; 367(21):1998-2005.
- Gulnar AS, Bustamante-Teixeira MT, Aquino EML, Tomazelli JG, Silva IS. Acesso à detecção precoce do câncer de mama no Sistema Único de Saúde: uma análise a partir dos dados do Sistema de Informações em Saúde. *Cad Saude Publica* 2014; 30(7):1537-1550.
- Silva RCF, Hortale VA. Rastreamento do Câncer de Mama no Brasil: Quem, Como e Por que? *Rev Bras Cancerol* 2012; 58(1):67-71.
- Kim HT. Cumulative Incidence in Competing Risks Data and Competing Risks Regression Analysis. *Clin Cancer Res* 2007; 2(13):559-565.
- Pintilie M. *Competing Risks: a practical perspective*. Hoboken: John Wiley & Sons Inc; 2006.
- Coeli CM. Sistemas de Informação em Saúde e uso de dados secundários na pesquisa e avaliação em saúde. *Cad Saude Colet* 2010; 18(3):335-336.
- Chen MH, Ibrahim J, Sinha D. Bayesian Inference for Multivariate Survival Data with a Cure Fraction. *Journal of Multivariate Analysis* 2002; (80):101-126.

Artigo apresentado em 11/09/2015

Aprovado em 24/03/2016

Versão final apresentada em 26/03/2016

