

Sobrevivência e Fatores de Risco em Mulheres com Câncer de Mama: a Relação do Linfedema

<http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n1.303>

Survival and Risk Factors in Women with Breast Cancer: the Relationship of Lymphedema

Supervivencia y Factores de Riesgo en Mujeres con Cáncer de Mama: la Relación del Linfedema

Laís Corsino Durant¹; Aniele Tomadon²; Franciele Foschiera Camboin³; Joselici da Silva⁴; Regiane Bezerra Campos⁵; Thais de Oliveira Gozzo⁶

Resumo

Introdução: O linfedema relacionado ao câncer de mama é a principal complicação dos tratamentos para essa neoplasia, acometendo o membro superior homolateral à mama comprometida. **Objetivo:** Analisar a incidência, fatores de risco e o impacto na sobrevida global do linfedema secundário ao câncer de mama. **Método:** Estudo de coorte retrospectivo com dados de 709 mulheres atendidas em núcleo de reabilitação de câncer de mama, entre 1989 e 2014. Realizou-se comparação de frequências absolutas categóricas com o teste qui-quadrado. As funções de sobrevida foram calculadas por meio do método de Kaplan Meier e o modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para avaliação de fatores prognósticos; utilizou-se a regressão logística para definir fatores associados à incidência de linfedema. **Resultados:** Predominaram mulheres brancas, média de idade de 61,5 anos. Das mulheres com linfedema (33,24%), 85,8% foram diagnosticadas em estadiamento avançado, maior frequência de linfadenectomia axilar ($p=0,064$) e baixa realização da biópsia de linfonodo sentinela ($p<0,0001$). No *status* de sobrevida, as mulheres com linfedema apresentaram maior frequência de óbito por causas relacionadas ao câncer (50,2%), com taxa de sobrevivência de 0,996 até cinco anos. As principais características preditoras ao óbito dessas mulheres foram o estadiamento avançado e a quantidade de linfonodos comprometidos. **Conclusão:** As mulheres com linfedema apresentaram maior chance de óbito por câncer do que o outro grupo, porém permaneceram vivas por período maior. O estadiamento avançado e a não realização da biópsia do linfonodo sentinela foram considerados fatores de risco para o desenvolvimento do linfedema e como características preditoras de óbito.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Linfedema; Análise de Sobrevida; Fatores de Risco.

Abstract

Introduction: Lymphedema related to breast cancer is the main complication of the treatments for this neoplasm, affecting the upper limb homolateral to the compromised breast. **Objective:** To analyze the incidence, risk factors and impact on overall survival of lymphedema secondary to breast cancer. **Method:** Retrospective cohort study with 709 women attended at a rehabilitation center for breast cancer, between 1989 and 2014. The categorical absolute frequencies were compared to the Chi-square test. Overall survival rate was calculated using Kaplan Meier method and the Cox proportional hazard regression model was used to evaluation of prognostic factors, the definition of indicators associated with lymphedema incidence was calculated with logistic regression. **Results:** White women predominated, mean age 61.5 years. Women with lymphedema (33.24%), 85.8% were diagnosed at an advanced stage, a higher frequency of axillary lymphadenectomy ($p=0.064$) and low sentinel lymph node biopsy ($p<0.0001$). In the survival status the women with lymphedema presented a higher death rate due to the cancer (50.2%), with a survival rate of 0.996 up to five years. Women death predictors were advanced cancer stage and the amount of compromised lymph nodes. **Conclusion:** Women with lymphedema present a greater chance to die from cancer than the other group, but they remain alive for a longer period. The advanced stage and non-performance of sentinel lymph node biopsy were considered risk factors for the development of lymphedema and the predictive characteristics of death. **Key words:** Breast Neoplasms; Lymphedema; Survival Analysis; Risk Factors.

Resumen

Introducción: El linfedema relacionado con el cáncer de mama es la principal complicación de los tratamientos para esta neoplasia, afectando al miembro superior homolateral a la mama comprometida. **Objetivo:** Analizar la incidencia, factores de riesgo y impacto en la supervivencia global del linfedema secundario al cáncer de mama. **Método:** Estudio de cohorte retrospectivo con 709 mujeres atendidas en un núcleo de rehabilitación de cáncer, entre 1989 y 2014. Se realizó la comparación de sus series completas con la prueba Chi-cuadrado. Funciones de sobrevida fueron calculadas por método de Kaplan Meier y el modelo de evaluación de Cox fue utilizado para la evaluación de factores pronósticos, regresión logística fue usada para la definición de indicadores asociados al incidencia de linfedema. **Resultados:** Predominaron mujeres brancas, media de edad 61,5 años. Las mujeres con linfedema (33,24%), 85,8% fueron diagnosticadas en estadio avanzado, mayor frecuencia de linfadenectomía axilar ($p=0,064$) y baja realización de la biopsia de ganglio centinela ($p<0,0001$). En el estatus de sobrevida, mujeres con linfedema presentaron mayor frecuencia de muerte por cáncer (50,2%), con tasa de supervivencia de 0,996 hasta cinco años. Las características preditoras de muerte fueron estadio avanzado y la cantidad de ganglios linfáticos comprometidos. **Conclusión:** Las mujeres con linfedema presentan mayor probabilidad de muerte por cáncer que el otro grupo, sin embargo, permanecen vivas por período mayor. El estado avanzado y la no realización de la biopsia del ganglio centinela fueron considerados factores de riesgo para el desarrollo del linfedema y como características preditoras del óbito. **Palabras clave:** Neoplasias de la Mama; Linfedema; Análisis de Supervivencia; Factores de Riesgo.

¹ Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo (EERP/USP). Ribeirão Preto (SP), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-2525-6729>

² EERP/USP. Ribeirão Preto (SP), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-3196-7316>

³ EERP/USP. Ribeirão Preto (SP), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-6227-2170>

⁴ EERP/USP. Ribeirão Preto (SP), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-3085-7681>

⁵ EERP/USP. Ribeirão Preto (SP), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-5230-4845>

⁶ EERP/USP. Ribeirão Preto (SP), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7687-9459>

Endereço para correspondência: Thais de Oliveira Gozzo. Avenida Bandeirantes, 3900 - Vila Monte Alegre. Ribeirão Preto (SP), Brasil. CEP 14040-902. E-mail: thaisog@eerp.usp.br



INTRODUÇÃO

O câncer de mama é mundialmente a neoplasia maligna mais incidente entre as mulheres, sendo considerado um grave problema de saúde pública, em razão da necessidade de alto investimento financeiro para equacionar o diagnóstico, os tratamentos e os possíveis eventos adversos gerados pelas terapias¹⁻³.

O linfedema relacionado ao câncer de mama é a principal complicação decorrente do tratamento para essa neoplasia, com incidência de até 50% das mulheres, acometendo em sua maioria o membro superior homolateral à mama comprometida^{4,5}. Quando instalado, o linfedema relacionado ao câncer de mama pode ser irreversível pelas técnicas terapêuticas convencionais, acompanhando a mulher durante toda vida, tornando-se uma seqüela progressiva e debilitante^{4,6}.

A ocorrência do linfedema relacionado ao câncer de mama está associada a diversos fatores de riscos como cirurgias mais agressivas, dissecação de linfonodos axilares, índice de massa corporal elevado, radioterapia sobre região linfonodal, idade e complicações no pós-operatório⁷⁻⁹.

Nota-se que, até o momento, existem poucos estudos que avaliaram fatores de risco e sobrevivência de mulheres com linfedema relacionado ao câncer de mama em um tempo de seguimento superior a dez anos^{10,11}. A sobrevivência de mulheres com câncer de mama e que desenvolveram o linfedema surge como uma necessidade para que a equipe de saúde possa aprimorar os cuidados ofertados a essas mulheres, considerando que essa população, em sua maioria, é resultante de diagnósticos tardios e de

tratamentos mais agressivos, tendo potencial para gerar piores prognósticos. Além disso, poderá auxiliar no melhor entendimento da trajetória do seu desenvolvimento, aperfeiçoar a abordagem e o manejo do linfedema, associado a estratégias de prevenção, tendo como pretensão valorizar a qualidade de vida acrescida aos anos advindos das mulheres com câncer de mama.

Este estudo teve como objetivo analisar a incidência, fatores de risco e impacto na sobrevida global do linfedema secundário ao câncer de mama em mulheres atendidas em um núcleo de reabilitação.

MÉTODO

Estudo de coorte retrospectivo, de caráter documental, realizado com mulheres diagnosticadas com câncer de mama e acompanhadas em um núcleo de reabilitação, localizado em um município do Estado de São Paulo.

Os dados foram obtidos por meio da avaliação de prontuários dos atendimentos do referido núcleo com todas as mulheres cadastradas entre maio de 1989, data em que o serviço foi inaugurado, a dezembro de 2014.

Foram analisados 1.300 prontuários de mulheres que estavam cadastrados no serviço. Destas, 861 preencheram os critérios de inclusão: idade acima de 18 anos e que foram tratadas para o câncer de mama no hospital universitário do mesmo município. Das 861 mulheres selecionadas, foram excluídas 152 por apresentarem dados incompletos e prontuários não encontrados, compondo uma amostra final de 709 mulheres (Figura 1).

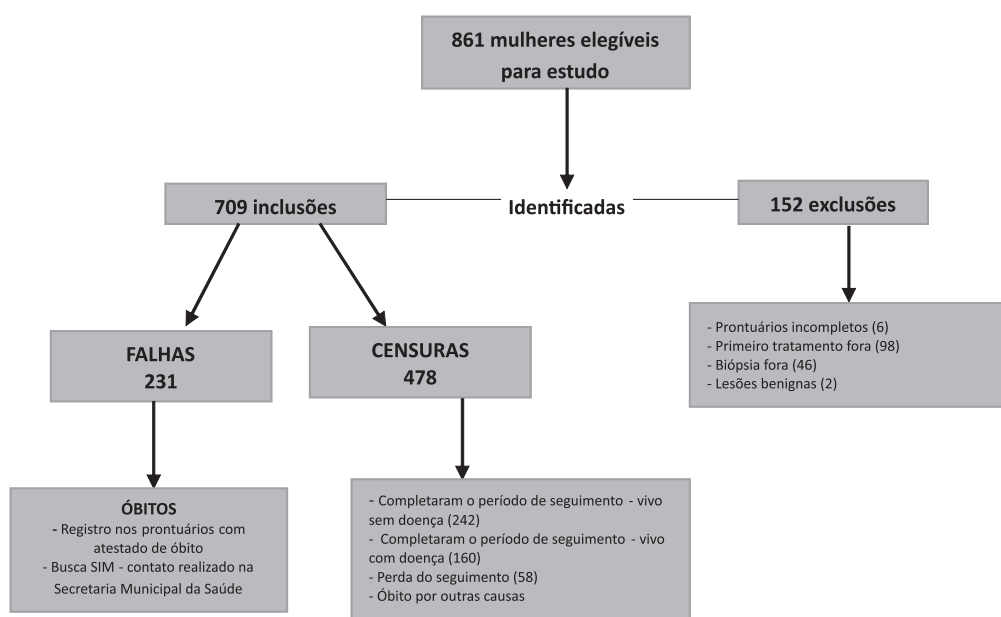


Figura 1. Fluxograma de seguimento das pacientes do estudo

Para a coleta dos dados, foi utilizado um questionário estruturado com informações para caracterização da amostra como idade no diagnóstico; ser ou não tabagista; raça; escolaridade¹². Além dessas informações, considerando os fatores clínicos a serem investigados para avaliar o risco de óbito, selecionou-se, como variáveis independentes, a presença ou não de linfedema, presente em diferenças maiores que 200 ml entre os membros, calculada pela fórmula do tronco cone $V = \frac{\pi h}{3}[R^2 + Rr + r^2]$, e o *status* (vivo com doença, vivo sem doença, óbito relacionado ao câncer e óbito não relacionado ao câncer). Já as variáveis de controle foram biópsia de linfonodo sentinela; linfadenectomia axilar (presença ou não); radioterapia (neoadjuvante ou adjuvante)¹³.

A ocorrência de óbito foi determinada com base no atestado de óbito anexado ao prontuário e por meio do Sistema de Informação sobre Mortalidade da Secretaria Municipal da Saúde da cidade onde se localiza o hospital em estudo.

Foram consideradas como falhas todas as mulheres que tiveram óbito relacionado ao câncer no período de seguimento; ou seja, até dezembro de 2014. E consideradas censuras todas as mulheres que sobreviveram completando o período de seguimento, aquelas com perda do seguimento ou ainda que se encontravam vivas na época da coleta dos dados, porém, haviam sido transferidas para outro serviço de saúde, aquelas que mudaram de cidade, Estado ou país, e aquelas cujo óbito foi por outras causas que não o câncer de mama e sua progressão, considerando-se, para análise, a data referente ao último acompanhamento registrado no prontuário médico ou a data do óbito (censura à direita).

Para caracterização do perfil das participantes, foram elaboradas tabelas de frequências das variáveis categóricas. As frequências absolutas das categorias das variáveis foram comparadas entre o grupo de mulheres com e sem linfedema por meio do teste de qui-quadrado para independência. Em casos de não contemplar os pressupostos para aplicação desse teste, foi aplicado o método permutacional de Monte Carlo para o ajuste da distribuição qui-quadrado.

Após a verificação de proporcionalidade das variáveis, a análise das curvas de sobrevida foi realizada utilizando-se o método de Kaplan-Meier e teste de Log-rank, com nível de significância de 5%, com a probabilidade acumulada de sobrevida em meses, segundo a variável de interesse.

Para calcular *hazard ratio* (HR) ou razão de riscos, foi utilizada análise de Mantel Hanzel. Após, foi ajustado ao modelo de riscos proporcionais de Cox, com intervalo de confiança de 95%.

Uma vez identificadas as variáveis significativas para o desenvolvimento do linfedema, utiliza-se o método de

regressão logística. Essa análise foi realizada para definir o risco de chance do desenvolvimento do linfedema. Para isso, foi ajustado um modelo matemático pelo método de regressão logística binária.

Para a realização da regressão logística binária, algumas etapas foram cumpridas: a) seleção das variáveis preditoras do modelo usando o critério de $P < 0,10$ da razão de chance (*odds ratio* = *OR*) ser equivalente a 1; b) obtenção de um modelo com número reduzido de variáveis, selecionadas a partir da aplicação do critério de $P < 0,05$ da razão de chance ajustada ser equivalente a 1; c) obtenção de um modelo final após teste para todas as iterações múltiplas possíveis, usando a maximização da função de Wald; d) para verificar o ajuste dos modelos, foi utilizada a estatística de Hosmer & Lemeshow.

Uma vez decidido o modelo final de regressão logística para cada um dos objetivos citados, as probabilidades foram calculadas a partir da fórmula $Pr = 1 / [1 + e^{- (\alpha + \sum (\beta_i x_i))}]$, sendo α a constante do modelo.

Por fim, os dados referentes ao período de sobrevida específica (óbito por câncer) de mulheres com e sem linfedema foram avaliados em função da data do diagnóstico e a data do desfecho final da última consulta.

Em todas as análises, assumiu-se o nível de significância de 0,05, sendo realizadas por meio do *software* XLSTAT® Versão 2016.05.35209.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob o número de parecer CAAE: 24916813.0.0000.5393.

RESULTADOS

Acerca do desenvolvimento do linfedema, das 709 mulheres, não foram encontradas informações no prontuário de oito; sendo assim, de 701 mulheres, 233 (33,24%) apresentaram linfedema. Observou-se que a média de idade das participantes foi de 61,5 anos (desvio-padrão 12,70), havendo equivalência de distribuição de frequência das classes etárias entre os grupos de mulheres com linfedema e sem linfedema ($p=0,327$). Não houve diferença estatística entre os grupos em relação às variáveis Tabagismo, Raça e Escolaridade ($p>0,05$), indicando que os grupos são equivalentes em suas características. A Tabela 1 apresenta a distribuição das mulheres para as variáveis sociodemográficas estratificadas entre as que apresentaram linfedema ou não.

Independente de as mulheres terem desenvolvido ou não linfedema, a maioria (94% e 88,7%, respectivamente) foi submetida ao procedimento cirúrgico de linfadenectomia axilar, dado que foi significativamente mais frequente entre as mulheres com linfedema ($p=0,064$; Tabela 2).

Tabela 1. Distribuição das variáveis sociodemográficas para mulheres com e sem linfedema (N=701)

Variável	Linfedema		Sem linfedema		p-valor
	F	%	F	%	
Idade no diagnóstico					
21 a 30	0	0	5	1,1	0,327
31 a 40	12	5,2	17	3,6	
41 a 50	38	16,3	81	17,3	
51 a 60	54	23,2	120	25,6	
61 a 70	49	21	138	29,5	
>70	80	34,3	107	22,9	
Tabagista					
Sim	33	14,2	85	18,2	0,155
Não	199	85,4	383	81,8	
Não informado	1	0,4	0	0	
Raça					
Branca	195	83,7	401	85,7	0,486
Outros	38	16,3	67	14,3	
Escolaridade					
Não frequentou	20	8,6	34	7,3	0,239
Até 4 anos	68	29,2	111	23,7	
5 a 8 anos	94	40,3	201	42,9	
9 a 12 anos	36	15,5	69	14,7	
>12 anos	15	6,4	51	10,9	
Não informado	0	0	2	0,4	

Na avaliação das frequências da biópsia de linfonodo sentinela, verificou-se que houve diferença entre os grupos ($p<0,0001$), ocorrendo com maior frequência significativa entre aquelas sem linfedema (19,4%; Tabela 2).

Quanto ao número de linfonodos retirados, verificou-se que a distribuição de frequências foi equivalente entre os dois grupos ($p=0,135$). Contudo, em relação ao número de linfonodos comprometidos, verificou-se que, entre as mulheres com linfedema, 13,3% apresentaram comprometimento de 11 a 20 linfonodos ($p=0,004$; Tabela 2).

Com relação às mulheres que realizaram o tratamento radioterápico neoadjuvante, observaram-se diferenças estatísticas significativas ($p<0,0001$), sendo que, entre as mulheres com linfedema, a realização do procedimento foi de 11,6%; para aquelas que não apresentaram linfedema, foi de 4,3%. Já entre as submetidas à radioterapia adjuvante, não foram verificadas diferenças estatísticas significativas ($p=0,363$; Tabela 2).

Considerando o *status* de sobrevida; ou seja, o desfecho em relação ao estado de vida das mulheres com e sem linfedema, verificou-se que houve diferenças estatísticas significativas ($p<0,0001$), sendo que as com linfedema apresentaram maior frequência de óbito por causas relacionadas ao câncer (50,2%); enquanto, entre as mulheres sem linfedema, expressaram maior frequência

de estarem vivas sem o câncer (39,5%) ou com o câncer (25,6%; Tabela 2).

Quanto ao estadiamento, foi possível notar diferenças estatísticas significativas entre os grupos ($p<0,0001$), havendo maior frequência de casos no estadiamento IIIB e IIIC entre as mulheres com linfedema (27% e 3,9%, respectivamente), enquanto as mulheres sem linfedema apresentam significativamente maior frequência entre os estádios I e IIA (13,7% e 28%; Tabela 2).

Para o cálculo de sobrevida, foram avaliadas 709 mulheres, sendo 246 o número do evento de interesse. Para análise de linfedema, 233 apresentaram essa morbidade e 468 não, totalizando 701 mulheres. Pode-se verificar que o período de sobrevida média das mulheres com linfedema foi de 162 meses (IC95%: 136-187 semanas), com 117 óbitos por causas relacionadas ao câncer. Enquanto, nas mulheres que não apresentaram linfedema, a sobrevida média foi de 203 meses (IC95%: 190-216 semanas), havendo 110 óbitos/eventos relacionados ao câncer (Figura 2). Foi possível verificar que houve diferença na curva de sobrevida, que foi estatisticamente considerável no modelo de Log-rank ($p<0,0000$), sendo que as mulheres com linfedema apresentam significativamente maior período de sobrevida do que as sem linfedema, porém o número de mortes nas mulheres com linfedema é proporcionalmente maior (Figura 2).

Tabela 2. Características relacionadas ao câncer e ao tratamento entre mulheres com e sem linfedema (N=701)

Variável	Linfedema		Sem linfedema		p-valor
	F	%	F	%	
Linfadenectomia axilar					
Sim	219 ^a	94	415 ^b	88,7	0,327
Não	14 ^b	6	51 ^a	10,9	
Não informado	0	0	2	0,4	
Biópsia de linfonodo sentinela					
Sim	18 ^b	7,7	91 ^a	19,4	0,155
Não	215 ^a	92,3	375 ^b	80,1	
Não informado	0	0	2	0,4	
Número de linfonodos retirados					
0 a 10	45	19,3	111	23,7	0,486
11 a 20	116	49,8	213	45,5	
21 a 30	45	19,3	97	20,7	
> 30	2	0,9	13	2,8	
Não informado	25	10,7	34	7,3	
Número de linfonodos comprometidos					
0 a 10	174 ^b	74,7	398 ^a	85,0	0,239
11 a 20	31 ^a	13,3	28 ^b	6,0	
21 a 30	3	1,3	9	1,9	
> 30	2	0,9	4	0,9	
Não informado	23	9,9	29	6,2	
Radioterapia neoadjuvante					
Sim	27 ^a	11,6	20 ^b	4,3	<0,0001
Não	205 ^b	88	448 ^a	95,7	
Não informado	1	0,4	0	0,0	
Radioterapia adjuvante					
Sim	172	73,8	349	74,6	0,363
Não	60	25,8	119	25,4	
Não informado	1	0,4	0	0	
Status					
Vivo sem câncer	55 ^b	23,6	185 ^a	39,5	<0,0001
Vivo com câncer	40 ^b	17,2	120 ^a	25,6	
Óbito pelo câncer	117 ^a	50,2	110 ^b	23,5	
Óbito não câncer	6	2,6	13	2,8	
Perdas	15	6,4	40	8,5	
Estadiamento clínico					
Estádio 0	3	1,3	17	3,6	< 0,0001
Estádio I	19 ^b	8,2	64 ^a	13,7	
Estádio IIA	42 ^b	18	131 ^a	28	
Estádio IIB	42	18	81	17,3	
Estádio IIIA	30	12,9	71	15,2	
Estádio IIIB	63 ^a	27	70 ^b	15	
Estádio IIIC	9 ^a	3,9	3 ^b	0,6	
Estádio IV	13	5,6	15	3,2	
Não informado	12	5,1	16	3,4	

Nota: Letras diferentes indicam diferenças estatísticas significativas entre as categorias linfedema e sem linfedema (p<0,05).

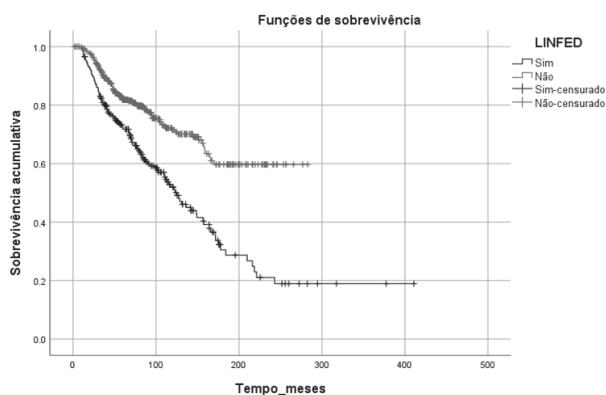


Figura 2. Função de sobrevida livre de mulheres com e sem linfedema (N=701)

Entre as mulheres com ou sem linfedema, que apresentaram sobrevida menor do que um ano, as taxas foram 0,996 e 0,998, respectivamente. Já para a sobrevida no período entre um e cinco anos, aquelas com linfedema apresentaram taxa de 0,993; e, nas que não possuíam linfedema, foi de 0,996. Por fim, o valor referente à sobrevida no período dez anos foi de 0,982 para aquelas com linfedema e 0,991 para as sem linfedema. Indicando uma menor taxa de sobrevida em todos os períodos para as mulheres com linfedema, apesar de observar, entre as que sobreviveram, um período maior total entre as mulheres com linfedema; ou seja, sobrevivem por mais tempo.

Concordando com Kaplan Meier, no modelo de riscos proporcionais de Cox, no qual se avaliou a razão de risco de o evento acontecer, aquelas que apresentaram linfedema tiveram 2.131 maior risco de óbito (HR=2,131; IC=1,642-2,766).

Para avaliar quais fatores estiveram associados na ocorrência do risco de chance de desenvolver o linfedema, foi realizada a análise de regressão logística. As variáveis consideradas como significativas pelo método foram número de linfonodos comprometidos, biópsia de linfonodo sentinela e realização de radioterapia (Tabela 3). De acordo com o modelo gerado, as mulheres que desenvolveram linfedema apresentaram como características preditoras: maior número de linfonodos comprometidos (>30), realização de linfadenectomia axilar e estadiamento avançado. Quanto ao número de linfonodos comprometidos, foi significativamente maior a chance de desenvolver linfedema entre as mulheres com mais de 30 linfonodos comprometidos (OR=10,508; IC=0,977-113,024). A biópsia de linfonodo sentinela foi considerada um fator de proteção para o desenvolvimento da morbidade. Mulheres que realizaram biópsia de linfonodo sentinela apresentaram 66% menor chance de desenvolver linfedema (OR=0,345; IC=0,203-0,588).

A realização ou não da radioterapia não foi significativa (OR=1,023; IC=0,714-1,466). A realização de linfadenectomia axilar foi considerada um fator de risco para desenvolver linfedema (OR=1,922; IC=1,041-3,551) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O linfedema é uma condição adversa e crônica que afeta um considerável número de sobreviventes de câncer de mama, sendo estimada em metanálise que mais de uma a cada cinco mulheres que sobrevivem ao câncer de mama irão desenvolver essa complicação¹⁴. Na população estudada, a incidência do linfedema foi de

Tabela 3. Parâmetros obtidos para o modelo criado por meio da aplicação de regressão logística com o intuito de encontrar os fatores associados às mulheres que foram a óbito (N=699)

Fonte	Valor	Erro padrão	p-valor	OR	OR (-95%)	OR (+95%)
Número de linfonodos comprometidos						
0 a 10	0,000	0,000				
11 a 20	1,778	0,357	< 0,0001	5,919	2,939	11,919
21 a 30	0,935	0,674	0,165	2,547	0,680	9,539
> 30	2,352	1,212	0,052	10,508	0,977	113,024
Biópsia de linfonodo sentinela						
Não	0,000	0,000				
Sim	-1,0640	0,272	0,001	0,345	0,203	0,588
Linfadenectomia axilar						
Não	0,000	0,000				
Sim	0,654	0,313	< 0,0001	1,922	1,041	3,551
Radioterapia						
Não	0,000	0,000				
Sim	0,023	0,184	0,901	1,023	0,714	1,466

Legenda: OR = odds ratio

33,24%, semelhante ao estudo de Myungsoo et al.¹⁵ no qual este foi observado em 34,5% de uma amostra de 1.073 mulheres em tratamento para câncer de mama. A literatura apresenta grandes variações na incidência dessa condição, de 5% até próximo aos 60%, sendo explicada pela diferença entre os tratamentos empregados baseados no estágio da doença, como também pelo profissional e técnica utilizada para diagnóstico do linfedema^{16,17}.

O Brasil, por ser um país em desenvolvimento, favorece complicações relacionadas ao câncer de mama como o linfedema, pois a maioria dos diagnósticos é realizada em estágio avançado, necessitando de terapias mais agressivas. Como visto em estudo realizado no Brasil, 53,5% dos casos de câncer de mama diagnosticados entre os anos 2000 e 2009 foram classificados como estágio avançado (IIB)¹⁸. Esses dados se aproximam do encontrado; pois, neste estudo, 46% das mulheres foram classificadas em estágio IIA; porém, das que desenvolveram linfedema, 27% foram diagnosticadas em estágio mais avançado (IIIB).

A biópsia de linfonodo sentinela é considerada, atualmente, referência para estadiamento axilar em estágio inicial pelo *American College of Surgeons*¹⁹, provocando até 75% menos morbidade do que a linfadenectomia²⁰. Neste estudo, observou-se que a linfadenectomia ocorreu com maior frequência quando comparada à biópsia de linfonodo sentinela, podendo ser explicada pela presença de estágios avançados da doença e pelo tempo de observação. Essa situação refletiu sobre a incidência de linfedema, na qual 94% das mulheres, que desenvolveram essa comorbidade, foram submetidas previamente ao procedimento mais agressivo, a linfadenectomia.

A associação entre radioterapia e linfedema é frequentemente estudada. Neste estudo, a radioterapia na forma neoadjuvante se apresentou significativa no grupo linfedema ($p < 0,0001$), e demais estudos mostram que a radioterapia pode aumentar o risco de linfedema em 2,19 até 4.285 vezes^{10,21}.

Em relação ao *status* de sobrevida das mulheres, observou-se que aquelas com linfedema apresentaram significativamente maior frequência de óbitos relacionados ao câncer, quando comparadas com as sem linfedema. Esses dados convergem com os resultados de outros estudos que, avaliando a sobrevida de mulheres com câncer de mama e seus fatores prognósticos, encontraram maiores taxas de óbitos por causas relacionadas à neoplasia do que por causas não relacionadas à doença^{22,23}.

O linfedema pode ser considerado fator importante de prognóstico e estar relacionado ao aumento, de duas a três vezes, do risco de morte nos primeiros seis anos após o diagnóstico de câncer de mama²⁴. Dados corroboram os observados, em que o risco de morte para as mulheres

com linfedema é aproximadamente duas vezes maior (52,8%) em relação ao risco de morte para as mulheres sem linfedema (26,3%).

Entretanto, em estudo retrospectivo, que avaliou 622 pacientes com câncer de mama e comparou as variáveis entre as mulheres com e sem o linfedema, encontrou tempo de sobrevida médio mais longo nas mulheres com linfedema ($95,7 \times 76,1$ meses, $p=0,002$). Os autores justificaram esse achado pelo fato de os pacientes com linfedema representarem um grupo de sobreviventes e, portanto, poderia haver um viés de seleção²⁵.

Em relação ao Brasil, os estudos que analisam a sobrevida geral de pessoas que tiveram diagnóstico de câncer, em especial o câncer de mama, apresentaram uma variação nas taxas de sobrevida geral entre 75% a 87,7%^{22,26}.

A mortalidade no câncer de mama relaciona-se com o estágio em que a doença é diagnosticada; ou seja, o retardo do diagnóstico permite a progressão da doença que avança acometendo de forma mais intensa os linfonodos, o que justifica a presença de ambos como fator facilitador de óbitos²⁷.

Outra questão fundamental são os tratamentos oferecidos a essas mulheres, os quais podem acarretar o aumento ou a diminuição do risco de óbito com suas adições. No presente estudo, a realização de radioterapia neoadjuvante se mostrou associada a uma pior sobrevida de mulheres com câncer de mama, dados que corroboram o verificado durante o estudo²³, que também encontrou sobrevida significativamente desfavorável em mulheres que fizeram uso da técnica de radioterapia.

Vale ressaltar que o linfedema é uma doença crônica de difícil manejo, controle, e que a morbidade é altamente prevalente no tratamento do câncer de mama, ficando atrás apenas da fadiga e da dor^{28,29}. Ao comparar a sobrevida deste estudo com os dados estimados dos outros citados, deve-se ter critérios com as diferenças encontradas, levando em conta a população estudada, os critérios de elegibilidade e os métodos adotados para análise.

Os pontos fortes deste estudo incluem o número de participantes com sintomas de linfedema em uma amostra populacional e a capacidade de estudar inúmeras variáveis. Acerca das limitações deste estudo, pode-se considerar a ausência de dados que possibilitassem marcos para o surgimento e desenvolvimento do linfedema, bem como a classificação dos graus de linfedema. Também deve-se destacar a possibilidade de viés de confundimento quanto à associação entre linfedema e óbito, pois não foi realizada a análise ajustada.

CONCLUSÃO

A presença de linfedema é uma condição crônica que influencia diretamente na qualidade de vida dessas mulheres.

Este estudo, ao identificar o aumento de sobrevida sob essas condições, leva a refletir sobre ações de prevenção dessa condição e melhorias da qualidade das atividades cotidianas para essa população em especificamente.

Os achados indicam que as mulheres com linfedema morrem mais por câncer do que as sem linfedema. Quanto às características preditoras de óbito, foram identificados: maior número de linfonodos comprometidos (>30), a não realização de biópsia de linfonodo sentinela e o estadiamento avançado (IV).

Os resultados deste estudo podem auxiliar na melhoria da assistência prestada às mulheres com câncer de mama, com estratégias de prevenção e identificação precoce do linfedema.

CONTRIBUIÇÕES

Laís Corsino Durant participou da concepção, planejamento do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados. Aniele Tomadon e Franciele Foschiera Camboin participaram da análise e interpretação dos dados e revisão crítica. Joselici da Silva participou da análise e interpretação dos dados. Regiane Bezerra Campos participou da revisão crítica. Thais de Oliveira Gozzo participou da concepção, planejamento do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados. Todos aprovaram a versão final para publicação.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e à Fundação Araucária pelas bolsas concedidas aos pesquisadores, cujo apoio financeiro possibilitou a pesquisa da qual este artigo é caudatário; e, aos revisores anônimos, que contribuíram para o seu aprimoramento.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Bolsas de mestrado e doutorado concedidas pela Capes e pela Fundação Araucária.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancer in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2013*. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil* [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2017. [acesso 2018 jul 8]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>.
4. Rebegea L, et al. The incidence and risk factors for occurrence of arm lymphedema after treatment of breast cancer. *Chirurgia (Bucur).* 2015;110(1):33-37.
5. Yen TW, et al. An algorithm to identify the development of lymphedema after breast cancer treatment. *J Cancer Surviv.* 2015;9(2):161-171. doi: <https://doi.org/10.1007/s11764-014-0393-z>.
6. Bodai BI, Tusso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J.* 2015;19(2):48-79. doi: <https://doi.org/10.7812/TPP/14-241>.
7. Clough-Gorr KM, Ganz PA, Silliman RA. Older breast cancer survivors: factors associated with self-reported symptoms of persistent lymphedema over 7 years of follow-up. *Breast J.* 2010;16(2):147-155. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2009.00878.x>.
8. Kim M, et al. Identification of prognostic risk factors for transient and persistent lymphedema after multimodal treatment for breast cancer. *Cancer Res Treat.* 2016;48(4):1330-1337. doi: <https://doi.org/10.4143/crt.2015.463>.
9. Ugur S, et al. Risk factors of breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2013;11(2):72-75. doi: <https://doi.org/10.1089/lrb.2013.0004>.
10. Ribeiro Pereira ACP, Koifman RJ, Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *Breast.* 2017;36:67-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.09.006>.
11. Nguyen TT, et al. Breast cancer-related lymphedema risk is related to multidisciplinary treatment and not surgery alone: results from a large cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(10):2972-2980. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5960-x>.
12. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Registros hospitalares de câncer: planejamento e gestão* [Internet]. 2.ed. Rio de Janeiro: INCA; 2010. [acesso 2018 ago 29]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvsm/publicacoes/inca/registros_hospitalares_cancer.pdf.
13. Buitrago F, Uemura G, Sena MCF. Fatores prognósticos em câncer de mama. *Comun Ciênc Saúde.* 2011;22(Supl. 1):S69-S82.
14. DiSipio T, et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):00-515. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7).

15. Myungsoo K, et al. Identification of prognostic risk factors for transient and persistent lymphedema after multimodal treatment for breast cancer. *Cancer Res Treat.* 2016;48(4):1330-1337. doi: <https://doi.org/10.4143/crt.2015.463>.
16. Gärtner R, et al. Self-reported arm-lymphedema and functional impairment after breast cancer treatment-- a nationwide study of prevalence and associated factors. *Breast.* 2010;19(6):506-515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.05.015>.
17. Maclellan RA, et al. Management of primary and secondary lymphedema: analysis of 225 referrals to a center. *Ann Plastic Surg.* 2015;75(2):197-220. doi: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000022>.
18. Abrahao KDS, Bergmann A, De Aguiar SS, Thuler LC. Determinants of advanced stage presentation of breast cancer in 87,969 Brazilian women. *Maturitas.* 2015;82(4):365-370. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.021>.
19. American College of Surgeons. Don't perform axillary lymph node dissection for clinical stages I and II breast cancer with clinically negative lymph nodes without attempting sentinel node biopsy [Internet]. Chicago: ACS; 2013 Sept 4. [cited 2017 Set 15]. Available from: <http://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-college-surgeons-axillary-lymph-node-dissection-for-breast-cancer>.
20. Kell MR, et al. Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(2):441-447. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0705-6>.
21. Wang L, et al. A scoring system to predict arm lymphedema risk for individual Chinese breast cancer patients. *Breast Care (Basel).* 2016;11(1):52-6. doi: <https://doi.org/10.1159/000443491>.
22. Schneider IJC, D'Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(6):1285-1296. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000600011>.
23. Guerra MR, et al. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Publica.* 2009;25(11):2455-2466. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009001100015>.
24. Hayes SC, et al. Lymphedema after breast cancer: incidence, risk factors, and effect on upper body function. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3536-3542. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.14.4899>.
25. Costa Vieira RA, et al. Risk factors for arm lymphedema in a cohort of breast cancer patients followed up for 10 years. *Breast Care (Basel).* 2016;11(1):45-50. doi: <https://doi.org/10.1159/000442489>.
26. Cintra JRD, Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT. Sobrevida específica de pacientes com câncer de mama não-metastático submetidas à quimioterapia adjuvante. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54(4):339-346. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302008000400020>.
27. Brito CMM, et al. Câncer de mama: reabilitação. *Acta Fisiatr.* 2012;19(2):66-72. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/0104-7795.20120013>.
28. Carmo PO, Leite ICG, Guerra MR. Sobrevida de mulheres com câncer de mama subtipo luminal assistidas em Juiz de Fora, MG. *Rev Bras Mastologia.* 2016;26(3):118-125. doi: [10.5327/Z201600030007RBM](https://doi.org/10.5327/Z201600030007RBM)
29. Bulley C, et al. A morbidity screening tool for identifying fatigue, pain, upper limb dysfunction and lymphedema after breast cancer treatment: a validity study. *Eur J Oncol Nurs.* 2014;18(2):218-227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2013.10.006>.

Recebido em 2/1/2019
Aprovado em 24/4/2019