

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**AVALIAÇÃO DE RECEPTORES HORMONAIS EM
MULHERES COM RECORRÊNCIA TARDIA DE
CÂNCER DE MAMA: ESTUDO DE CASO CONTROLE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Vanessa da Silva Rigo

Santa Maria, RS, Brasil

2014

**AVALIAÇÃO DE RECEPTORES HORMONAIS EM
MULHERES COM RECORRÊNCIA TARDIA DE CÂNCER DE
MAMA: ESTUDO DE CASO CONTROLE**

Vanessa da Silva Rigo

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Área de concentração Promoção e Tecnologia em Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Virginia Maria Coser

Santa Maria, RS, Brasil

2014

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Mestrado Profissional em Ciências da Saúde**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação do Mestrado

**AVALIAÇÃO DE RECEPTORES HORMONAIS EM MULHERES COM
RECORRÊNCIA TARDIA DE CÂNCER DE MAMA: ESTUDO DE
CASO CONTROLE.**

elaborada por
Vanessa da Silva Rigo

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências da Saúde

COMISSÃO EXAMINADORA:

Virginia Maria Cóser, Dra.
(Presidente/Orientadora)

Flavio Cabreira Jobim, Dr. (UFSM)

Maria Tereza de Aquino Campos Velho, Dra. (UFSM)

Santa Maria, 12 de dezembro de 2014.

Dedico este trabalho aos meus pais:

Paulo Rigo e Evanir Teixeira da Silva Rigo

Eles sempre foram a base e suporte de toda minha formação.

Educaram-me nos moldes mais consistentes que existem:

A partir de exemplos, modelos de caráter, esforço, união, profissionalismo e sucesso.

AGRADECIMENTOS

Ao meu maior incentivador, meu marido, e amigo, Fábio Lopes Pedro. Ele me forneceu suporte e apoio incondicional, além de carinho, compreensão e socorro nas horas mais difíceis. Ele foi peça fundamental para a concepção e execução deste projeto.

À minha irmã, Karina da Silva Rigo, pelo amor incondicional e recíproco.

Aos demais familiares pela compreensão nos não raros momentos de ausência.

Aos amigos, sempre dispostos e empenhados em contribuir cientificamente: Helen Minussi Cezimbra, Fábio Pascotto de Oliveira, Liliane Souto Pacheco, Luis Carlos Moreira Antunes. Todos foram grandes apoiadores nesta fase de formação profissional e acadêmica.

A todos os professores e profissionais empenhados na concretização deste programa de mestrado profissionalizante, ciente de todo empenho e esforço envolvidos na elaboração e manutenção deste programa.

Ao Hospital Universitário de Santa Maria e à Universidade Federal de Santa Maria pela relevante atuação na formação profissional e na assistência à saúde; e em caráter individual, pelos últimos doze anos proporcionando a minha formação e qualificação profissional.

Aos pacientes, que todos os dias nos confiam sua esperança, em momentos tão delicados de suas vidas.

À minha orientadora Dra. Virginia Maria Cóser, sempre disponível e empenhada em suporte, auxílio e incentivo a realização deste trabalho, e pela convivência com essa personalidade admirável.

E a Deus, por sua presença inquestionável e constante, especialmente nos momentos mais difíceis.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Maria

AValiação de Receptores Hormonais em Mulheres com Recorrência Tardia de Câncer de Mama: Estudo de Caso Controle.

AUTORA: VANESSA DA SILVA RIGO
ORIENTADORA: VIRGINIA MARIA COSER
Santa Maria, 12 de dezembro de 2014.

O câncer de mama, segundo tipo mais frequente de câncer no mundo, é o mais comum entre as mulheres, correspondendo por 25% dos casos novos de neoplasias a cada ano. As estatísticas indicam um aumento de sua incidência globalmente. Importantes modificações se firmaram na última década nas modalidades de tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes, empregados no manejo das pacientes com câncer de mama. Essas modificações incluem a abordagem cirúrgica, as técnicas de radioterapia, as drogas empregadas na quimioterapia, o uso rotineiro de hormonioterapia e o advento de terapias com alvo molecular. Todas elas têm contribuído para o impacto positivo na sobrevida das pacientes. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61%, alcançando 85% em países desenvolvidos, conforme estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS). Uma prevalência cada vez maior de mulheres sobreviventes são acompanhadas em seguimento tardio. Contudo, mesmo após décadas, o risco de recorrência de doença se mantém. Esse risco reduz de forma significativa após os primeiros dois anos de tratamento, mas não se anula após mais de uma década de sobrevida livre de recorrência (SLR) do câncer de mama. Os fatores de risco e intervenções com impacto sobre a recorrência precoce são bem conhecidos, mas estas informações não são reprodutíveis para estratificação de risco de recorrência tardia. Neste contexto, a análise de receptores hormonais (RH), em destaque, os receptores de estrógenos (RE), é utilizada por guardar relação com a incidência de recorrência tardia do câncer de mama. Este trabalho buscou determinar o impacto destes RH sobre a recorrência tumoral tardia (RTT). O estudo reuniu os dados de todas as pacientes com RTT, que iniciaram acompanhamento por câncer de mama no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) entre os anos de 2000 e 2009. Portanto, foram analisados casos (21) e controles (42) para obtenção de dados referentes à histologia e biologia tumoral, às modalidades de tratamentos empregados, e quanto às características da RTT. Os resultados demonstraram um risco maior de RTT relacionada a estágios avançados (moderado ou elevado) de câncer de mama ($P=0,01$). Contudo o risco de RTT não foi associado ao perfil de RH ($P=0,61$) ou da superexpressão da oncoproteína HER-2 ($P=0,48$). Ainda, observou-se que a redução de risco de recorrência precoce de câncer de mama, obtida com tratamento adjuvante, não se estendeu à prevenção da RTT, o que aponta a necessidade de rotinas específicas para prevenir RTT. Conclui-se que as pacientes apresentam significativo risco de RTT, independente do perfil de RH. Globalmente, estas pacientes não estão contempladas na maioria dos recentes estudos envolvendo redução de risco tardio.

Palavras-chave: Câncer de mama. Recorrência tumoral tardia. Receptores hormonais.

ABSTRACT

**Master's of Health Science Dissertation
Graduate Health Science Program
Federal University of Santa Maria**

ASSESSMENT OF HORMONAL RECEPTORS IN WOMAN WITH LATE RECURRENCE OF BREAST CANCER: CASE CONTROL STUDY.

AUTHOR: VANESSA DA SILVA RIGO

ADVISOR: VIRGINIA MARIA COSER

Santa Maria, December 12nd, 2014

The breast cancer, the second most common cancer in the world, is the most common among women, accounting for 25% of new cases of cancer each year. Statistics indicate an increase in global incidence. Important changes were signed in the last decade in the modalities of adjuvant and neoadjuvant treatments employed in the management of patients with breast cancer. These modifications include the surgical approach, radiotherapy techniques, chemotherapy agents, the routine use of hormonal therapy and the advent of molecular therapies target. All of them have contributed to the positive impact on survival of patients. In the world population, the median survival after five years is 61% to 85% in developed countries, by estimates of the World Health Organization. An increasing prevalence of women survivors are accompanied in late follow-up. However, even after decades, the risk of disease recurrence is maintained. This risk decreases significantly after the first two years of treatment, but it not annulled after more than a decade of recurrence-free survival of breast cancer. The risk factors and interventions that impact on early recurrence are well known, but it this information is not reproducible for late recurrence risk stratification. In this context, the analysis of hormonal receptors (HR), highlighted, estrogen receptors, is used by be related to the incidence of late recurrence of breast cancer. This study aimed to determine the impact of HR on the late tumor recurrence (RTT). The study consisted of data from all patients with RTT, which began monitoring for breast cancer at the University Hospital of Santa Maria between 2000 and 2009. Therefore were analyzed for cases (21) and controls (42) to obtain data on histology and tumor biology, methods of treatment used, and on the characteristics of RTT. The results demonstrated an increased risk RTT associated with advanced stages (moderate or high) of breast cancer ($P = 0.01$). However the risk of RTT was not associated with the HR profile ($P = 0.61$) or overexpression of HER-2 oncoprotein ($P = 0.48$). Also, it was observed that early recurrence risk reduction of breast cancer, obtained with adjuvant therapy, did not extend to the prevention of RTT, which indicates the need for specific routines to prevent RTT. In conclusion, those patients have a significant risk of RTT, regardless of the HR profile. Overall, these patients are not included in most recent studies involving reduction of late risk.

Keywords: Breast cancer. Late recurrence. Hormonal receptors.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Distribuição demonstrativa dos casos e controles segundo estadiamento TNM.	39
Tabela 2 – Incidência de RTT, segundo estadiamento de risco baseado no TNM.....	40
Tabela 3 – Incidência de RTT, segundo o status para expressão de HER-2.....	41
Figura 1 – Relação entre tamanho tumoral e RTT.....	37
Figura 2 – Relação entre o número de linfonodos comprometidos e RTT.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	Comitê Americano Conjunto sobre Câncer
CDI	Carcinoma ductal invasivo
CLI	Carcinoma lobular invasivo
Cm	Centímetro
CMF	Ciclofosfamida, Metotrexato e Fluoracil (em combinação)
DP	desvio padrão
FISH	Fluorescence <i>in situ</i> Hybridization / Hibridização <i>in situ</i> fluorescente
INCA	Instituto Nacional de Câncer
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor – type 2 / Receptor Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico
IHQ	Imunohistoquímica
IA	Inibidor da Aromatase
IC	Intervalo de Confiança
LN	Linfonodos
OR	Odds Ratio / Razão de Chances
OMS	Organização Mundial da Saúde
RE	Receptor de Estrógeno
RH	Receptor Hormonal
RP	Receptor de Progesterona
RR	Risco Relativo
RT	Radioterapia
RTT	Recorrência Tumoral Tardia
SG	Sobrevida Global
SLR	Sobrevida Livre de Recorrência
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
TNM	Classificação Internacional de Tumores

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Justificativa	14
1.2 Objetivos	15
1.2.1 Objetivo geral.....	15
1.2.2 Objetivos específicos.....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Fatores prognósticos em câncer de mama	16
2.1.1 Definição de fator prognóstico.....	16
2.1.2 Tamanho tumoral.....	18
2.1.3 Comprometimento linfonodal.....	18
2.1.4 Classificação TNM.....	19
2.1.5 Tipo e grau histológico.....	21
2.1.6 Idade ao diagnóstico.....	21
2.1.7 Expressão do Oncogene HER-2.....	22
2.1.8 Expressão de Receptores Hormonais.....	23
2.2 Fatores relacionados ao tratamento em câncer de mama	24
2.2.1 Seleção de tratamento em doença localizada.....	24
2.2.2 Tratamento cirúrgico e radioterapia.....	25
2.2.3 Tratamento endócrino.....	26
2.2.4 Tratamento quimioterápico.....	27
2.2.5 Tratamento com Trastuzumabe.....	29
2.3 Recorrência Tumoral Tardia	30
2.3.1 Correlação de recorrência tumoral e tempo.....	30
2.3.2 Correlação de Recorrência Tardia, tamanho tumoral e status linfonodal.....	31
2.3.3 Correlação de Recorrência Tardia e expressão de RH.....	32
2.3.4 Impacto da avaliação de risco de recorrência tardia.....	33
3 MÉTODOS	34
3.1 Delineamento	34
3.2 População em Estudo	34
3.2.1 Critérios para definição de caso.....	34
3.2.2 Critérios para definição de controle.....	34
3.3 Variáveis em estudo	34
3.3.1 Revisão de Prontuário.....	34
3.4 Procedimentos	35
3.5 Considerações éticas	35
3.6 Cálculo Amostral	36
3.7 Análise estatística	36
4 RESULTADOS	37

4.1 Idade ao diagnóstico.....	37
4.2 Status hormonal.....	37
4.3 Tamanho tumoral.....	37
4.4 Comprometimento linfonodal.....	38
4.5 Classificação TNM.....	39
4.6 Tipo e Grau Histológico.....	41
4.7 Expressão de HER-2.....	42
4.8 Expressão de Receptores Hormonais.....	42
4.9 Tratamento cirúrgico e radioterapia.....	42
4.10 Tratamento endócrino.....	43
4.11 Tratamento quimioterápico.....	43
4.12 Tratamento com Trastuzumabe.....	43
4.13 Padrão de RTT.....	44
4.14 Tempo para a Recorrência Tumoral Tardia.....	44
5 DISCUSSÃO.....	45
6 CONCLUSÃO	48
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
9 APÊNDICE.....	63
9.1 Artigo.....	63
9.2 Instrumento para coleta de dados	80
9.3 Termo de confidencialidade.....	82

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada no mundo, sendo responsável por mais de um milhão e meio de casos por ano. É o tipo de câncer que mais acomete mulheres em todo mundo, representando 25% de todas as neoplasias malignas diagnosticadas nas mulheres. Em termos de mortalidade, é a segunda causa de morte por câncer nos países desenvolvidos, atrás do câncer de pulmão, e a maior causa de morte por câncer nos países em desenvolvimento. As estatísticas indicam um aumento de sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 60 e 70, registrou-se um aumento de dez vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade, segundo os registros de câncer de base populacional de diversos continentes (Ferlay *et al.*, 2013). Para o Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima para 2014 um risco de 56 por 100 mil habitantes. O câncer de mama representa um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo (INCA, 2014).

A adoção de medidas de rastreamento populacional de câncer de mama decorre em um aumento das pacientes diagnosticadas em estágios precoces. O relativo bom prognóstico, associado aos estágios iniciais de câncer de mama, foi melhorado nos últimos 40 anos com a modificação das técnicas cirúrgicas, terapêuticas adjuvantes e neoadjuvantes (empregadas posteriormente ou previamente à cirurgia, respectivamente), envolvendo quimioterapia e radioterapia (RT), e com o advento de terapias alvo a partir de técnicas de análise imunohistoquímica, tornando crescente o número de pacientes submetidas a tratamento potencialmente curativo. Atualmente dados da OMS estimam que, globalmente, 61% das pacientes com câncer de mama estarão vivas em cinco anos. Nos países desenvolvidos 85% das pacientes sobreviverão após cinco anos de tratamento, enquanto cerca de 60% sobrevivem nos países em desenvolvimento (Ferlay *et al.*, 2013).

No entanto, observa-se em pacientes de seguimento pós-tratamento de câncer de mama que, mesmo após décadas, o risco de recorrência de doença se mantém. Esse risco reduz de forma significativa após os primeiros dois anos de tratamento, mas não se anula após mais de cinco anos de SLR do câncer de mama (Bernoux *et al.*, 1998).

Os fatores relacionados à histologia e biologia tumoral, assim como a extensão ou estadiamento de doença que conferem um aumento no risco de recidiva precoce em até cinco anos são bem conhecidos. Contudo, esses fatores não são claramente definidos no risco de recorrência tumoral tardia (RTT), após cinco anos do diagnóstico inicial (Takeuchi, Tsuji e

Ueo, 2005). Estudos de assinatura genética, também implicados em prognóstico, carecem de validação para período superior a cinco anos (Broet *et al.*, 2006).

Dessa forma, frente ao grande número de pacientes que se encontram neste cenário, com mais de cinco anos após diagnóstico inicial, e submetidas a tratamento potencialmente curativo de câncer de mama, é crescente o interesse pela identificação de fatores que contribuam com o reconhecimento de subgrupos de mulheres com maior risco de RTT (Zhang *et al.*, 2013) (Sestak *et al.*, 2014).

Em relação à RTT, existem poucos dados na literatura quanto à efetividade das novas técnicas terapêuticas e também limitadas informações relacionadas com fatores conhecidos que são empregados no risco de recidiva precoce. Neste contexto, a análise de receptores hormonais (RH), em destaque receptor de estrógeno (RE), é conhecida por guardar relação com a incidência de RTT do câncer de mama. Sendo assim, cabe determinar o impacto das novas práticas terapêuticas, aplicadas em conjunto, nesta relação (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005).

1.1 Justificativa

Importantes modificações se firmaram na última década nas modalidades de tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes empregados no manejo inicial das pacientes com câncer de mama. As modificações incluem abordagem cirúrgica, técnicas de RT, drogas empregadas na quimioterapia, o uso rotineiro de hormonioterapia pelo período mínimo de cinco anos e o advento de terapias com alvo molecular (DeVita, 2011).

As modificações na abordagem terapêutica inicial das pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento potencialmente curativo têm demonstrado importante impacto no que se relaciona a sobrevida global (SG) e SLR, em especial na análise realizada em até cinco anos, o que gera um grupo cada vez maior de pacientes sobreviventes, enquadradas em seguimento tardio.

Até o presente momento, o conhecimento sobre os fatores de risco preditores de recidiva tardia de câncer de mama são limitados, e o estudo do status hormonal, principalmente no que se refere a RE, constituiu uma das poucas ferramentas com valor neste cenário (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005).

Esses estudos oferecem poucas informações consistentes sobre o impacto destas novas práticas terapêuticas na incidência de RTT. Desta maneira, faltam dados para afirmar a manutenção da relação entre presença de RH e recaída tardia, previamente observada com as antigas formas de tratamento.

A proposta de análise das pacientes com RTT que realizaram seguimento no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) entre os anos de 2000 e 2009 proporciona uma amostragem de pacientes submetidas às modificações de condutas terapêuticas propostas pela literatura, justificando a realização deste estudo.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Determinar a relação entre RTT de câncer de mama e o status de RH em pacientes submetidas a tratamento adjuvante e neoadjuvante com potencial curativo inicial.

1.2.2 Objetivos específicos

- a) Verificar a razão de chances (Odds Ratio - OR) entre idade e ocorrência de RTT das pacientes em casos e controles;
- b) Verificar a OR entre status pré ou pós menopausa e ocorrência de RTT das pacientes em casos e controles;
- c) Verificar o impacto prognóstico da expressão imunohistoquímica do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico (“*Human Epidermal growth factor receptor – type 2*” - HER-2) em amostras do tumor primário, considerando o risco de RTT, comparando casos e controles;
- d) Determinar a OR de recidiva de acordo com tipo histológico, grau nuclear do tumor e estadiamento anatomopatológico inicial, em análise comparativa de casos e controles;
- e) Verificar a OR em casos e controles, com o emprego de RT;
- f) Verificar a OR em casos e controles, com emprego de terapia endócrina;
- g) Verificar a OR em casos e controles, com emprego de agentes quimioterápicos (antraciclina, taxanos, e outros).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fatores prognósticos em câncer de mama

2.1.1 Definição de fator prognóstico

Um fator prognóstico poderia ser definido como um parâmetro mensurável no momento do diagnóstico e que serviria como preditor da sobrevida ou do tempo livre de doença (Donegan,1979).

É constante o aprimoramento do conhecimento sobre fatores prognósticos, levando um grande progresso a esse campo da ciência. Anualmente, inúmeros estudos científicos são publicados apresentando novos fatores, muitos dos quais promissores. Contudo, a utilização da grande maioria dos preditores na prática diária é pouco reprodutível e com limitado impacto em práticas clínicas (Donegan,1979).

Na comparação dos resultados obtidos entre diferentes estudos de sobrevida, é essencial tomar em consideração o fato de que a coorte de pacientes acompanhada recebeu intervenção terapêutica em períodos distintos. Assim, os resultados podem estar refletindo evolução da terapêutica ao longo do tempo, e não modificações através dos fatores analisados (Aaltomaa, Lipponen e Eskelinen, 1992). No entanto, cada estratégia terapêutica se apresenta efetiva somente para um grupo de indivíduos o que torna necessário o conhecimento das particularidades de cada um desses grupos, ou mesmo indivíduos (Aaltomaa, Lipponen e Eskelinen, 1992).

Dhingra e Hortobagyi, a partir de uma avaliação crítica dos fatores prognósticos para o câncer de mama e seus valores preditivos, introduziram três problemas clínicos específicos a serem superados no seu tratamento, a saber: a predição da ocorrência de micro metástases; a predição da resposta de micro metástases a um determinado tratamento; e a predição do local e momento da ocorrência da metástase (Dhingra e Hortobagyi,1996). Um dos principais objetivos contemporâneos da oncologia e da mastologia é a identificação, quando da abordagem terapêutica inicial do câncer da mama, de quais as pacientes se apresentam com a maior probabilidade de serem portadoras de doença metastática microscópica. Esta identificação possibilitaria uma melhor estratificação de risco e conseqüente planejamento terapêutico, gerando uma maior seletividade na aplicação dos tratamentos adjuvantes, reduzindo a população exposta aos efeitos colaterais impostos pela grande maioria das drogas

utilizadas nos protocolos de tratamento adjuvante atualmente em uso, tão importantes para o aumento do intervalo livre de doença e mesmo de sua cura, mas que em grupos selecionáveis poderiam ser de efeito fútil (Dhingra e Hortobagyi, 1996).

A adição de diferentes drogas e esquemas na terapêutica adjuvante de câncer de mama feminino representa uma evolução no tratamento dessa doença, com possibilidade de alterar desfechos clínicos como SG e risco de recidiva, e ao mesmo passo tem o potencial de modificar o valor prognóstico de determinados fatores bem estabelecidos, como àqueles denominados como anatômicos ou de primeira geração, (tamanho do tumor, comprometimento de linfonodos, tipo histológico, idade, etc.) (Dhingra e Hortobagyi, 1996).

A heterogeneidade da história natural do câncer de mama é razoavelmente conhecida, porém seus determinantes ainda permanecem parcialmente desconhecidos. O câncer de mama é um tumor cujo desenvolvimento se processa de forma relativamente lenta. Sendo assim, a possibilidade de se estabelecer o diagnóstico ainda em fase precoce aumenta o seu potencial curativo. O tempo médio de duplicação celular é de cerca de 100 dias, podendo, portanto, um tumor levar cerca de oito anos para alcançar um centímetro (cm) de diâmetro, momento em que o diagnóstico clínico já pode ser estabelecido, através da palpação tumoral. Alguns tumores podem levar mais de dez anos para alcançar este estágio (Clark, 1996).

A associação entre câncer de mama localmente avançado (estadiamento III e IV da Classificação Internacional de Tumores da União Internacional Contra o Câncer – TNM) e mau prognóstico é uma associação de risco amplamente reconhecida (Carter, Allen e Henson, 1989).

O comprometimento dos linfonodos axilares pela doença ou presença da doença metastática linfonodal geralmente reflete muito mais uma expressão tumoral do que um determinante de mau prognóstico. A presença de envolvimento axilar não pode ser traduzida como uma evolução necessariamente pior, e sim interpretada como um indicativo de que o tumor da paciente pertence a um grupo de tumores biologicamente mais agressivos. Além disso, o número absoluto de linfonodos comprometidos pela doença é proporcional ao grau de agressividade biológica. Contudo, na sua grande maioria, as pacientes com linfonodos axilares positivos apresentam uma SG menor que àquelas cujos linfonodos axilares não apresentam envolvimento metastático no momento da cirurgia (Carter, Allen e Henson, 1989), (Fisher, Slack e Bross, 1969), (Barth *et al*, 1991), (Salvadori *et al.*, 1983).

A variação na sobrevida entre pacientes com o mesmo estadiamento, em doença avançada, sugere que outros fatores prognósticos possam explicar algumas das diferenças verificadas na SG (Henson, Freedman e Carriaga, 1991). Inúmeros estudos têm sido relatados

na literatura médica. Eles demonstram o papel de fatores prognósticos que incluem: características demográficas (idade, raça, condição da menopausa), tumorais (tamanho do tumor, condição dos linfonodos axilares, tipo histológico), biológicas (fatores de crescimento, alteração de oncogenes, genes supressores de tumor) e outros fatores na determinação prognóstica do câncer de mama. A identificação e utilização de um maior número de fatores prognósticos resultariam em uma estratificação maior das pacientes, subclassificando os casos em estratos onde índices prognósticos refletiriam de forma mais precisa a evolução e a probabilidade de recidiva (Haybittle *et al.*, 1982).

2.1.2 Tamanho Tumoral

O tamanho do tumor e a condição dos linfonodos axilares continuam sendo os mais importantes indicadores prognósticos para câncer de mama. Tal fato é reforçado com base no estadiamento TNM, estabelecido e promulgado pela União Internacional Contra o Câncer (Carter, Allen e Henson, 1989). Com o advento da mamografia e a difusão do método de programas de triagem populacional em alguns países, principalmente desenvolvidos, verificou-se uma redução significativa no tamanho dos tumores quando do diagnóstico inicial. Nas quatro últimas décadas, a realização de cirurgias radicais (mastectomias) vem sendo reduzida gradativamente em favor das cirurgias conservadoras (segmentectomias). Um fator determinante na indicação do tratamento conservador é o tamanho do tumor no momento do diagnóstico. É certo também que o tamanho do tumor está diretamente relacionado ao risco de recidiva, sendo que, nos casos de pacientes com ausência de comprometimento metastático dos linfonodos, o tamanho do tumor se torna o melhor preditor de risco de recidiva. Além disso, o tamanho do tumor associa-se de forma significativa com maiores chances de existência de comprometimento metastático dos linfonodos loco-regionais (Fischer, Slack e Bross, 1969) (Valagussa, Bonadonna e Veronesi, 1978). Os tumores de menor tamanho estão invariavelmente relacionados a um melhor prognóstico tanto para SG quanto para SLR, independente do tratamento aplicado (Adair *et al.*, 1974).

2.1.3 Comprometimento linfonodal

A presença de metástases para linfonodos axilares ocorre com grande frequência nas pacientes com câncer de mama, mesmo nos casos com estadiamentos I e II do sistema TNM. A investigação axilar rotineiramente realizada, seja por esvaziamento axilar cirúrgico ou

pesquisa de linfonodo sentinela, proporciona uma importante informação a respeito do prognóstico da doença, e conseqüentemente possibilita uma melhor seleção no tratamento adjuvante a ser aplicado à paciente. O conhecimento do envolvimento axilar e do número de linfonodos comprometidos ainda se constitui na mais importante das informações prognósticas, e inúmeros estudos demonstram que a SG das pacientes está diretamente relacionada ao número de linfonodos comprometidos (Carter, Allen e Henson, 1989) (Fisher, Slack e Bross, 1969). A determinação do nível anatômico dos linfonodos envolvidos pela metástase, previamente utilizada como prognóstica, não demonstrou ser um preditor independente de prognóstico. A SG das pacientes com metástases em linfonodos é melhor predita pelo número total de linfonodos comprometidos do que pelo nível anatômico (Barh *et al.*, 1991), (Franchia *et al.*, 1985).

O risco de um linfonodo axilar estar comprometido é diretamente proporcional ao tamanho do tumor. Os tumores de até um centímetro de diâmetro apresentam a probabilidade média de 20% a 30% de estarem envolvidos pela doença, sendo que os tumores ductais com grau nuclear elevado podem até dobrar o percentual de comprometimento dos linfonodos (Carter, Allen e Henson, 1989). Pacientes sem comprometimento metastático para linfonodos axilares apresentam um melhor prognóstico tanto para SG quanto para SLR, e acima de 77% em dez anos de SG (Carter, Allen e Henson, 1989), (Fisher, Slack e Bross, 1969), (Salvadori *et al.*, 1983).

2.1.4 Classificação TNM

A extensão de um câncer no momento do diagnóstico é o fator chave utilizado para definir o tratamento e para determinar a possibilidade de resultados bem-sucedidos de tratamento. Sistemas de estadiamento do câncer foram desenvolvidos com a finalidade de codificar a extensão do câncer para proporcionar aos médicos e pacientes os meios para quantificar o prognóstico para o indivíduo e comparar grupos de pacientes em ensaios clínicos de tratamento, de forma padrão, em todo o mundo (Edge *et al.*, 2010).

O sistema de estadiamento mais utilizado é o sistema TNM mantido pelo Comitê Americano Conjunto sobre Câncer (AJCC) e a União Internacional de Controle do Câncer (UICC). Este código de sistema consiste na união de dados de medida do tumor primário (T), de linfonodos regionais (N), e presença de metástases à distância (M); fornecendo uma "fase" ou estágio. Em neoplasia de mama, a exemplo de outras neoplasias, o sistema de estadiamento

TNM une dados sobre os principais fatores prognósticos nesta patologia, persistindo como importante determinante prognóstico. Na luz do atual conhecimento, o estadiamento TNM, deve ser analisado conjuntamente aos demais fatores prognósticos comprovados e de relevância clínica para mama a fim de estratificar ainda melhor esses casos. Existem escores prognósticos mais abrangentes que unem avaliação de fatores anatômicos e de biologia e expressão tumoral, além de idade da paciente, outro conhecido fator prognóstico. Nenhum escore é de fácil aplicação e reprodutibilidade em relação ao TNM, sistema que segue sendo o mais usual tanto na prática quanto na avaliação de estudos clínicos (Edge e Compton 2010).

O TNM é atualizado periodicamente, com base nos estudos e na compreensão dos avanços do prognóstico do câncer, para permanecer relevante para a prática clínica. A última revisão de TNM, apresentada na sétima edição do Manual de Estadiamento do Câncer entrou em vigor para os casos diagnosticados a partir de 2010 (Edge e Compton, 2010). Essas alterações contribuíram para manter a relevância clínica do estadiamento TNM como fator prognóstico em câncer de mama (Sinn, Helmchen e Wittekind, 2010). Agrupadas pelo estágio TNM, as taxas de sobrevivência de cinco anos em das pacientes com estágio I, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV da doença foram de 95, 85, 70, 52, 48 e 18%, respectivamente (Newman, 2009).

No presente trabalho, realizado no HUSM, as pacientes tiveram estadiamento revisado de forma a se adequar à sétima edição do manual de estadiamento cirúrgico do câncer (Comitê Americano Conjunto sobre Câncer, 2010). Em acordo com o manual, os critérios adotados para tamanho tumoral foram: T1 tumor maior ou igual a dois centímetros (T1mi – micro-invasão menor ou igual a 0,1 centímetros; T1a entre 0,2 e 0,5 centímetros; T1b entre 0,6 e 1 centímetros; T1c maior que 1 e menor ou igual 2 centímetros); T2 tumor maior que dois e menor ou igual a cinco centímetros; T3 tumores maiores de cinco centímetros; T4: qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica (T4a), pele (T4b) ou ambos (T4c); (T4d) câncer inflamatório. Classificação de acometimento linfonodal como: N0 - sem metástase regional; N1 - metástase para linfonodos (LNs) axilares ipsilaterais móveis; N2a - metástase para LNs axilares ipsilaterais fixos entre eles ou a outras estruturas; N2b - metástase clinicamente aparente apenas em LNs da cadeia mamária interna ipsilateral, na ausência de metástase clinicamente aparente na cadeia axilar; N3a - metástase para LNs da cadeia infraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar; N3b - metástase clinicamente aparente na cadeia mamária interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na região axilar; N3c - metástase na cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar ou mamária interna. Presença de metástase à

distância, independente de sítio, é classificado como M1 (Comitê Americano Conjunto sobre Câncer, 2010).

2.1.5 Tipo e Grau Histológico

O carcinoma ductal infiltrante e o carcinoma lobular infiltrante, nas suas apresentações puras ou em combinação com outros tipos, são as formas mais comuns de carcinoma de mama. Quando dois ou mais diferentes tipos de células estão presentes, o tumor é normalmente classificado de acordo com aquele tipo que se apresenta mais numeroso. As pacientes com carcinoma ductal infiltrante ou invasivo apresentam normalmente um maior envolvimento linfático e um pior prognóstico que aquele verificado nos pacientes com tipos menos frequentes de carcinomas invasivos de mama (Ketterhagen, Quakenbush e Haushalter, 1984).

O grau histológico reflete o potencial de malignidade do tumor indicando a sua maior ou menor capacidade de metastatização. Índices prognósticos para câncer da mama com a combinação de estadiamento da doença e grau histológico são frequentemente utilizados, podendo melhorar a predição do resultado. Contudo, seu emprego sistemático na determinação prognóstica está repleto de controvérsias pelas dificuldades na sua reprodutibilidade entre diferentes patologistas e entre diferentes serviços, visto a natureza subjetiva de sua determinação. Há incerteza na identificação de quais são as variações morfológicas importantes em nível celular e como elas devem ser organizadas. Este problema é acrescido pelo fato do critério no sistema de graus ser baseado na habilidade de se criar subgrupos de pacientes, aproveitando as diferenças histológicas. No decurso do processo evolutivo da doença, a verificação de desigualdades nos resultados obtidos, a partir do seguimento clínico dos pacientes, permite o agrupamento por características histológicas (Burke e Henson, 1997), (Roberti, 1997), (Elston e Ellis, 1991). O método de graduação histológica proporciona importantes informações prognósticas e, se um protocolo baseado neste método for seguido de forma consistente, reprodução dos resultados (Elston e Ellis, 1991).

2.1.6 Idade ao diagnóstico

Apesar das discordâncias apresentadas em vários estudos referentes à idade ao diagnóstico como fator prognóstico, existe certa preponderância de investigações que destacam a faixa etária de pacientes pertencentes a quarta e a quinta décadas da vida como

sendo as que apresentam o melhor prognóstico. Por outro lado, o pior prognóstico estaria reservado ao grupo de mulheres jovens (idade igual ou inferior a 35 anos) que desenvolvem um câncer de mama, e também àquelas cujo diagnóstico venha a ser estabelecido a partir dos 75 anos de idade (Kroman *et al.*, 2000), (Host e Lund, 1986). O estadiamento clínico pode atuar como um fator de tendenciosidade na interpretação da sobrevida no grupo de mulheres com idade entre 45 e 49 anos se levarmos em consideração que, na média, esse grupo de mulheres tem um diagnóstico mais precoce que àquelas dos demais grupos etários, principalmente as mais jovens e as mais velhas. Vários autores têm demonstrado que a idade tem um significativo efeito prognóstico, mesmo quando estratificado pelo estágio da doença, além do fato de que o efeito do estadiamento tende a desaparecer a partir do décimo ano de SG (Adami *et al.*, 1986).

2.1.7 Expressão do Oncogene HER-2

A expressão aumentada da glicoproteína HER-2, também denominado oncogene *cerbB-2*, conferindo mau prognóstico para as pacientes portadoras de câncer de mama foi verificada pela primeira vez em 1987 (Slamon *et al.*, 1987). Medidas de HER-2 podem ser realizadas por técnicas de imunohistoquímica (IHQ) ou hibridização *in situ* fluorescente (FISH). Para fins de padronização de resultados, os laboratórios precisam aderir a técnicas bem descritas para determinar com rigor o HER-2. Uma orientação para interpretação do teste HER-2 define um resultado positivo como coloração por IHQ equivalente a pelo menos 30% de células cancerosas invasoras, ou resultado de hibridização *in situ* de mais de seis cópias por núcleo (Wolff *et al.*, 2007). Uma revisão dos critérios foi proposta recentemente com finalidade de aumentar a uniformidade de interpretação (Wolff *et al.*, 2013). A superexpressão de HER-2 detectada por IHQ ocorre em aproximadamente 20% (Scorilas *et al.*, 1999) de todos os cânceres de mama, o que resulta em aumento na expressão da glicoproteína. Sua associação com a SG e SLR (McCann *et al.*, 1991) seria devido ao aumento da atividade metastática apresentado pelas células tumorais que o expressam (De Potter e Schelfhout, 1995). Cerca de 5% dos pacientes têm superexpressão sem amplificação do gene, mas na maioria dos casos a amplificação do gene e a expressão são altamente correlacionadas. Amplificação ou superexpressão de HER-2 tem sido associado com maior grau tumoral, falta de RE, níveis mais elevados de proliferação do tumor, e pior prognóstico. Um grande número de estudos assinala que a expressão aumentada HER-2 se configura como um indicador de mau prognóstico, apresentando um alto risco de recidiva precoce (Wright *et al.*, 1989) (Gasparini

et al., 1992). A existência de uma correlação significativa com a condição dos linfonodos axilares e com o grau histológico também tem sido demonstrada (Ioachim *et al.*, 1996). Com relação às metástases, sabe-se que os pacientes com expressão aumentada do HER-2 estão mais propensos a desenvolvê-las, observando-se, após a sua detecção, um curto período de sobrevida na ausência de terapia específica (Dhingra e Hortobagyi, 1996). Como preditor de resposta terapêutica, a quimioterapia tem papel controverso, podendo os pacientes com a expressão aumentada do HER-2 apresentar uma maior resistência às drogas quimioterápicas, ou um maior benefício com regimes contendo antraciclina, na comparação com casos de câncer de mama sem a superexpressão de HER-2 (Tetu e Brisson, 1994), (Miles *et al.*, 1999), (Gennari *et al.*, 2008).

Com o advento do uso de drogas que atuam na inibição da via de proliferação tumoral mediada pelo HER-2, destacadamente o uso de Trastuzumabe, esse efeito deletério sobre prognóstico foi atenuado, com importante redução tanto no risco relativo de recorrência quanto na mortalidade (Romond *et al.* 2005) (Piccart-Gebhart *et al.*, 2005). O status HER-2 é o principal fator preditivo para o benefício de Trastuzumabe. Recentes revisões de bases de dados populacionais demonstram que pacientes com hiperexpressão de HER-2 expostos à terapia adjuvante com Trastuzumabe têm sobrevida semelhante a pacientes HER-2 negativo e RH positivo, reconhecidamente um subgrupo de melhor prognóstico. Contudo, as pacientes com câncer de mama triplo negativo, onde não há expressão de RH e HER-2, persistem como uma amostra de pior prognóstico (Zurawaska *et al.*, 2013).

2.1.8 Expressão de Receptores Hormonais

Na segunda metade dos anos 70, a condição do RE e RP começa a ter sua significância prognóstica estabelecida. A partir da introdução do método de IHQ – que possibilita a utilização de tecido fixado, material de biópsia por agulha, além de apresentar um custo reduzido (Alberts *et al.*, 1996); o método ganha popularidade e é reconhecido como uma alternativa válida para o bioquímico (Esteban *et al.*, 1996).

Com relação à sobrevida, os pacientes com tumores RH positivos tendem a ter uma sobrevida maior que àqueles RH negativos (Alexieva-Figusch, 1988), fato ainda observado em séries recentes (Zurawaska *et al.*, 2013). O RE negativo correlaciona-se com baixa diferenciação tumoral, alta taxa de proliferação celular e outras características desfavoráveis

ao prognóstico das pacientes com câncer de mama (Alexieva-Figusch,1988). A idade também um fator de correlação (Ruder *et al.*, 1989).

O RP tem sido apresentado, na maioria dos estudos, como portador de um papel secundário como preditor prognóstico no câncer de mama em comparação direta com RE (Pichon *et al.*,1992) (Vollenweider- Zeargui *et al.*,1986). O RE é um forte preditor de resposta para a terapia endócrina adjuvante (Dhingra e Hortobagyi, 1996).

Em pacientes submetidos à hormonioterapia, a combinação do RE e RP possibilita uma predição mais acurada dos resultados clínicos, mas não ajuda na seleção individual dos pacientes para terapia endócrina (Robertson *et al.*, 1996).

Em pacientes com doença metastática que receberam terapia anti-hormonal, observou-se que o aumento de resposta foi relacionado também com a presença de RP positivo (Kuss *et al.*, 1997). A detecção da expressão concomitante de RE e RP está relacionada com melhor evolução também em pacientes metastáticas, com melhor tempo até progressão e sobrevida global.

Quanto ao tratamento quimioterápico, a presença de RH tem aparente redução na magnitude do benefício adquirido com essa terapia. Miles *et al.*, em um estudo randomizado observaram que as pacientes RE negativos apresentaram uma sobrevida média cinco vezes maior (11,6 anos versus 2 anos) com adição de quimioterapia, enquanto para as pacientes RE positivos a média foi de 11,3 versus 7,7 anos (Milleset *et al.*, 1999). Há divergência na literatura quanto a este dado. Estudo da década de 80, não observou valor na expressão de RH e predição da resposta à quimioterapia (Vollenweider- Zeargui *et al.*, 1986). Dados provenientes da avaliação de resposta a partir do uso de quimioterapia neoadjuvante, que permitiu avaliação individualizada de resposta, demonstram que esta divergência de resultados da quimioterapia em pacientes com RH positivos pode ser estimada por outros marcadores de proliferação celular e mesmo pelo tipo histológico (Colleoni e Montagna, 2013).

2.2 Fatores relacionados ao tratamento em câncer de mama

2.2.1 Seleção de tratamento em doença localizada

O tratamento do câncer de mama em estágio inicial inclui o tratamento da doença locorregional com cirurgia, radioterapia, ou ambos, e o tratamento de doença sistêmica, com um ou uma combinação de quimioterapia, terapia endócrina, ou terapia biológica. A

necessidade e seleção de terapia são baseadas em variáveis tais como: a histologia do tumor, o estágio da doença, e marcadores tumorais, a idade da paciente, o estado de menopausa, e as condições de comorbidades e o desejo de preservação da mama (Berry *et al.*, 2005).

O objetivo da terapia adjuvante sistêmica é para prevenir a recorrência de câncer de mama, erradicando depósitos micrometastáticos de tumor que estão presentes no momento do diagnóstico. A justificativa para o tratamento adjuvante decorre da hipótese da tumorigênese sistêmica da neoplasia de mama, que argumenta que, nos primeiros estágios de desenvolvimento de câncer de mama, as células tumorais são disseminadas por todo o corpo. Assim, além da terapia local apropriada, o tratamento sistêmico previne a recidiva da doença. Esta hipótese foi validada através de décadas de investigação clínica, e pelo declínio na mortalidade por câncer de mama atribuído ao uso generalizado de terapia adjuvante (Berry *et al.*, 2005)

Na prática atual, três modalidades de tratamento sistêmico são amplamente utilizados como terapia adjuvante para os estágios iniciais de câncer de mama. Estas modalidades são: tratamentos endócrinos, tais como o tamoxifeno e os inibidores da aromatase (IA) ou a supressão ovariana; terapia anti-HER-2, a terapia com o anticorpo monoclonal humanizado, Trastuzumabe em pacientes com superexpressão para esta proteína; e a quimioterapia citotóxica (DeVita, 2011).

2.2.2 Tratamento cirúrgico e radioterapia

O objetivo do uso de cirurgia conservadora de mama associada à RT é fornecer sobrevivência equivalente à mastectomia, com preservação da aparência estética e uma baixa taxa de recidiva na mama tratada (Veronesi *et al.*, 2002). Os ensaios clínicos randomizados, comparando mastectomia e cirurgia conservadora, demonstraram sobrevivência equivalente para as duas estratégias, mesmo após seguimento prolongado, resultado de vinte anos de seguimento. Os dados de sobrevida não demonstraram relação com a escolha cirúrgica (Fisher *et al.*, 2002).

Apesar dos dados consistentes na literatura houve uma lenta modificação da rotina cirúrgica, ainda hoje com altas taxas de mastectomia radical. Associado a este fato uma série de fatores, entre eles um grande número de pacientes com contraindicações à cirurgia conservadora por fatores anatômicos da mama e tumorais, ou condições clínicas, e de forma

predominante à preferência do paciente pela mastectomia e a utilização de critérios de seleção inadequados pelos médicos (Morrow, Bucci e Rademaker, 1998).

Durante muitos anos a gestão da axila, padrão para pacientes com carcinoma da mama invasivo, consistiu em esvaziamento axilar completo, inicialmente utilizado como componente crítico da cura cirúrgica de câncer de mama. Essa conduta foi modificada após resultados de estudos, em análise randomizada, onde no subgrupo de pacientes com ausência de metástases axilar os resultados obtidos com cirurgia de esvaziamento axilar não demonstraram superioridade ao tratamento axilar com RT, e com redução da morbidade com adoção da técnica não invasiva (Fisher *et al.*, 2002). A técnica de mapeamento linfático e biópsia do linfonodo sentinela identifica de forma confiável pacientes com envolvimento linfonodal axilar com uma operação de baixa morbidade, permitindo limitar a dissecação a pacientes com metástases linfonodais, que têm o potencial de se beneficiar do procedimento (Posther *et al.*, 2005).

A dissecação axilar continua a ser a abordagem padrão para pacientes com metástases axilares, apesar de estudos demonstrarem, em pacientes selecionadas, resultados semelhantes de controle de doença com RT. Essa prática ainda não é um consenso entre os especialistas, mas considerada uma alternativa viável ao pacientes com contraindicação à cirurgia (Louis-Sylvestre *et al.*,2004). Resultados de seguimento de longo tempo, como os relatados por Sálvolt *et al.*, demonstram que a substituição do esvaziamento axilar cirúrgico pela irradiação já pode ser considerada uma alternativa para as pacientes com acometimento axilar microscópico, com menores taxas de complicações comparadas à técnica invasiva tradicional e com resultados equivalentes no controle da neoplasia (Sálvolt *et al.*,2013).

2.2.3 Tratamento endócrino

O tamoxifeno é o agente mais amplamente estudado como terapia adjuvante endócrina para o câncer de mama. O tamoxifeno administrado por um período de cinco anos resulta em uma redução de 41% na taxa anual de recorrência do câncer de mama (OR: 0,59) e uma redução de 34% na taxa de mortalidade anual (OR: 0,66) para as mulheres com câncer de mama com RE positivo, mas sem impacto sobre a recorrência em câncer de mama RH negativo (*Early Breast Cancer Trialists Group*, 2005). Os ganhos associados com tamoxifeno são alcançados independentemente da idade da paciente ou de menopausa, com ou sem o uso de quimioterapia adjuvante, e são persistentes, contribuindo para a melhora da sobrevida por

pelo menos quinze anos de seguimento. O benefício residual após dez anos de seguimento, da terapia endócrina por cinco anos, não foi comprovada em outra metanálise do mesmo grupo (*Early Breast Cancer Trialists Group, 2011*).

Recentemente vem se questionando o tempo ótimo para realização de terapia endócrina adjuvante: o tratamento por cinco anos demonstrou ser superior a intervalos mais curtos, mas existem evidências de que pacientes de alto risco, ainda sem critérios de eleição bem estabelecidos, podem ser beneficiadas de terapia prolongada, pelo período de até dez anos. A comparação de terapia adjuvante com tamoxifeno por cinco versus dez anos demonstrou pequeno benefício, redução do risco de morte de 2,8%, predominantemente após dez anos de seguimento (Davies *et al.*, 2013). O benefício da terapia prolongada com IA também foi comprovado (Goss *et al.*, 2003), mas sem ganhos de SG.

Há pouco mais de uma década, vários ensaios clínicos têm examinado o papel do IA como terapia adjuvante endócrina para o câncer de mama precoce. A função do IA é através da inibição da enzima aromatase, que converte andrógenos em estrógenos, levar a depleção profunda de estrogênio em mulheres pós-menopáusicas, cuja conversão periférica consiste na principal fonte endógena de estrógeno (Smith e Dowsett, 2003). IA não é apropriado para pacientes pré-menopausa, com a função ovariana residual a exceção do uso combinado a terapia de ablação ovariana hormonal ou cirúrgica. Tratamento com IA tem aprovação como terapia primária em substituição ao tamoxifeno (Howell *et al.*, 2005), ou como terapia sequencial associada após dois ou três anos de tamoxifeno (Baunet *et al.*, 2002) (Thurlimann *et al.*, 2005). O uso de IA melhorou os resultados em adjuvância na comparação com tamoxifeno em análises de subgrupos (Jakesz *et al.*, 2005) (Coombes *et al.*, 2005).

2.2.4 Tratamento quimioterápico

As primeiras recomendações para tratamento quimioterápico citotóxico em câncer de mama foram publicadas em meados da década de 70. Inicialmente aplicado no controle de doença metastática, o regime de poliquimioterapia com as medicações Ciclofosfamida, Metotrexato e Fluoracil (CMF) em combinação se destacou com os melhores resultados neste contexto. Os resultados obtidos com terapia para doença metastática associado ao conhecimento de altas taxas de recidiva e uso de terapia cirúrgica exclusiva, levaram ao desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento da doença “micrometastática” de forma adjuvante à cirurgia (Bonadonna *et al.*, 1976). De forma semelhante à doença

metastática o esquema CMF demonstrou redução de taxas de recidiva e aumento de SG também no tratamento adjuvante (Rossi *et al.*, 1977). Resultados de seguimento de longo prazo de mulheres submetidas à quimioterapia adjuvante de câncer de mama permitiram ampliar a indicação desta terapia após comprovação de benefício da quimioterapia para as mulheres, independentemente da idade, de status do receptor de estrogênio, ou do uso concomitante de terapia adjuvante endócrina (*Early Breast Cancer Trialists Group*, 2005).

Ainda ao final da década de 70, quimioterápicos da classe antraciclina foram incorporados, a regimes quimioterápicos adjuvantes de câncer de mama, de forma bem sucedida (Livingston, 1976). Posteriormente, vários estudos individuais mostraram superioridade da quimioterapia baseada em antraciclina, doxorubicina e epirrubina, em comparação com regime CMF, que não incluía antraciclina. A metanálise mais recente que envolve a comparação, demonstra um benefício adicional de 15 a 20% em redução de mortalidade, associado aos programas com seis ciclos de antraciclina (*Early Breast Cancer Trialists Group*, 2012). Evidências sugerem que o status HER-2 é preditivo para o benefício da quimioterapia à base de antraciclina, embora esta relação seja incerta, especialmente com a disponibilidade de Trastuzumabe (Piccart-Gebhart, 2006).

A avaliação conjunta dos estudos envolvendo quimioterapia citotóxica em adjuvância permitiu estabelecer ainda o benefício do uso de regimes de combinações de drogas e de vantagens para múltiplos ciclos (quatro a oito) de quimioterapia em comparação com regimes de ciclo único. O primeiro relatório sobre a terapia adjuvante com quimioterápicos da classe dos taxanos foi o CALGB 9344, um estudo randomizado com incorporação de terapia paclitaxel seqüencial em mulheres que receberam quatro ciclos da combinação baseada em antraciclina, de ciclofosfamida e doxorubicina. Tratava-se de uma população de pacientes com linfonodos positivos, e foi demonstrado tanto benefício em SLR, quanto em SG, incorporando esta classe de quimioterápicos na terapia adjuvante de neoplasia de mama (Henderson *et al.*, 2003). Desde então, dezenas de estudos têm relatado resultados positivos para câncer de mama com a incorporação dos taxanos, paclitaxel ou docetaxel, como substitutos ou combinados em regimes sequenciais associados à antraciclina, estendendo indicação para pacientes com linfonodos axilares negativos, mas menor impacto nesta população (*Early Breast Cancer Trialists Group*, 2012).

A seleção do regime de quimioterapia adjuvante em câncer de mama mais adequado na luz do atual conhecimento tornou-se um desafio. A decisão deve ser individualizada e baseada

nas características clínicas da paciente, do estadiamento tumoral e expressão biológica de marcadores prognósticos e preditivos, a fim de otimizar os resultados clínicos nas pacientes que irão se beneficiar com tratamento adjuvante e poupar pacientes de baixo risco de possíveis efeitos deletérios da utilização de terapias adjuvantes. Além de diferentes escores de risco aprovados para uso clínico, que estratificam pacientes em grupos de risco de recidiva e auxiliam a tomada de decisão da terapia a ser empregada, a utilização de metanálises, apesar das limitações próprias desse tipo de estudo, principalmente, no que se refere à heterogeneidade de pacientes e estudos incluídos, permite uma visão ampla e comparativa dos dados disponíveis em literatura. A mais recente e ampla revisão de quimioterapia de câncer de mama, a metanálise do “The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group” publicada em 2012, incorpora os estudos com uso de taxanos e reforça o conhecimento preexistente de utilização de quimioterapia adjuvante, com a análise de 100.000 pacientes em 123 estudos clínicos randomizados incluídos (Peto, R.; Davies, C.; Godwin, J. 2012).

2.2.5 Tratamento com Trastuzumabe

Historicamente a hiperexpressão de HER-2 tem sido considerada um fator prognóstico adverso associado a um maior risco de recorrência, destacadamente precoce, e resistência em relação às terapias estabelecidas, como na expressão de níveis mais baixos de receptores hormonais contribuindo para a resistência em relação terapias endócrinas comparados aos tumores HER-2 negativos, mesmo quando os receptores hormonais são presentes (Konecny *et al.*, 2003).

O desafio clínico que estas pacientes representavam, contribuiu para priorizar a busca por terapias direcionadas em ensaios clínicos. Em 2005, tornou-se disponível, a partir da publicação de cinco ensaios clínicos randomizados que examinaram a adição de Trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor HER-2, bloqueando o estímulo ao crescimento tumoral mediado pela hiperexpressão esta proteína. Estes ensaios usaram uma variedade de regimes de quimioterapia citotóxica adjuvante associada à terapia com Trastuzumabe empregados em diferentes horários e sequências. Todos eles apresentaram melhoras significativas na sobrevida livre de doença e global, redução do risco de recorrência de 50%, redução do risco de morte em torno de 40%, mesmo depois de um curto período de seguimento. A análise de subconjuntos demonstrou redução do risco relativo comparável, independentemente do

tamanho do tumor, do status nodal ou status do receptor hormonal, resultando na rápida incorporação de Trastuzumabe em recomendações de tratamento padrão para mulheres com câncer de mama e HER-2 positivo (Romond *et al.*, 2005), (Piccart-Gebhart *et al.*, 2005) (Joensuu *et al.*, 2006,) (Smith *et al.*, 2007).

A análise posterior de um destes estudos, com seguimento médio de seis anos, demonstrou uma tendência para superioridade, mas sem significância estatística, da administração concomitante versus a sequencial com a quimioterapia, sugerindo um esquema a administração da medicação (Perez *et al.*, 2011).

O tempo ideal de terapia com Trastuzumabe persiste em investigação, mas o seguimento de oito anos das pacientes do estudo HERA, que avaliou comparativamente um ou dois anos de Trastuzumabe, não demonstrou benefício da terapia prolongada, persistindo a recomendação de um ano da droga (Goldhisch *et al.*, 2013).

Além disso, persiste incerto o benefício da adição da terapia com Trastuzumabe em pacientes com tumores de até um centímetro e linfonodos axilares negativos, uma vez que esta população não foi contemplada nos estudos. A adição de Trastuzumabe à terapia adjuvante modificou o prognóstico das pacientes com câncer de mama e superexpressão de HER-2, com o maior benefício já verificado de intervalo livre de doença (Zurawaska *et al.*, 2013).

2.3 Recorrência Tumoral Tardia

2.3.1 Correlação de recorrência tumoral e tempo

A recorrência tumoral pode ser atribuível à resistência de células cancerosas, sobreviventes de regimes terapêuticos anteriores. A maioria das recorrências para câncer de mama ocorrem dentro de três a cinco anos do tratamento inicial, com um pico inicial de cerca de doze a dezoito meses após a cirurgia (Broet *et al.*, 2006) (Demicheli *et al.*, 1999). Estratificado em tempo, o risco de recorrência de câncer de mama é maior para o intervalo entre um e dois anos após a cirurgia, atingindo um pico, e diminuindo, consistentemente até o intervalo entre cinco e seis anos. Após cinco anos, a chance diminuiu lentamente. Conforme descrito por Hideya Takeuchi *et al.*, entre cinco e oito anos, o risco de recorrência foi de 4,7% e entre os anos oito e doze foi de 3,4% (P=0,01), não atingindo zero posteriormente (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005). Informações de seguimento mais longo sugerem que mesmo

pacientes com baixo volume tumoral continuarão a experimentar recorrência (Hibberd, Horwood e Wells, 1983).

2.3.2 Correlação de Recorrência Tardia, tamanho tumoral e status linfonodal.

Os riscos residuais de recorrência pós cinco anos para pacientes nos estágios clínicos I, II e III foram de 7% (95% IC = 3% a 15%), 11% (95% IC= 9% a 13%), e 13% (95% IC =10% a 17), respectivamente (P=0,02). Em uma análise multivariável, estágios clínicos, status de receptores hormonais e hormonioterapia foram associados com recidivas tardias (Brewster *et al.*, 2008). Não é bem definido o emprego de outros fatores prognósticos aplicados para a temporização de recorrência (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005).

No que tange o comprometimento linfonodal e o tamanho do tumor, é demonstrada significativa diferença no risco de recorrência em todos os tempos de seguimento. O risco de recorrência tardia estimada por comprometimento linfonodal, isoladamente, foi significativamente pior (P=0,0003 para 0 a 12 anos). A maior parte da diferença foi contabilizada no intervalo zero a cinco anos (P <0,0001), não significativa entre os anos cinco e doze (P=0,45) e de 0 a 12 anos (P <0,0001). Quanto ao tamanho tumoral, a maioria da diferença também foi contabilizada no intervalo de zero a cinco anos (P < 0001). Diferenças não alcançaram significância estatística nos anos cinco a doze (P=0,06) (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005). Embora o tamanho do tumor esteja associado com a recorrência em análises univariadas, em análise multivariada se demonstra que o tamanho do tumor é um preditor de recorrência, mas não um indicador do momento de recorrência após a cirurgia. Metástase linfonodal é um importante fator prognóstico, mas não determina o tempo de recidiva para pacientes com carcinoma de mama recorrente após cirurgia curativa (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005).

Em suma, os subconjuntos com maior carga tumoral, como pacientes com mais de quatro linfonodos comprometidos e com tumores superiores a três centímetros, têm o maior risco de recorrência precoce e tardia, mas este impacto perde magnitude e significância após o período de cinco anos (Saphner, Tormey e Gray, 1996).

Van de Vijver *et al.*, em 2002, relataram que o risco relativo (RR) para metástase à distância como um primeiro evento foi estimado em 8,8 (95% IC: 3,8-20) entre os grupos de 'pobre' versus 'bom' prognóstico para os primeiros cinco anos, e apenas 1,8 (95% IC: 0,69-4,5) após cinco anos. Assim, pode-se supor que este efeito, tempo variável, reflete a presença de genes de doenças de progressão ainda pouco conhecidos (Van de Vijver *et al.*, 2002).

2.3.3 Correlação de Recorrência Tardia e expressão de RE.

A expressão de RE, que é um marcador indireto de comportamento tumoral, é um fator prognóstico bem estabelecido no câncer de mama. RE é fortemente expresso em carcinoma de baixo grau e bem diferenciado, enquanto o carcinoma de mama com RE negativo têm geralmente um pior prognóstico (Fisher *et al.*,1997). São claras as diferenças no comportamento fundamental de tumores RE positivos em comparação com RE negativos. RE positivos são mais freqüentes entre mulheres pós-menopausa que entre as mulheres mais jovens. Em comparação com pacientes com RE negativo, àqueles com RE positivo têm curso doença mais indolente, tendem a ter recidivas mais tardias, e mostram uma maior taxa de metástases ósseas, e menos frequentes metástases viscerais. Os mecanismos celulares e moleculares subjacentes a esse comportamento biológico distinto são desconhecidos (Hess *et al.*, 2003).

A utilidade de medições de receptores de estrógeno em tumores primários de mama na predição de recorrência precoce foram associadas a um risco de recorrência independente de outros fatores prognósticos conhecidos, tais como o comprometimento axilar e tamanho do tumor. Paacientes com RE negativos no momento da mastectomia primária constituem um grupo de risco muito elevado para recorrência precoce (Knight *et al.*,1977). O status de RE também fornece informações importantes para a seleção de terapias endócrinas. Pacientes com RE positivo têm uma alta probabilidade de resposta a terapias endócrinas, enquanto os pacientes com RE negativo têm uma baixa probabilidade de resposta a esta modalidade de tratamento (Guideline ASCO, 1996).

Alguns estudos vêm demonstrando que o bom prognóstico conferido pelos valores positivos do RE, não são passíveis de sustentação em longo prazo. Pichon *et al.* afirmaram que o valor preditivo da condição do RE no tumor primário decresce aproximadamente 20% ao ano (Pichon *et al.*,1996). Bernoux *et al.* concluíram que a significância estatística desaparece aos dez anos de seguimento (Bernoux *et al.*,1998). A análise do efeito aparente de status RE sobre a sobrevivência é complicada pela correlação com a resposta à terapia endócrina e, portanto, com diferentes protocolos de tratamento de recorrência pode mostrar diferentes efeitos sobre a sobrevivência (Guideline ASCO, 1996). A exata natureza e magnitude, e o efeito prognóstico da situação RE permanecem controversos (Goss *et al.*, 2003).

Os RE e RP são fatores prognósticos independentes para tempo de recorrência de câncer de mama após ressecção curativa. A análise conjunta destes fatores independentes facilita previsão do tempo para recorrência para cada paciente. A biologia do tumor primário, mesmo que intrínseca, desempenha um papel crítico na predição do tempo de recorrência. Entretanto, muitos outros fatores (clinicopatológicos e oncogenes) devem ser considerados (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005).

2.3.4 Impacto da avaliação de risco de recorrência tardia

A capacidade de prever a época da recorrência tem um impacto considerável no tratamento de pacientes com câncer de mama (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005). Cerca de dois terços dos pacientes têm um insignificante risco de recorrência do tumor após dez anos, podendo ser consideradas curadas (ou sobreviventes em longo prazo). Contudo, existe uma deficiência na detecção deste subgrupo (Broet *et al.*, 2006). O reconhecimento das pacientes com risco de recidivas tardias tem relevância porque mulheres em pós-menopausa com RE ou RP podem ser consideradas para terapia endócrina estendida com letrozol, após cinco anos de tamoxifeno, com melhora da sobrevida livre de doença (Gosset *al.* 2003); ou ainda terapia de dez anos com tamoxifeno (Davies *et al.*, 2013). Ainda assim, a atual limitação na capacidade de prever a magnitude do risco de recorrência tardia pode contribuir para que alguns pacientes recebam terapia endócrina adjuvante estendida desnecessária, e outros que não recebam qualquer tratamento (Brewster *et al.*, 2008).

O uso de quimioterapia em associação à terapia endócrina não tem influência sobre o risco residual de recorrência. São necessários outros estudos complementares neste grupo de pacientes, com a finalidade de desenvolver estratégias de redução de risco para essas sobreviventes (Brewster *et al.*, 2008).

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento

Estudo de casos e controles.

3.2 População em Estudo

Pacientes mulheres (≥ 18 anos) tratadas para neoplasia maligna de mama, que foram consideradas “livres de doença” após cinco anos de seguimento no ambulatório de Cancerologia do HUSM, entre os anos 2000 e 2009.

3.2.1 Critérios para definição de caso:

Pacientes com neoplasia maligna de mama, que foram consideradas “livres de doença” após cinco anos da abordagem terapêutica inicial, e com RTT após o tratamento, comprovada por espécime anatomopatológico (biópsia), e/ou cintilografia óssea, e/ou imageamento de sítio metastático (radiografia, e/ou tomografia computadorizada, e/ou ultrassonografia).

3.2.2 Critérios de definição de controle:

Pacientes com neoplasia maligna de mama, que foram consideradas “livres de doença”, ou seja, sem recidiva após cinco anos da abordagem terapêutica inicial.

3.3 Variáveis em estudo

3.3.1 Revisão de Prontuário

- Idade: variável contínua, e estratificada (em anos);
- Status pré ou pós-menopausa (menopausa definida como ausência de ciclos menstruais em período igual ou superior a doze meses do diagnóstico, ou com ooforectomia cirúrgica, ou idade superior a 55 anos);
- Tipo e grau de diferenciação histológico da neoplasia;
- Estadiamento cirúrgico inicial;
- Status de receptor hormonal estrogênico (nominal: presente ou ausente)
- Hiperexpressão de HER-2 (nominal: presente ou ausente) considerado IHQ ou FISH;
- Exposição à radioterapia (nominal: presente ou ausente);
- Quimioterapia (nominal: presente ou ausente, e por categorias de uso);

- Terapia endócrina (nominal: presente ou ausente);
- Extensão cirúrgica: com conservação mamária ou mastectomia;
- Abordagem de linfonodos regionais: esvaziamento axilar ou pesquisa de linfonodo sentinela.

3.4 Procedimentos

A seleção das participantes foi realizada a partir do banco de dados do Registro de pacientes oncológicos do HUSM, que deram entrada para abordagem terapêutica inicial a partir de janeiro de 2000 até abril de 2009. A entrada de pacientes foi consecutiva, e o emparelhamento foi realizado por estratos etários, com entrada de um caso para cada dois controles.

A coleta de dados ocorreu a partir da revisão de prontuários. Foram avaliados e revisados os dados de 935 pacientes procedentes do ambulatório de Cancerologia do HUSM, através de revisão de prontuário médico, realizado no serviço de arquivo médico da instituição. Destas 935 revisões, 21 preencheram os critérios de seleção para casos, e consecutivamente foram incluídos 42 participantes que preencheram os critérios para controles. Os dados foram registrados em instrumento de pesquisa padronizado conforme consta modelo em apêndice 9.2.

Dada à ausência de um sistema unificado de registro de câncer interinstitucional, o número de casos obtidos ficou aquém do estimado para a população em estudo, fato que pode ser atribuível pela perda de seguimento ambulatorial na amostra, especialmente das participantes que apresentam recorrência tardia e migram para atendimento no setor privado de assistência à saúde.

3.5 Considerações éticas

A coleta de dados foi desenvolvida conforme a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde que norteia aspectos éticos sobre pesquisas em seres humanos no Brasil, em conformidade com os preceitos éticos da Declaração de Helsinque. O estudo foi iniciado após a apreciação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (CAAE 11257312.7.0000.5346) e da Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão do

HUSM. Com o termo de confidencialidade (Apêndice 9.3), os pesquisadores garantiram que os dados somente foram analisados e são apresentados de forma agregada, a fim de garantir o sigilo das informações individuais. Os pesquisadores se comprometem a manter a privacidade e o anonimato das informações vinculadas aos participantes do estudo.

3.6 Cálculo amostral

Para o principal objetivo do estudo foi calculado tamanho de amostra pela *Statcalc*, do programa Epiinfo®. A análise prévia ao estudo estimou que fosse necessário incluir 21 casos e 42 controles a fim de se detectar uma razão de chances (OR) maior ou igual a cinco, entre casos e controles. Para o cálculo foram considerados estudos que encontraram uma prevalência de 23% para ausência de RE entre pacientes com câncer de mama, além de RTT em torno de 8% para pacientes com RE presente e de 5% de RTT para pacientes com RE ausente (Brewster *et al.*, 2008). Foi utilizado um intervalo de confiança (IC) de 95% e um poder de 80%. A amostra obtida foi consecutiva, incluindo todas possíveis candidatas que contemplaram os critérios de seleção e entrada no estudo, como descrito anteriormente.

3.7 Análise Estatística

Os dados foram digitados no programa Epiinfo® versão 7.1.0.6 (CDC, Atlanta, GA, EUA) em duplicata para excluir erros de digitação. As análises foram conduzidas utilizando o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, versão 17.0, Chicago, IL, EUA), de propriedade da autora.

As características foram descritas através de média \pm desvio padrão (DP) ou frequências absoluta e percentual, sendo aplicada análise de variância ou teste do qui-quadrado de Pearson, ou o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram apresentadas através de medidas de frequência (média e desvio padrão) e as categóricas através de proporção e intervalos de confiança. Para comparar a OR entre casos e controles foi analisado o risco de acordo com as variáveis em estudo (categóricas). As médias de idade foram comparadas utilizando análise de variância (ANOVA).

As variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas pela comparação de médias utilizando *One-way ANOVA*, com teste de *Tukey* para análise *post-hoc*. As variáveis contínuas com distribuição não-normal foram analisadas pela comparação de medianas pelo

teste de *Kruskal-Wallis*. As variáveis categóricas tiveram suas frequências comparadas usando o teste qui-quadrado (χ^2). Um valor de *P* menor que 0,05 foi definido como estatisticamente significativo.

4 RESULTADOS

4.1 Idade ao diagnóstico

Para fins de comparação foi adotada a idade da paciente em ocasião do diagnóstico inicial, datado da biópsia inicial. A média de idade na amostra foi de 48,6 anos (31-73 anos) em casos, e 53,4 anos (32-79 anos) em controles, não sendo encontrada diferença entre os grupos ($P=0,13$).

4.2 Status hormonal

A análise do status hormonal nas participantes foi obtida a partir da definição de menopausa ao diagnóstico. Na ausência de dados em registros hospitalares, três pacientes (controles) tiveram a ocorrência de menopausa ao diagnóstico desconhecida e foram excluídas desta análise. Das pacientes analisadas, apresentavam-se em período de pré-menopausa 57,1% ($n=12$) dos casos e 53,8% ($n=21$) entre as controles. Novamente, não se observou diferença com significância estatística entre os grupos analisados ($P=0,51$).

4.3 Tamanho tumoral

Todas as 63 pacientes foram incluídas na análise. Para avaliação, as pacientes foram categorizadas em tumores menores que dois centímetros e tumores maiores ou iguais a dois centímetros em sua maior extensão. Entre os casos 85,8 % das pacientes ($n=18$) apresentavam tumores maiores ou iguais a dois centímetros, comparativamente aos controles que apresentaram 57,1% ($n=24$) das aferições tumorais iguais ou superiores a dois centímetros (OR 4,5; IC95% 1,1-17,6; $P=0,02$). Análise descritiva de tamanho tumoral confirma achados da análise estratificada, com relação entre aumento do tamanho tumoral e a presença de RTT. Ainda, foram analisados dados descritivos de tamanho tumoral disponíveis para 60 pacientes (40 controles e 20 casos), sendo excluídas três participantes desta análise que não contavam

com descrição de tamanho tumoral em suas análises histopatológicas. No grupo das pacientes com presença de recidiva tardia, o tamanho tumoral médio foi de 3,47 cm, com valores entre dois e dez centímetros. No grupo controle a média de tamanho tumoral foi de 2,33 cm, aferições entre um e cinco centímetros. Sendo assim, analisando o tamanho tumoral, obteve-se diferença significativa entre os grupos, com tumores maiores se relacionando positivamente com a presença de RTT. A figura 1 ilustra a diferença das médias de tamanho tumoral nos dois grupos em estudo.

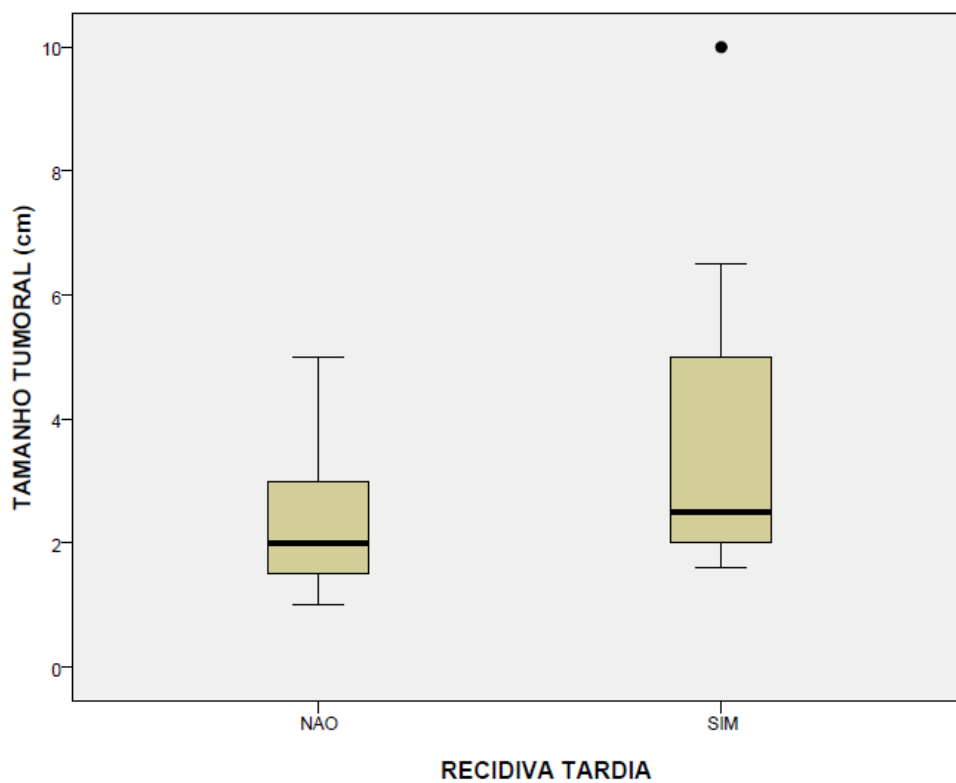


Figura 1- Relação entre o tamanho tumoral e RTT, comparando as médias entre casos e controles.

4.4 Comprometimento linfonodal

A presença de metástase linfonodal no estadiamento inicial foi mais frequente entre os casos (76,6%) que entre os controles (51,2%), demonstrando uma tendência a maiores taxas de RTT entre as pacientes com metástases linfonodais. Não se obteve significância estatística para esta relação na presente amostra, por teste exato de Fisher's (OR 3,0; IC95% 0,94-9,88;

P= 0,051). Este resultado pode ser passível de discussão em função da limitação do tamanho da amostra.

A mesma tendência foi verificada na análise do número de linfonodos acometidos, com os casos apresentando média de 3,9 linfonodos acometidos (0-21 linfonodos) versus média de 1,8 linfonodos acometidos nos controles (0-21 linfonodos). A análise comparativa de médias por ANOVA não demonstrou significância neste achado (P=0,55). A figura 2 ilustra a relação de numero de linfonodos comprometidos nos dois grupos em estudo.

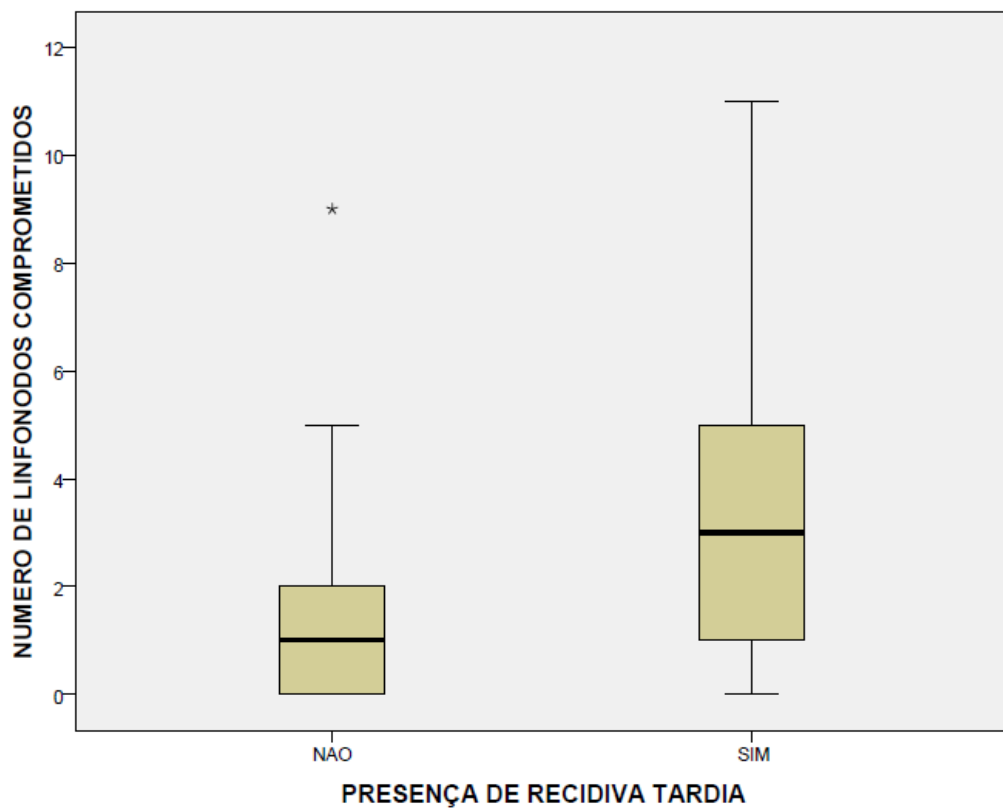


Figura 2- Relação entre o número de linfonodos comprometidos e RTT, comparando a média entre os casos e controles.

4.5 Classificação TNM

A avaliação do estágio da doença pela classificação da AJCC permite avaliação conjunta de dados de tamanho tumoral e acometimento linfonodal pela neoplasia. Para fins de padronização de estadiamento as pacientes foram reclassificadas na fase de coleta de dados

adotando a revisão do AJCC de 2010 para classificação TNM. A tabela 1 demonstra a distribuição da amostra conforme este estadiamento.

Tabela 1 - Distribuição demonstrativa dos casos e controles, segundo estadiamento TNM

	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
Controles	13 (31%)	1 (2,4%)	10 (23,8%)	13 (31%)	3 (7,1%)	2 (4,8%)
Casos	1 (4,8%)	0 (0%)	7 (33,3%)	5 (23,8%)	5 (23,8%)	3 (14,3%)

As pacientes foram então reagrupadas para avaliação do impacto do estadiamento TNM na RTT. A categorização foi distribuída em dois grupos, o primeiro de baixo risco, contemplando as pacientes com câncer de mama estádios IA e IB, e o segundo grupo de risco intermediário ou alto, referente às pacientes com estádios IIA, IIB, IIIA e IIIB - consideradas como doença localmente avançada. A análise desta estratificação de risco e a definição de doença localmente avançada também são utilizadas na decisão de tratamento neoadjuvante, sendo de grande relevância clínica para prognóstico e tratamento (Newman, 2009).

Analisados os grupos, as pacientes com risco intermediário ou alto, com estadiamento inicial superior a IIA pelo TNM, representaram 95,2% (n=20) dos casos e apenas 66,7% (n=28) dos controles, diferença com significância estatística demonstrada por Teste Exato de Fisher (OR 10,0; IC95% 1,2-82,3; P=0,01). A tabela 2 demonstra a distribuição conforme esta categorização.

Tabela 2 - Incidência de recorrência tumoral tardia, segundo estadiamento de risco baseado no TNM.

Risco		Baixo	Intermediário ou alto	Total
Recidiva tardia tumoral	Não	14 (33,3%)	28 (66,7%)	42
	Sim	1 (4,8%)	20 (95,2%)	21
Total		15 (23,8%)	48 (76,2%)	63

4.6 Tipo e Grau Histológico

Na amostra em estudo, foi analisada a frequência de ocorrência de RTT conforme os tipos histológicos: carcinoma ductal invasivo (CDI) e carcinoma lobular invasivo (CLI). Três participantes (controles) foram excluídas da avaliação, por se tratarem de outros tipos histológicos infrequentes. Os CLI foram menos prevalentes que os CDI representando 19% (n=4) da amostra entre os casos, e 5,1% (n=2) entre os controles. Não se observou significância na comparação entre os grupos (P=0,11).

A análise estratificada do tamanho tumoral pelo tipo histológico demonstrou maior média de tamanho para as pacientes com CLI (4,4 cm) quando comparadas com as pacientes com CDI (2,62 cm). Logo, a tendência a maiores taxas de recidivas associadas ao CLI, pode, em parte, ser atribuída a maior média de tamanho tumoral (P=0,01).

A análise do grau histológico dos tumores foi realizada com categorização dicotômica em tumores de grau 1 e grau 2 de Nottingham (de maior diferenciação celular), versus tumores grau 3 de Nottingham (indiferenciados). Tumores grau 3 representaram 15,8% dos casos, e 10,8% dos controles (P=0,44).

Envolvimento linfovascular foi descrito em estudos anatomopatológicos em 29% dos controles e 47,1% dos casos (P=0,17), após exclusão de quinze participantes da análise (quatro casos e onze controles) por ausência de informação no laudo. O envolvimento perineural não foi descrito em estudo anatomopatológico de 20 controles e 8 casos; a análise de 35 pacientes evidenciou 27,3% de invasão perineural entre os controles e 23,1% entre os casos (P=0,56).

4.7 Expressão de HER-2

As participantes foram analisadas quanto à expressão da proteína HER-2 por técnica IHQ. A tabela 3 demonstra a distribuição das 61 participantes incluídas, com análise de expressão de 42 controles e 19 casos. A análise após categorização, definindo a superexpressão quando a quantificação de HER-2 for três cruzeiros por IHQ, ou duas cruzeiros com FISH positivo. As pacientes com superexpressão de HER-2 representaram 11,9% (n=5) dos controles e 15,8% (n=3) dos casos (P=0,48).

Tabela 3 – Incidência de recorrência tumoral tardia (RTT), segundo o status para expressão de HER-2

	HER-2 ausente	HER-2 +	HER-2 ++	HER-2 +++	FISH +
RTT ausente (n=42)	34 81,0%	0 0%	3 7,1%	5 11,9%	0 0%
RTT presente (n=19)	14 73,7%	0 0%	2 10,5%	2 10,5%	1 5,3%

4.8 Expressão de Receptores Hormonais

A expressão de receptores estrógenos foi positiva em 92,9% (n=39) dos controles versus 95% (n=19) dos casos (P=0,61). A expressão de receptores de progesterona era conhecida em 62 participantes, com prevalência de 78,6% (n=33) dos controles e 90% (n=18) dos casos (P=0,23).

4.9 Tratamento cirúrgico e radioterapia

A mastectomia radical foi o procedimento adotado com maior frequência: 81% (n=34) dos controles versus 76,2% (n=16) dos casos; considerando a totalidade da amostra apenas 20,6% foram submetidas à cirurgia conservadora de mama (P= 0,45). Apenas duas

participantes (controles), foram submetidas à pesquisa de linfonodo sentinela. Da amostra total, 96,8% (n=60) participantes tiveram investigação axilar por meio de esvaziamento linfonodal.

No que diz respeito ao tratamento radioterápico adjuvante, esta modalidade foi adotada em 68,3% (n=28) dos controles e 61,9% (n=13) dos casos. Uma participante (controle) foi excluída desta análise por ausência de referência ou registro em prontuário médico.

4.10 Tratamento endócrino

Todas as pacientes com receptores hormonais positivos (n=60) receberam terapia endócrina, exclusivamente com uso de tamoxifeno. Uma paciente do grupo dos casos, sem documentação do exame para avaliação da expressão tumoral de receptores de estrogênio ou de progesterona, recebeu tamoxifeno. Não houve uso de IA em adjuvância na amostra.

4.11 Tratamento quimioterápico

Entre as participantes com RTT, 21,1% (n=4), receberam quimioterapia neoadjuvante, modalidade não observada entre os controles. Apesar da diferença estatística encontrada na comparação entre os grupos (P=0,02), o uso de quimioterapia pré-operatória, ou neoadjuvante, é indicado apenas em pacientes com maior volume tumoral, limitando a interpretação do resultado, uma vez que na amostra o maior volume tumoral ou maior estadiamento, teve de forma independente relação positiva com a ocorrência de RTT.

Quarenta e nove participantes receberam quimioterapia adjuvante (30 controles e 19 casos). Analisadas, 64,3% (n=19) dos controles e 75% (n=15) dos casos receberam antraciclinas (P=0,29); 16,7% (n=5) dos controles e 10% (n=2) dos casos receberam taxanos no regime quimioterápico adjuvante (P=0,39).

4.12 Tratamento com Trastuzumabe

Entre todas as participantes, 13,3% (n=8) delas tinham potencial indicação ao uso de tratamento adjuvante com Trastuzumabe, sendo que sete delas com hiperexpressão comprovada por IHQ (três cruces) e uma por FISH positivo. As participantes com quantificação de duas cruces por IHQ deveriam ser submetidas à análise adicional por FISH para decisão. A recomendação definitiva de Trastuzumabe na terapia adjuvante deu-se no ano

de 2005. Dessa forma, parte da amostra, com diagnóstico entre os anos de 2000 e 2005, não foi contemplada nesta situação. Apenas duas participantes, ambas no grupo de controles, receberam Trastuzumabe.

4.13 Padrão de Recorrência tumoral tardia

Para análise do padrão de RTT foram avaliadas apenas as participantes do grupo de casos. Destas, 19% (n=4) apresentaram recorrência locorregional da neoplasia enquanto que 81% (n=17) apresentaram recidiva sistêmica. Entre as participantes com recidiva sistêmica foram definido dois padrões de doença metastática; com implantes tumorais secundários ósseos exclusivamente (n=4), e as mulheres com acometimento visceral pela neoplasia ao diagnóstico da RTT (n=13).

4.14 Tempo para a Recorrência tumoral tardia

Avaliando os casos, verificou-se que o tempo médio para ocorrência da RTT foi de 7,2 anos (n=21), com tempo mínimo de 5,1 anos, e máximo de 10,8 anos.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, buscou-se definir características clínicas, anatomopatológicas, de expressão tumoral e de tratamento empregado, que permitiriam selecionar as mulheres com câncer de mama, que após conclusão de terapias cirúrgicas e adjuvantes persistem com risco residual de recidiva tumoral significativo. Conforme descrito, cerca de dois terços dos participantes têm um insignificante risco de recorrência do tumor após dez anos, podendo ser consideradas curadas (ou sobreviventes em longo prazo), mas é conhecida a deficiência na detecção deste subgrupo (Broet *et al.*, 2006). A identificação do subgrupo de pacientes de câncer de mama com risco de RTT tem grande impacto em âmbito individual, com a adoção de estratégias de tratamento e acompanhamento, mas também em nível de saúde coletiva, dada crescente população de pacientes em seguimento tardio de câncer de mama.

Na presente análise, o dado de maior distinção entre os grupos foi o tamanho tumoral. Os casos apresentaram 1,14 cm a mais na aferição média em relação aos controles, e com a totalidade das pacientes com RTT apresentando tumores maiores ou iguais a dois centímetros, fato não observado nos controles, ratificando o tamanho tumoral como relevante preditor de risco para RTT. As diferenças entre os grupos na incidência de linfonodos comprometidos e número de linfonodos apesar de não ter obtido significância está descrito na literatura (Brewster *et al.*, 2008). Quando esta informação é analisada em conjunto com dados de tamanho tumoral, na aplicação da classificação de estadiamento tumoral TNM, é atingida maior relevância que em sua análise por estratos (para tamanho tumoral $P=0,02$; para presença de envolvimento linfonodal $P=0,051$; e para análise de risco baseada no TNM $P=0,01$). Os achados concordam com os dados de literatura que definem que, apesar da atenuação do efeito prognóstico, o estadiamento tumoral ao longo dos anos (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005) persiste como importante preditor de risco de RTT (Brewster *et al.*, 2008).

Avaliados os tipos histológicos de câncer de mama mais prevalentes não se observou diferença relevante, mas se destaca a observação de maior média de tamanho tumoral entre as participantes com carcinoma lobular invasivo. Para as análises de grau histológico tumoral igualmente não se obteve diferença estatística. Para os dados de invasão linfovascular e perineural, foram grandes as perdas na amostra, relacionadas à ausência de padronização de laudos anatomo-patológicos, com 23,8% de perdas entre os casos e 44,4% entre os controles.

Quando consideradas todas as medidas terapêuticas empregadas na adjuvância, como padrão de cirurgia e dissecação linfonodal, uso de quimioterápico definido por classes, o emprego de RT e o uso de terapia endócrina, em nenhuma das análises se obteve significativa distinção entre os grupos analisados, reforçando e atualizando os achados de séries prévias de que outros fatores prognósticos não obtiveram impacto nas taxas de RTT, e não tem valor definido para temporização de recorrência (Broet *et al.*, 2006), (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005). Esses achados reforçam a hipótese de que as atuais práticas de tratamento adjuvante perdem seu impacto ao longo do tempo, e que a prevenção da RTT, após primeiros cinco anos de seguimento, exige medidas diferenciadas.

Em divergência aos dados de estudos prévios (Broet *et al.*, 2006), o status dos RH não demonstrou associação com RTT. A expressão de RE foi encontrada em 92,9% dos controles versus 95% dos casos ($P=0,61$), e a expressão de RP em 78,6% dos controles e 90% dos casos ($P=0,23$). Contudo, existe amparo na literatura para este achado. Conformes autores, o valor preditivo da condição do RE no tumor primário decresce aproximadamente 20% ao ano (Pichon *et al.*, 1996). Bernoux demonstrou que a significância estatística desaparece aos dez anos de seguimento (Bernoux *et al.*, 1998). O presente estudo reforça os achados de que o prognóstico conferido pelos valores positivos do RE, não é passível de sustentação em longo prazo.

Este trabalho pouco acrescentou, em relação a estudos prévios, a análise da expressão de HER-2 em amostras tumorais. As pacientes com superexpressão de HER-2 representaram 11,9% dos controles e 15,8% dos casos ($P=0,48$). Demonstrou-se que, de forma independente a terapêutica específica, a superexpressão da proteína HER-2 não teve relação com a ocorrência de RTT. Porém o estudo teve uma amostra limitada de participantes para a adequada análise desta variável, uma vez que apenas duas participantes receberam Trastuzumabe.

Outra observação relevante é que, entre os casos de RTT, mais de 80% da amostra foi representada por doença sistêmica, com implantes secundários viscerais em 61,9% destas mulheres. Dessa maneira, evidencia-se um pior prognóstico e reforça a necessidade de intervenções nesta população a fim de prevenir este desfecho.

O atual estudo apresentou limitações a este tipo de análise retrospectiva. Não houve padronização de laboratórios e examinadores na interpretação de dados anatomopatológicos e de IHQ, diferença que deve ter pouco impacto em função dos esforços de sociedades e grupos de patologia em fornecer padrões à interpretação de exames (Wolff *et al.*, 2013). Perdas

amostrais nas análises, referentes à ausência das informações ou dados desconhecidos, foram impactantes nas avaliações de algumas variáveis.

A seleção de pacientes para o estudo demonstrou ainda, que ausência de um sistema unificado de informações médicas, como observado em outros países, ao exemplo do *National Cancer Data Base* da Sociedade Americana do Câncer e Colégio Americano de Cirurgiões, leva a perda de importantes informações em âmbito individual e principalmente para informações epidemiológicas.

Fica evidente ainda que nos moldes atuais do tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, no qual toda a amostra está contemplada, as novas práticas de comprovado benefício demoram a ser ofertadas às pacientes. Por exemplo, a terapia adjuvante com Trastuzumabe para pacientes com câncer de mama HER-2 com superexpressão teve padronização no SUS no ano de 2013, com estudos datados em 2005 e 2006. Também, não se observou uso de inibidores de aromatase em adjuvância na amostra.

Na presente amostra, pode-se demonstrar que o estadiamento no moldes do TNM padronizado pela AJCC, que permite agrupar dados de tamanho tumoral e comprometimento linfonodal, foi o dado de maior relevância na identificação de pacientes que apresentaram RTT. Pode-se reproduzir os padrões de baixo risco versus moderado ou alto risco, usados para recorrência precoce e seleção de tratamento adjuvante, para avaliação de risco RTT.

A relevância do estudo de RTT em câncer de mama vem recebendo mais atenção da comunidade científica, com o recente desenvolvimento de novas estratégias e escores, baseados em fatores clínicos, em biomarcadores e em expressão gênica, para estratificação de risco residual pós cinco anos. No entanto, estes estudos são em geral excludentes, abrangendo apenas as pacientes com receptores hormonais presentes (Zhang *et al.*, 2013) (Sestak *et al.*, 2014).

6 CONCLUSÃO

Apesar da estimada relação entre RTT e presença de positividade para receptores hormonais nos tumores da mama, RE e RP, não se confirmou associação de risco nesta amostra de estudo retrospectivo. Ambos os grupos, casos e controles, apresentavam riscos similares para o desfecho (RTT).

A uniformidade de idade e de menopausa entre casos e controles, permitiu demonstrar consistência da amostra, e ainda demonstrou que estes dados sociodemográficos não tiveram impacto no risco de RTT.

Como descrito, dois terços da população de câncer de mama, submetidas a tratamento potencialmente curativo, têm, com a atual rotina de tratamento cirúrgico e adjuvante ou neoadjuvante, risco desprezível de recorrência após cinco anos. Assim, estender terapia endócrina para as pacientes com receptores hormonais ou manter seguimento de forma indiscriminada nestas pacientes decorreria em um ônus financeiro não justificável em saúde pública e principalmente exposição de pacientes a terapêuticas desnecessárias, além do impacto psicológico.

A análise das participantes permitiu distinguir grupos de risco, baseados no tamanho tumoral e na presença de metástases linfonodais. As mulheres com estadiamento IA e IB (estadiamento da AJCC) apresentaram baixo risco de RTT, diferente das participantes de estadiamento igual ou superior a IIA, definidas como um grupo de risco moderado ou alto, e com maior risco de RTT.

A busca por parâmetros que permitam precisar as pacientes que experimentarão RTT permanece incógnita, mas a adoção de padrões de estratificação de risco para RTT permitirá individualizar práticas terapêuticas adicionais.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Espera-se que este trabalho possa contribuir com o conhecimento atual do tratamento e acompanhamento do câncer de mama, em especial das pacientes que concluem cinco anos de acompanhamento, situação que carece de rotinas e protocolos. As pacientes em acompanhamento tardio apresentam risco residual de neoplasia conhecida. Com a definição de fatores de risco para seleção de pacientes candidatas a terapias prolongadas, como anteriormente proposto, busca-se garantir o benefício para as pacientes de risco e privar a população de baixo risco dos efeitos deletérios de um tratamento fútil.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AALTOMAA, S.; LIPPONEN, P.; ESKELINEN, M. Demographic prognostic factors in breast cancer. **Acta Oncol**, v. 31, n. 6, p. 635-40, 1992. ISSN 0284-186X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1466891>>.

ADAIR, F. et al. Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year report. **Cancer**, v. 33, n. 4, p. 1145-50, Apr 1974. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4819216>>.

ADAMI, H. O. et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. **N Engl J Med**, v. 315, n. 9, p. 559-63, Aug 28 1986. ISSN 0028-4793. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3736639>>.

ALBERTS, S. R. et al. Comparison of estrogen receptor determinations by a biochemical ligand-binding assay and immunohistochemical staining with monoclonal antibody ER1D5 in females with lymph node positive breast carcinoma entered on two prospective clinical trials. **Cancer**, v. 78, n. 4, p. 764-72, Aug 15 1996. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8756370>>.

ALEXIEVA-FIGUSCH, J. et al. The prognostic value and relationships of patient characteristics, estrogen and progesterin receptors, and site of relapse in primary breast cancer. **Cancer**, v. 61, n. 4, p. 758-68, Feb 15 1988. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3338038>>.

BARTH, R. J., JR. et al. Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. **Arch Surg**, v. 126, n. 5, p. 574-7, May 1991. ISSN 0004-0010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2021339>>.

BAUM, M. et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. **Lancet**, v. 359, n. 9324, p. 2131-9, Jun 22 2002. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090977>>.

BERNOUX, A. et al. Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive primary breast cancer: pathological characteristics and clinical outcome. Institut Curie Breast Cancer Study Group. **Breast Cancer Res Treat**, v. 49, n. 3, p. 219-25, Jun 1998. ISSN 0167-6806. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9776505>>.

BERRY, D. A. et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. **N Engl J Med**, v. 353, n. 17, p. 1784-92, Oct 27 2005. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16251534>>.

BONADONNA, G. et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. **N Engl J Med**, v. 294, n. 8, p. 405-10, Feb 19 1976. ISSN 0028-4793 . Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1246307>>.

BREWSTER, A. M. et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. **J Natl Cancer Inst**, v. 100, n. 16, p. 1179-83, Aug 20 2008. ISSN 1460-2105. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695137>>.

BROET, P. et al. Identifying gene expression changes in breast cancer that distinguish early and late relapse among uncured patients. **Bioinformatics**, v. 22, n. 12, p. 1477-85, Jun 15 2006. ISSN 1367-4803. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16551658>>.

BURKE, H. B.; HENSON, D. E. Histologic grade as a prognostic factor in breast carcinoma. **Cancer**, v. 80, n. 9, p. 1703-5; discussion 1706-7, Nov 1 1997. ISSN 0008-543X . Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351537>>.

CARTER, C. L.; ALLEN, C.; HENSON, D. E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. **Cancer**, v. 63, n. 1, p. 181-7, Jan 1 1989. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2910416>>.

CLARK, G. M. Do we really need prognostic factors for breast cancer? **Breast Cancer Res Treat**, v. 30, n. 2, p. 117-26, 1994. ISSN 0167-6806. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7949209>>.

Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. **J Clin Oncol**, v. 14, n. 10, p. 2843-77, Oct 1996. ISSN 0732-183X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874347>>.

COLLEONI, M.; MONTAGNA, E. Neoadjuvant therapy for ER-positive breast cancers. **Ann Oncol**, v. 23 Suppl 10, p. x243-8, Sep 2012. ISSN 1569-8041. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987970>>.

COOMBES, R. C. et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. **N Engl J Med**, v. 350, n. 11, p. 1081-92, Mar 11 2004. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014181>>.

DAVIES, C. et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. **Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 771-84, Aug 27 2011. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802721>>.

_____. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. **Lancet**, v. 381, n. 9869, p. 805-16, Mar 9 2013. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219286>>.

DE POTTER, C. R.; SCHELFHOUT, A. M. The neu-protein and breast cancer. **Virchows Arch**, v. 426, n. 2, p. 107-15, 1995. ISSN 0945-6317. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7757280>>.

DEMICHELI, R. et al. Comparative analysis of breast cancer recurrence risk for patients receiving or not receiving adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF). Data supporting the occurrence of 'cures'. **Breast Cancer Res Treat**, v. 53, n. 3, p. 209-15, Feb 1999. ISSN 0167-6806. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10369067>>.

DEVITA VT, LAWRENCE TS, ROSEBERG SA. **DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology**, 9th Edition, 2011. Cap. 106, p. 1658-1683.

DHINGRA, K.; HORTOBAGYI, G. N. Critical evaluation of prognostic factors. **SeminOncol**, v. 23, n. 4, p. 436-45, Aug 1996. ISSN 0093-7754. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8757270>>.

DONEGAN, W. L. Cancer of the breast. Staging methods, primary treatment options and end results. **Major ProblClinSurg**, v. 5, p. 221-301, 1979. ISSN 0025-1062. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/379450>>.

EDGE, S. B.; COMPTON, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. **Ann SurgOncol**, v. 17, n. 6, p. 1471-4, Jun 2010. ISSN 1534-4681. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180029>>.

EDGE SB, et al. **AJCC cancer staging manual**. 7ed. New York, NY: Springer. 2010.

Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet**, v. 365, n. 9472, p. 1687-717, May 14-20 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>>.

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**, v. 19, n. 5, p. 403-10, Nov 1991. ISSN 0309-0167. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1757079>>.

ESTEBAN, J. M. et al. Quantitative immunohistochemical assay for hormonal receptors: technical aspects and biological significance. **J Cell BiochemSuppl**, v. 19, p. 138-45, 1994. ISSN 0733-1959. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7823586>>.

FISHER, B. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **N Engl J Med**, v. 347, n. 16, p. 1233-41, Oct 17 2002. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393820>>.

_____. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 89, n. 22, p. 1673-82, Nov 19 1997. ISSN 0027-8874. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390536>>.

_____. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. **N Engl J Med**, v. 347, n. 8, p. 567-75, Aug 22 2002. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12192016>>.

FERLAY, J. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide. Lyon, France: **IARC**, 2013. (IARC CancerBase, 11). Disponível em: < <http://globocan.iarc.fr> >. Acesso em: 10 dez. 2013.

FISHER, B.; SLACK, N. H.; BROSS, I. D. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. **Cancer**, v. 24, n. 5, p. 1071-80, Nov 1969. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5353940>>.

FRACCHIA, A. A. et al. Survival in bilateral breast cancer. **Cancer**, v. 55, n. 6, p. 1414-21, Mar 15 1985. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3971312>>.

GASPARINI, G. et al. Human breast cancer: prognostic significance of the c-erbB-2 oncoprotein compared with epidermal growth factor receptor, DNA ploidy, and conventional pathologic features. **J Clin Oncol**, v. 10, n. 5, p. 686-95, May 1992. ISSN 0732-183X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1349034>>.

GOLDHIRSCH, A. et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. **Lancet**, v. 382, n. 9897, p. 1021-8, Sep 21 2013. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871490>>.

GOSS, P. E. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. **N Engl J Med**, v. 349, n. 19, p. 1793-802, Nov 6 2003a. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551341>>.

_____. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. **N Engl J Med**, v. 349, n. 19, p. 1793-802, Nov 6 2003b. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551341>>.

HAYBITTLE, J. L. et al. A prognostic index in primary breast cancer. **Br J Cancer**, v. 45, n. 3, p. 361-6, Mar 1982. ISSN 0007-0920. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7073932>>.

HENDERSON, I. C. et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. **J Clin Oncol**, v. 21, n. 6, p. 976-83, Mar 15 2003. ISSN 0732-183X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637460>>.

HENSON, D. E. et al. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. **Cancer**, v. 68, n. 10, p. 2142-9, Nov 15 1991. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1913453>>.

HESS, K. R. et al. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. **Breast Cancer Res Treat**, v. 78, n. 1, p. 105-18, Mar 2003. ISSN 0167-6806. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12611463>>.

HIBBERD, A. D.; HORWOOD, L. J.; WELLS, J. E. Long term prognosis of women with breast cancer in New Zealand: study of survival to 30 years. **Br Med J (Clin Res Ed)**, v. 286, n. 6380, p. 1777-9, Jun 4 1983. ISSN 0267-0623. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6407563>>.

HOST, H.; LUND, E. Age as a prognostic factor in breast cancer. **Cancer**, v. 57, n. 11, p. 2217-21, Jun 1 1986. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3697919>>.

HOWELL, A. et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. **Lancet**, v. 365, n. 9453,

p. 60-2, Jan 1-7 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639680>>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativas 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. ISBN 978-85-7318-236-1.

IOACHIM, E. et al. The prognostic significance of epidermal growth factor receptor (EGFR), C-erbB-2, Ki-67 and PCNA expression in breast cancer. **Anticancer Res**, v. 16, n. 5B, p. 3141-7, Sep-Oct 1996. ISSN 0250-7005 Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8920782>>.

JAKESZ, R. et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. **Lancet**, v. 366, n. 9484, p. 455-62, Aug 6-12 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084253>>.

JOENSUU, H. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. **N Engl J Med**, v. 354, n. 8, p. 809-20, Feb 23 2006. ISSN 1533-4406. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495393>>.

KETTERHAGEN, J. P.; QUACKENBUSH, S. R.; HAUSHALTER, R. A. Tumor histology as a prognostic determinant in carcinoma of the breast. **SurgGynecolObstet**, v. 158, n. 2, p. 120-3, Feb 1984. ISSN 0039-6087. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6320481>>.

KNIGHT, W. A. et al. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. **Cancer Res**, v. 37, n. 12, p. 4669-71, Dec 1977. ISSN 0008-5472. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/922747>>.

KONECNY, G. et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 95, n. 2, p. 142-53, Jan 15 2003. ISSN 0027-8874. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529347>>.

KROMAN, N. et al. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. **BMJ**, v. 320, n. 7233, p. 474-8, Feb 19 2000. ISSN 0959-8138. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10678859>>.

KUSS, J. T. et al. Tamoxifen as initial endocrine therapy for metastatic breast cancer: long term follow-up of two Piedmont Oncology Association (POA) trials. **Breast Cancer Res Treat**, v. 42, n. 3, p. 265-74, Feb 1997. ISSN 0167-6806. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9065610>>.

LIVINGSTON, R. B. Selecting chemotherapy for metastatic breast cancer. **PostgradMed**, v. 59, n. 3, p. 97-100, Mar 1976. ISSN 0032-5481. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1264894>>.

MCCANN, A. H. et al. Prognostic significance of c-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer. **Cancer Res**, v. 51, n. 12, p. 3296-303, Jun 15 1991. ISSN 0008-5472 . Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1674898>>.

MILES, D. W. et al. Effect of c-erbB(2) and estrogen receptor status on survival of women with primary breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil. **Int J Cancer**, v. 84, n. 4, p. 354-9, Aug 20 1999. ISSN 0020-7136. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10404085>>.

MORROW, M.; BUCCI, C.; RADEMAKER, A. Medical contraindications are not a major factor in the underutilization of breast conserving therapy. **J Am Coll Surg**, v. 186, n. 3, p. 269-74, Mar 1998. ISSN 1072-7515. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9510257>>.

NEWMAN, L. A. Epidemiology of locally advanced breast cancer. **SeminRadiatOncol**, v. 19, n. 4, p. 195-203, Oct 2009. ISSN 1532-9461. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732683>>.

PEREZ, E. A. et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. **J ClinOncol**, v. 29, n. 34, p. 4491-7, Dec 1 2011. ISSN 1527-7755. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042958>>.

PETO, R. et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. **Lancet**, v. 379, n. 9814, p. 432-44, Feb 4 2012. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22152853>>.

PICCART-GEBHART, M. J. Anthracyclines and the tailoring of treatment for early breast cancer. **N Engl J Med**, v. 354, n. 20, p. 2177-9, May 18 2006. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707755>>.

PICCART-GEBHART, M. J. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. **N Engl J Med**, v. 353, n. 16, p. 1659-72, Oct 20 2005a. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236737>>.

_____. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. **N Engl J Med**, v. 353, n. 16, p. 1659-72, Oct 20 2005b. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236737>>.

PICHON, M. F. et al. Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. **Br J Cancer**, v. 73, n. 12, p. 1545-51, Jun 1996. ISSN 0007-0920. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8664127>>.

_____. Prognostic value of progesterone receptor after long-term follow-up in primary breast cancer. **Eur J Cancer**, v. 28A, n. 10, p. 1676-80, 1992. ISSN 0959-8049. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1389484>>.

POSTHER, K. E. et al. Sentinel node skills verification and surgeon performance: data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. **Ann Surg**, v. 242, n. 4, p. 593-9; discussion 599-602, Oct 2005. ISSN 0003-4932. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192820>>.

ROBERT, N. et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 18, p. 2786-92, Jun 20 2006. ISSN 1527-7755. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782917>>.

ROBERTI, N. E. The role of histologic grading in the prognosis of patients with carcinoma of the breast: is this a neglected opportunity? **Cancer**, v. 80, n. 9, p. 1708-16, Nov 1 1997. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351538>>.

ROBERTSON, J. F. et al. Oestrogen and progesterone receptors as prognostic variables in hormonally treated breast cancer. **Int J Biol Markers**, v. 11, n. 1, p. 29-35, Jan-Mar 1996. ISSN 0393-6155. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8740639>>.

ROMOND, E. H. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. **N Engl J Med**, v. 353, n. 16, p. 1673-84, Oct 20 2005a. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738>>.

_____. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. **N Engl J Med**, v. 353, n. 16, p. 1673-84, Oct 20 2005b. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738>>.

ROSSI, A. et al. Adjuvant combination chemotherapy in primary mammary carcinoma: the CMF program. **Recent Results Cancer Res**, n. 62, p. 134-42, 1977. ISSN 0080-0015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/341246>>.

RUDER, A. M. et al. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. Epidemiologic characteristics and survival differences. **Cancer**, v. 64, n. 1, p. 196-202, Jul 1 1989. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2731116>>.

SALVADORI, B. et al. Prognostic factors in operable breast cancer. **Tumori**, v. 69, n. 5, p. 477-84, Oct 31 1983. ISSN 0300-8916. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6649072>>.

SAPHNER, T.; TORMEY, D. C.; GRAY, R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. **J Clin Oncol**, v. 14, n. 10, p. 2738-46, Oct 1996. ISSN 0732-183X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874335>>.

SAVOLT, A. et al. [Optimal treatment of the axilla after positive sentinel lymph node biopsy in early invasive breast cancer. Early results of the OTOASOR trial]. **OrvHetil**, v. 154, n. 49, p. 1934-42, Dec 8 2013. ISSN 0030-6002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24292111>>.

SCORILAS, A. et al. Determination of c-myc amplification and overexpression in breast cancer patients: evaluation of its prognostic value against c-erbB-2, cathepsin-D and clinicopathological characteristics using univariate and multivariate analysis. **Br J Cancer**, v. 81, n. 8, p. 1385-91, Dec 1999. ISSN 0007-0920. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604737>>.

SESTAK, I. et al. Prediction of Late Distant Recurrence After 5 Years of Endocrine Treatment: A Combined Analysis of Patients From the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Randomized Trials Using the PAM50 Risk of Recurrence Score. **J Clin Oncol**, Oct 2014. ISSN 1527-7755. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25332252>>.

SINN, H. P.; HELMCHEN, B.; WITTEKIND, C. H. [TNM classification of breast cancer: changes and comments on the 7th edition]. **Pathologe**, v. 31, n. 5, p. 361-6, Sep 2010. ISSN 1432-1963. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20711589>>.

SLAMON, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. **Science**, v. 235, n. 4785, p. 177-82, Jan 9 1987. ISSN 0036-8075. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3798106>>.

SMITH, I. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. **Lancet**, v. 369, n. 9555, p. 29-36, Jan 6 2007. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17208639>>.

SMITH, I. E.; DOWSETT, M. Aromatase inhibitors in breast cancer. **N Engl J Med**, v. 348, n. 24, p. 2431-42, Jun 12 2003. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802030>>.

TAKEUCHI, H.; TSUJI, K.; UEO, H. Prediction of early and late recurrence in patients with breast carcinoma. **BreastCancer**, v. 12, n. 3, p. 161-5, 2005. ISSN 1340-6868. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110285>>.

TETU, B.; BRISSON, J. Prognostic significance of HER-2/neuoncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. **Cancer**, v. 73, n. 9, p. 2359-65, May 1 1994. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7909490>>.

THURLIMANN, B. et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. **N Engl J Med**, v. 353, n. 26, p. 2747-57, Dec 29 2005. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382061>>.

VALAGUSSA, P.; BONADONNA, G.; VERONESI, U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. **Cancer**, v. 41, n. 3, p. 1170-8, Mar 1978. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/638961>>.

VAN DE VIJVER, M. J. et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. **N Engl J Med**, v. 347, n. 25, p. 1999-2009, Dec 19 2002. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490681>>.

VERONESI, U. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. **N Engl J Med**, v. 347, n. 16, p. 1227-32, Oct 17 2002. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393819>>.

VIALE, G. Pathological work up of the primary tumor: getting the proper information out of it. **Breast**, v. 20 Suppl 3, p. S82-6, Oct 2011. ISSN 1532-3080. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015299>>.

VOLLENWEIDER-ZERARGUI, L. et al. The predictive value of estrogen and progesterone receptors' concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women. Clinical correlation on 547 patients. **Cancer**, v. 57, n. 6, p. 1171-80, Mar 15 1986. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3943040>>.

WOLFF, A. C. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists

clinical practice guideline update. **J ClinOncol**, v. 31, n. 31, p. 3997-4013, Nov 1 2013. ISSN 1527-7755. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101045>>.

ZHANG, Y. et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. **Clin Cancer Res**, v. 19, n. 15, p. 4196-205, Aug 2013a. ISSN 1078-0432. Disponível em: < >.

_____. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. **J ClinOncol**, v. 25, n. 1, p. 118-45, Jan 1 2007. ISSN 1527-7755. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159189>>.

9 APÊNDICES

9.1 Artigo

TÍTULO:

Avaliação de receptores hormonais em mulheres com recorrência tardia de câncer de mama: estudo de caso controle.

TÍTULO EM INGLÊS:

Assessment of hormone receptors in woman with late recurrence of breast cancer: case-control study.

Vanessa da Silva Rigo, Virginia Maria Cóser.

Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria.

Endereço para correspondência:

Vanessa da Silva Rigo

Hospital Universitário de Santa Maria –

Av. Roraima, prédio 22, Bairro Camobi, CEP: 95015-900, Santa Maria, Rio Grande do Sul – Brasil.

E-mail: vanessarigo@hotmail.com

Fone: +55 (55) 96448058, +55 (55) 32208542

A ser enviado a: Breast Cancer Research and Treatment.

(critério de escolha adotado através do aplicativo: *Journal Author Name Estimator – JANE*)

Resumo

Contexto: Importantes modificações se firmaram na últimas quatro décadas nas modalidades de tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes das pacientes com câncer de mama. Técnicas cirúrgicas, de radioterapia, novos quimioterápicos, hormonioterapia e o advento de terapias com alvo molecular têm tido impacto positivo na sobrevida das pacientes. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61%, alcançando 85% em países desenvolvidos. Cresce o número de sobreviventes acompanhadas em seguimento tardio, sendo observado um risco de recidiva de doença residual após décadas. Os fatores de risco e intervenções com impacto em recidiva precoce não são reprodutíveis para estratificação de risco de recorrência tardia tumoral (RTT). Neste contexto a análise de receptores hormonais (RH), especialmente receptores estrógenos (RE), tem relação descrita com a incidência de RTT do câncer de mama, porém cabe ainda determinar o impacto das novas práticas terapêuticas nesta relação.

Métodos: Analisados os dados de todas as pacientes com RTT após cinco anos do tratamento inicial, em acompanhamento por câncer de mama no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) entre os anos de 2000 e 2009. Vinte e um casos (com RTT) e 42 controles (sem RTT) foram analisados com dados referentes à histologia e biologia tumoral, às modalidades de tratamentos, e às características da RTT.

Resultados: Observou-se maior incidência de RTT relacionada a estágios avançados de câncer de mama (OR 10,0; IC95% 1,2-82,3; P=0,01), sem associação de risco entre RTT e o perfil de RH (P=0,61) ou superexpressão da oncoproteína HER-2 (P=0,48). Observou-se ainda que a redução de risco de recidiva precoce de câncer de mama obtida com tratamento adjuvante não se estendeu à prevenção da RTT.

Conclusão: Pacientes com câncer de mama apresentam risco de RTT independente do perfil de RH. As mulheres com RTT não estão contempladas na maioria dos estudos recentes envolvendo redução de risco tardio. É imperativo rotinas específicas, voltadas à prevenção de RTT.

Palavras-chave: câncer de mama, recorrência tumoral tardia, receptores hormonais, receptores estrogênicos, receptores progestágenos.

Introdução

O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada no mundo, sendo responsável por mais de um milhão e meio de casos ao ano. É o tipo de câncer que mais acomete mulheres em todo mundo, representando 25% de todas as neoplasias malignas diagnosticadas (INCA, 2014). O bom prognóstico associado aos estágios iniciais de câncer de mama, foi melhorado nos últimos 40 anos com a modificação das técnicas cirúrgicas, terapêuticas adjuvantes e neoadjuvantes, envolvendo quimioterapia e radioterapia (RT), e com o advento de terapias alvo a partir de técnicas de análise imunohistoquímica (IHQ), tornando crescente o número de pacientes submetidas a tratamento potencialmente curativo, somado a adoção de medidas de rastreamento populacional com um aumento de pacientes diagnosticadas em estágios precoces. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), 61% das pacientes com câncer de mama estarão vivas em cinco anos. Observa-se em pacientes de seguimento pós-tratamento de câncer de mama, que a maioria das recorrências para câncer de mama ocorrem dentro de três a cinco anos do tratamento inicial, com um pico inicial de cerca de doze a dezoito meses após a cirurgia (Broet *et al.*, 2006) (Demicheli *et al.*, 1999). Fatores relacionados à histologia e biologia tumoral, assim como a extensão ou estadiamento de doença que conferem um aumento no risco de recidiva precoce em até cinco anos são bem conhecidos. Contudo isso não se reproduz na recidiva tumoral tardia (RTT), após cinco anos do diagnóstico inicial (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005). O subconjunto com maior volume tumoral tem o maior risco de recorrência precoce e tardia, mas este impacto perde magnitude e significância após o período de cinco anos (Saphner, Tormey e Gray, 1996) (Van de Vijver *et al.*, 2002). Frente ao grande número de pacientes que se encontram neste cenário, com mais de cinco anos após seu diagnóstico inicial, e com a possibilidade de tratamento potencialmente curativo de câncer de mama, é crescente o interesse pela identificação de fatores que contribuam com o reconhecimento de subgrupos de mulheres com maior risco de RTT (Brewster *et al.*, 2008). Neste contexto, a análise de receptores hormonais (RH), em destaque receptores estrógenos (RE), e sua associação com a incidência de RTT do câncer de mama deve ser melhor explorada (Pichon *et al.*, 1996).

Pacientes e Métodos

Delineamento e participantes

Estudo de casos e controles. Foram selecionadas mulheres com neoplasia maligna de mama, sem RTT, em seguimento no ambulatório de Cancerologia do HUSM. Foram definidas como casos as pacientes com neoplasia de mama, com RTT após cinco anos da abordagem terapêutica inicial, comprovada por espécime anatomopatológico (biópsia), e/ou cintilografia óssea, e/ou imageamento de sítio metastático (radiografia, e/ou tomografia computadorizada, e/ou ultrassonografia). Foram definidas como controles as pacientes com diagnóstico de neoplasia de mama que não apresentaram RTT diagnosticada e com período de seguimento de pelo menos cinco anos do tratamento inicial. Através da revisão de prontuários das pacientes, foram analisadas as seguintes variáveis: idade, status de menopausa, tipo histológico e grau de diferenciação histológica da neoplasia, estadiamento inicial, status de receptor hormonal estrogênico, expressão de HER-2, exposição à radioterapia, uso e classes de quimioterápicos, terapia endócrina, extensão cirúrgica: com conservação mamária ou mastectomia.

Procedimentos

A seleção das participantes foi realizada a partir do banco de dados do Registro de pacientes oncológicos do HUSM, que deram entrada para abordagem terapêutica inicial a partir de janeiro de 2000 até abril de 2009. A entrada de pacientes foi consecutiva, e o emparelhamento foi realizado por estratos etários, com entrada de um caso para cada dois controles. A coleta de dados ocorreu a partir da revisão de prontuários. Foram avaliados e revisados os dados de 935 pacientes procedentes do ambulatório de Cancerologia do HUSM, através de revisão de prontuário médico, realizado no serviço de arquivo médico da instituição. Destas 935 revisões, 21 preencheram os critérios de seleção para casos, e consecutivamente foram incluídos 42 participantes que preencheram os critérios para controles. Os dados foram registrados em instrumento de pesquisa padronizado.

Análise estatística e cálculo de tamanho de amostra

Os dados foram digitados no programa Epiinfo® versão 7.1.0.6 (CDC, Atlanta, GA, EUA) em duplicata para excluir erros de digitação. As análises foram conduzidas utilizando o programa

Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versão 17.0, Chicago, IL, EUA), de propriedade da autora. As características foram descritas através de média \pm desvio padrão (DP) ou frequências absoluta e percentual, sendo aplicada análise de variância ou teste do qui-quadrado de Pearson, ou o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram apresentadas através de medidas de frequência (média e desvio padrão) e as categóricas através de proporção e intervalos de confiança. Para comparar a OR entre casos e controles foi analisado o risco de acordo com as variáveis em estudo (categóricas). As médias de idade foram comparadas utilizando análise de variância (ANOVA). As variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas pela comparação de médias utilizando *One-way ANOVA*, com teste de *Tukey* para análise *post-hoc*. As variáveis contínuas com distribuição não-normal foram analisadas pela comparação de medianas pelo teste de *Kruskal-Wallis*. As variáveis categóricas tiveram suas frequências comparadas usando o teste qui-quadrado (χ^2). Um valor de *P* menor que 0,05 foi definido como estatisticamente significativo.

Considerações éticas

O estudo foi realizado em conformidade com as normas internacionais de ética da Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição. Os participantes aceitaram participar e os responsáveis legais assinaram consentimento livre e esclarecido.

Resultados

A média de idade na amostra foi de 48,6 anos (31-73 anos) em casos, e 53,4 anos (32-79 anos) em controles, não sendo encontrada diferença entre os grupos ($P=0,13$). A análise do status hormonal nas participantes foi obtida a partir da definição de menopausa ao diagnóstico. Na ausência de dados em registros hospitalares, três pacientes (controles) tiveram a ocorrência de menopausa ao diagnóstico desconhecida e foram excluídas desta análise. Das pacientes analisadas, apresentavam-se em período de pré-menopausa 57,1% ($n=12$) dos casos e 53,8% ($n=21$) entre as controles. Não se observou diferença com significância estatística entre os grupos analisados ($P=0,51$). Todas as 63 pacientes foram incluídas na análise. Para avaliação, as pacientes foram categorizadas em tumores menores que dois centímetros e tumores maiores ou iguais a dois centímetros em sua maior extensão. Entre os casos 85,8 % das pacientes ($n=18$) apresentavam tumores maiores ou

iguais a dois centímetros, comparativamente aos controles que apresentaram 57,1% (n=24) das aferições tumorais iguais ou superiores a dois centímetros (OR 4,5; IC95% 1,1-17,6; P=0,02). Análise descritiva de tamanho tumoral confirma achados da análise estratificada, com relação entre aumento do tamanho tumoral e a presença de RTT. Ainda, foram analisados dados descritivos de tamanho tumoral disponíveis para 60 pacientes (40 controles e 20 casos), sendo excluídas três participantes desta análise que não contavam com descrição de tamanho tumoral em suas análises histopatológicas. No grupo das pacientes com presença de recidiva tardia, o tamanho tumoral médio foi de 3,47 cm, com valores entre dois e dez centímetros. No grupo controle a média de tamanho tumoral foi de 2,33 cm, aferições entre um e cinco centímetros. Sendo assim, analisando o tamanho tumoral, obteve-se diferença significativa entre os grupos, com tumores maiores se relacionando positivamente com a presença de RTT. A figura 1 ilustra a diferença das médias de tamanho tumoral nos dois grupos em estudo. A presença de metástase linfonodal no estadiamento inicial foi mais frequente entre os casos (76,6%) que entre os controles (51,2%), demonstrando uma tendência a maiores taxas de RTT entre as pacientes com metástases linfonodais. Não se obteve significância estatística para esta relação na presente amostra, por teste exato de Fisher's (OR 3,0; IC95% 0,94-9,88; P= 0,051). A mesma tendência foi verificada na análise do número de linfonodos acometidos, com os casos apresentando média de 3,9 linfonodos acometidos versus média de 1,8 linfonodos acometidos nos controles. A análise comparativa de médias por ANOVA não demonstrou significância neste achado (P=0,55). A figura 2 ilustra a relação de número de linfonodos comprometidos nos dois grupos em estudo. A avaliação do estágio da doença pela classificação da AJCC permite avaliação conjunta de dados de tamanho tumoral e acometimento linfonodal pela neoplasia. Para fins de padronização de estadiamento as pacientes foram reclassificadas na fase de coleta de dados adotando a revisão do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de 2010 para classificação TNM (Edge e Compton, 2010). A tabela 1 demonstra a distribuição da amostra conforme este estadiamento. As pacientes foram então reagrupadas para avaliação do impacto do estadiamento TNM na RTT. A categorização foi distribuída em dois grupos, o primeiro de baixo risco, contemplando as pacientes com câncer de mama estádios IA e IB, e o segundo grupo de risco intermediário ou alto, referente às pacientes com estádios IIA, IIB, IIIA e IIIB - consideradas como doença localmente avançada. A análise desta estratificação de risco e a definição de doença localmente avançada também são utilizadas na decisão de

tratamento neoadjuvante, sendo de grande relevância clínica para prognóstico e tratamento (Newman, 2009). Analisados os grupos, as pacientes com risco intermediário ou alto, com estadiamento inicial superior a IIA pelo TNM, representaram 95,2% (n=20) dos casos e apenas 66,7% (n=28) dos controles, diferença com significância estatística demonstrada por Teste Exato de Fisher (OR 10,0; IC95% 1,2-82,3; P=0,01). A tabela 2 demonstra a distribuição conforme esta categorização. Na amostra em estudo, foi analisada a frequência de ocorrência de RTT conforme os tipos histológicos: carcinoma ductal invasivo (CDI) e carcinoma lobular invasivo (CLI). Três participantes (controles) foram excluídas da avaliação, por se tratarem de outros tipos histológicos infrequentes. Os CLI foram menos prevalentes que os CDI representando 19% (n=4) da amostra entre os casos, e 5,1% (n=2) entre os controles. Não se observou significância na comparação entre os grupos (P=0,11). A análise estratificada do tamanho tumoral pelo tipo histológico demonstrou maior média de tamanho para as pacientes com CLI (4,4 cm) quando comparadas com as pacientes com CDI (2,62 cm). Logo, a tendência a maiores taxas de recidivas associadas ao CLI, pode, em parte, ser atribuída a maior média de tamanho tumoral (P=0,01). A análise do grau histológico dos tumores foi realizada com categorização dicotômica em tumores de grau 1 e grau 2 de Nottingham (de maior diferenciação celular), versus tumores grau 3 de Nottingham (indiferenciados). Tumores grau 3 representaram 15,8% dos casos, e 10,8% dos controles (P=0,44). As participantes foram analisadas quanto à expressão da proteína HER-2 por técnica IHQ. A tabela 3 demonstra a distribuição das 61 participantes incluídas, com análise de expressão de 42 controles e 19 casos. A análise após categorização, definindo a superexpressão quando a quantificação de HER-2 for três cruces por IHQ, ou duas cruces com FISH positivo. As pacientes com superexpressão de HER-2 representaram 11,9% (n=5) dos controles e 15,8% (n=3) dos casos (P=0,48) (Wolff *et al.*, 2007). A expressão de receptores estrógenos foi positiva em 92,9% (n=39) dos controles versus 95% (n=19) dos casos (P=0,61). A expressão de receptores de progesterona era conhecida em 62 participantes, com prevalência de 78,6% (n=33) dos controles e 90% (n=18) dos casos (P=0,23). A mastectomia radical foi o procedimento adotado com maior frequência: 81% (n=34) dos controles versus 76,2% (n=16) dos casos; considerando a totalidade da amostra apenas 20,6% foram submetidas à cirurgia conservadora de mama (P= 0,45). Apenas duas participantes (controles), foram submetidas à pesquisa de linfonodo sentinela. Da amostra total, 96,8% (n=60) participantes tiveram investigação axilar por meio de esvaziamento

linfonodal. No que diz respeito ao tratamento radioterápico adjuvante, esta modalidade foi adotada em 68,3% (n=28) dos controles e 61,9% (n=13) dos casos. Uma participante (controle) foi excluída desta análise por ausência de referência ou registro em prontuário médico. Todas as pacientes com receptores hormonais positivos (n=60) receberam terapia endócrina, exclusivamente com uso de tamoxifeno. Uma paciente do grupo dos casos, sem documentação do exame para avaliação da expressão tumoral de receptores de estrogênio ou de progesterona, recebeu tamoxifeno. Não houve uso de IA em adjuvância na amostra. Entre as participantes com RTT, 21,1% (n=4), receberam quimioterapia neoadjuvante, modalidade não observada entre os controles. Apesar da diferença estatística encontrada na comparação entre os grupos (P=0,02), o uso de quimioterapia pré-operatória, ou neoadjuvante, é indicado apenas em pacientes com maior volume tumoral, limitando a interpretação do resultado, uma vez que na amostra o maior volume tumoral ou maior estadiamento, teve de forma independente relação positiva com a ocorrência de RTT. Quarenta e nove participantes receberam quimioterapia adjuvante (30 controles e 19 casos). Analisadas, 64,3% (n=19) dos controles e 75% (n=15) dos casos receberam antraciclinas (P=0,29); 16,7% (n=5) dos controles e 10% (n=2) dos casos receberam taxanos no regime quimioterápico adjuvante (P=0,39). Entre todas as participantes, 13,3% (n=8) delas tinham potencial indicação ao uso de tratamento adjuvante com Trastuzumabe, sendo que sete delas com hiperexpressão comprovada por IHQ (três cruces) e uma por FISH positivo. As participantes com quantificação de duas cruces por IHQ deveriam ser submetidas à análise adicional por FISH para decisão. A recomendação definitiva de Trastuzumabe na terapia adjuvante deu-se no ano de 2005. Dessa forma, parte da amostra, com diagnóstico entre os anos de 2000 e 2005, não foi contemplada nesta situação. Apenas duas participantes, ambas no grupo de controles, receberam Trastuzumabe. Para a análise do padrão de RTT foram avaliadas apenas as participantes do grupo de casos. Destas, 19% (n=4) apresentaram recorrência locorregional da neoplasia enquanto que 81% (n=17) apresentaram recidiva sistêmica. Entre as participantes com recidiva sistêmica foram definido dois padrões de doença metastática; com implantes tumorais secundários ósseos exclusivamente (n=4), e as mulheres com acometimento visceral pela neoplasia ao diagnóstico da RTT (n=13).

Discussão

No presente estudo, buscou-se definir características clínicas, anatomopatológicas, de expressão tumoral e de tratamento empregado, que permitiriam selecionar as mulheres com câncer de mama, que após conclusão de terapias cirúrgicas e adjuvantes persistem com risco residual de recidiva tumoral significativo. Conforme descrito, cerca de dois terços dos participantes têm um insignificante risco de recorrência do tumor após dez anos, podendo ser consideradas curadas (ou sobreviventes em longo prazo), mas é conhecida a deficiência na detecção deste subgrupo (Broet *et al.*, 2006). A identificação do subgrupo de pacientes de câncer de mama com risco de RTT tem grande impacto em âmbito individual, com a adoção de estratégias de tratamento e acompanhamento, mas também em nível de saúde coletiva, dada crescente população de pacientes em seguimento tardio de câncer de mama. Na presente análise, o dado de maior distinção entre os grupos foi o tamanho tumoral. Os casos apresentaram 1,14 cm a mais na aferição média em relação aos controles, e com a totalidade das pacientes com RTT apresentando tumores maiores ou iguais a dois centímetros, fato não observado nos controles, ratificando o tamanho tumoral como relevante preditor de risco para RTT. As diferenças entre os grupos na incidência de linfonodos comprometidos e número de linfonodos apesar de não ter obtido significância está descrito na literatura (Brewster *et al.*, 2008). Quando esta informação é analisada em conjunto com dados de tamanho tumoral, na aplicação da classificação de estadiamento tumoral TNM, é atingida maior relevância que em sua análise por estratos (para tamanho tumoral $P=0,02$; para presença de envolvimento linfonodal $P=0,051$; e para análise de risco baseada no TNM $P=0,01$). Os achados concordam com os dados de literatura que definem que, apesar da atenuação do efeito prognóstico, o estadiamento tumoral ao longo dos anos (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005) persiste como importante preditor de risco de RTT (Brewster *et al.*, 2008). Avaliados os tipos histológicos de câncer de mama mais prevalentes não se observou diferença relevante, mas se destaca a observação de maior média de tamanho tumoral entre as participantes com carcinoma lobular invasivo. Para as análises de grau histológico tumoral igualmente não se obteve diferença estatística. Para os dados de invasão linfovascular e perineural, foram grandes as perdas na amostra, relacionadas à ausência de padronização de laudos anatomo-patológicos, com 23,8% de perdas entre os casos e 44,4% entre os controles. Quando consideradas todas as medidas terapêuticas empregadas na

adjuvância, como padrão de cirurgia e dissecação linfonodal, uso de quimioterápico definido por classes, o emprego de RT e o uso de terapia endócrina, em nenhuma das análises se obteve significativa distinção entre os grupos analisados, reforçando e atualizando os achados de séries prévias de que outros fatores prognósticos não obtiveram impacto nas taxas de RTT, e não tem valor definido para temporização de recorrência (Broet *et al.*, 2006), (Takeuchi, Tsuji e Ueo, 2005). Esses achados reforçam a hipótese de que as atuais práticas de tratamento adjuvante perdem seu impacto ao longo do tempo, e que a prevenção da RTT, após primeiros cinco anos de seguimento, exige medidas diferenciadas. Em divergência aos dados de estudos prévios (Broet *et al.*, 2006), o status dos RH não demonstrou associação com RTT. A expressão de RE foi encontrada em 92,9% dos controles versus 95% dos casos ($P=0,61$), e a expressão de RP em 78,6% dos controles e 90% dos casos ($P=0,23$). Contudo, existe amparo na literatura para este achado. Conformes autores, o valor preditivo da condição do RE no tumor primário decresce aproximadamente 20% ao ano (Pichon *et al.*, 1996). Bernoux demonstrou que a significância estatística desaparece aos dez anos de seguimento (Bernoux *et al.*, 1998). O presente estudo reforça os achados de que o prognóstico conferido pelos valores positivos do RE, não é passível de sustentação em longo prazo. Este trabalho pouco acrescentou, em relação a estudos prévios, a análise da expressão de HER-2 em amostras tumorais. As pacientes com superexpressão de HER-2 representaram 11,9% dos controles e 15,8% dos casos ($P=0,48$). Demonstrou-se que, de forma independente a terapêutica específica, a superexpressão da proteína HER-2 não teve relação com a ocorrência de RTT. Porém o estudo teve uma amostra limitada de participantes para a adequada análise desta variável, uma vez que apenas duas participantes receberam Trastuzumabe. Outra observação relevante é que, entre os casos de RTT, mais de 80% da amostra foi representada por doença sistêmica, com implantes secundários viscerais em 61,9% destas mulheres. Dessa maneira, evidencia-se um pior prognóstico e reforça a necessidade de intervenções nesta população a fim de prevenir este desfecho. O atual estudo apresentou limitações a este tipo de análise retrospectiva. Não houve padronização de laboratórios e examinadores na interpretação de dados anatomopatológicos e de IHQ, diferença que deve ter pouco impacto em função dos esforços de sociedades e grupos de patologia em fornecer padrões à interpretação de exames (Wolff *et al.*, 2013). Perdas amostrais nas análises, referentes à ausência das informações ou dados desconhecidos, foram impactantes nas avaliações de algumas variáveis. A seleção de pacientes para o

estudo demonstrou ainda, que ausência de um sistema unificado de informações médicas, como observado em outros países, ao exemplo do *National Cancer Data Base* da Sociedade Americana do Câncer e Colégio Americano de Cirurgiões, leva a perda de importantes informações em âmbito individual e principalmente para informações epidemiológicas. Fica evidente ainda que nos moldes atuais do tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, no qual toda a amostra está contemplada, as novas práticas de comprovado benefício demoram a ser ofertadas às pacientes. Por exemplo, a terapia adjuvante com Trastuzumabe para pacientes com câncer de mama HER-2 com superexpressão teve padronização no SUS no ano de 2013, com estudos datados em 2005 e 2006. Também, não se observou uso de inibidores de aromatase em adjuvância na amostra. Na presente amostra, pode-se demonstrar que o estadiamento no moldes do TNM padronizado pela AJCC, que permite agrupar dados de tamanho tumoral e comprometimento linfonodal, foi o dado de maior relevância na identificação de pacientes que apresentaram RTT. Pode-se reproduzir os padrões de baixo risco versus moderado ou alto risco, usados para recorrência precoce e seleção de tratamento adjuvante, para avaliação de risco RTT. A relevância do estudo de RTT em câncer de mama vem recebendo mais atenção da comunidade científica, com o recente desenvolvimento de novas estratégias e escores, baseados em fatores clínicos, em biomarcadores e em expressão gênica, para estratificação de risco residual pós cinco anos. No entanto, estes estudos são em geral excludentes, abrangendo apenas as pacientes com receptores hormonais presentes (Zhang *et al.*, 2013) (Sestak *et al.*, 2014).

Conclusão

Apesar da estimada relação entre RTT e presença de positividade para receptores hormonais nos tumores da mama, RE e RP, não se confirmou associação de risco nesta amostra de estudo retrospectivo. Ambos os grupos, casos e controles, apresentavam riscos similares para o desfecho (RTT). A uniformidade de idade e de menopausa entre casos e controles, permitiu demonstrar consistência da amostra, e ainda demonstrou que estes dados sociodemográficos não tiveram impacto no risco de RTT. Como descrito, dois terços da população de câncer de mama, submetidas a tratamento potencialmente curativo, têm, com a atual rotina de tratamento cirúrgico e adjuvante ou neoadjuvante, risco desprezível de recorrência após cinco anos. Assim, estender terapia endócrina para as pacientes com receptores hormonais ou manter seguimento de forma indiscriminada nestas pacientes

decorreria em um ônus financeiro não justificável em saúde pública e principalmente exposição de pacientes a terapêuticas desnecessárias, além do impacto psicológico. A análise das participantes permitiu distinguir grupos de risco, baseados no tamanho tumoral e na presença de metástases linfonodais. As mulheres com estadiamento IA e IB (estadiamento da AJCC) apresentaram baixo risco de RTT, diferente das participantes de estadiamento igual ou superior a IIA, definidas como um grupo de risco moderado ou alto, e com maior risco de RTT. A busca por parâmetros que permitam precisar as pacientes com maior risco de RTT permanece incógnita, mas a adoção de padrões de estratificação de risco para RTT permitirá individualizar práticas terapêuticas adicionais.

Agradecimentos

Os autores são gratos aos médicos, funcionários e pacientes do Serviço de Cancerologia do Hospital Universitário de Santa Maria.

Conflito de interesses

Declaramos não haver conflitos de interesses.

Referências

- BERNOUX, A. et al. Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive primary breast cancer: pathological characteristics and clinical outcome. Institut Curie Breast Cancer Study Group. **Breast Cancer Res Treat**, v. 49, n. 3, p. 219-25, Jun 1998. ISSN 0167-6806. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9776505>>.
- BREWSTER, A. M. et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. **J Natl Cancer Inst**, v. 100, n. 16, p. 1179-83, Aug 20 2008. ISSN 1460-2105. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695137>>.
- BROET, P. et al. Identifying gene expression changes in breast cancer that distinguish early and late relapse among uncured patients. **Bioinformatics**, v. 22, n. 12, p. 1477-85, Jun 15 2006. ISSN 1367-4803. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16551658>>.
- Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. **J Clin Oncol**, v. 14, n. 10, p. 2843-77, Oct 1996. ISSN 0732-183X . Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874347>>.
- DEMICHELI, R. et al. Comparative analysis of breast cancer recurrence risk for patients receiving or not receiving adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF). Data supporting the occurrence of 'cures'. **Breast Cancer Res Treat**, v. 53, n. 3, p. 209-15, Feb 1999. ISSN 0167-6806. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10369067>>.
- EDGE, S. B.; COMPTON, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. **Ann Surg Oncol**, v. 17, n. 6, p. 1471-4, Jun 2010. ISSN 1534-4681. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180029>>.
- EDGE SB, et al. **AJCC cancer staging manual**. 7ed. New York, NY: Springer. 2010.
- Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet**, v. 365, n. 9472, p. 1687-717, May 14-20 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>>.
- NEWMAN, L. A. Epidemiology of locally advanced breast cancer. **Semin Radiat Oncol**, v. 19, n. 4, p. 195-203, Oct 2009. ISSN 1532-9461 . Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732683>>.
- PICHON, M. F. et al. Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. **Br J Cancer**, v. 73, n. 12, p. 1545-51, Jun 1996. ISSN 0007-0920. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8664127>>.
- _____. Prognostic value of progesterone receptor after long-term follow-up in primary breast cancer. **Eur J Cancer**, v. 28A, n. 10, p. 1676-80, 1992. ISSN 0959-8049. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1389484>>.

SAPHNER, T.; TORMEY, D. C.; GRAY, R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. **J Clin Oncol**, v. 14, n. 10, p. 2738-46, Oct 1996. ISSN 0732-183X . Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874335>>.

SESTAK, I. et al. Prediction of Late Distant Recurrence After 5 Years of Endocrine Treatment: A Combined Analysis of Patients From the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Randomized Trials Using the PAM50 Risk of Recurrence Score. **J Clin Oncol**, Oct 2014. ISSN 1527-7755. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25332252>> .

TAKEUCHI, H.; TSUJI, K.; UEO, H. Prediction of early and late recurrence in patients with breast carcinoma. **Breast Cancer**, v. 12, n. 3, p. 161-5, 2005. ISSN 1340-6868. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110285>>.

THURLIMANN, B. et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. **N Engl J Med**, v. 353, n. 26, p. 2747-57, Dec 29 2005. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382061>>.

VAN DE VIJVER, M. J. et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. **N Engl J Med**, v. 347, n. 25, p. 1999-2009, Dec 19 2002. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490681>>.

WOLFF, A. C. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 31, p. 3997-4013, Nov 1 2013. ISSN 1527-7755. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101045>>.

ZHANG, Y. et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. **Clin Cancer Res**, v. 19, n. 15, p. 4196-205, Aug 2013a. ISSN 1078-0432. Disponível em: < >.

_____. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. **J Clin Oncol**, v. 25, n. 1, p. 118-45, Jan 1 2007. ISSN 1527-7755. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159189>>.

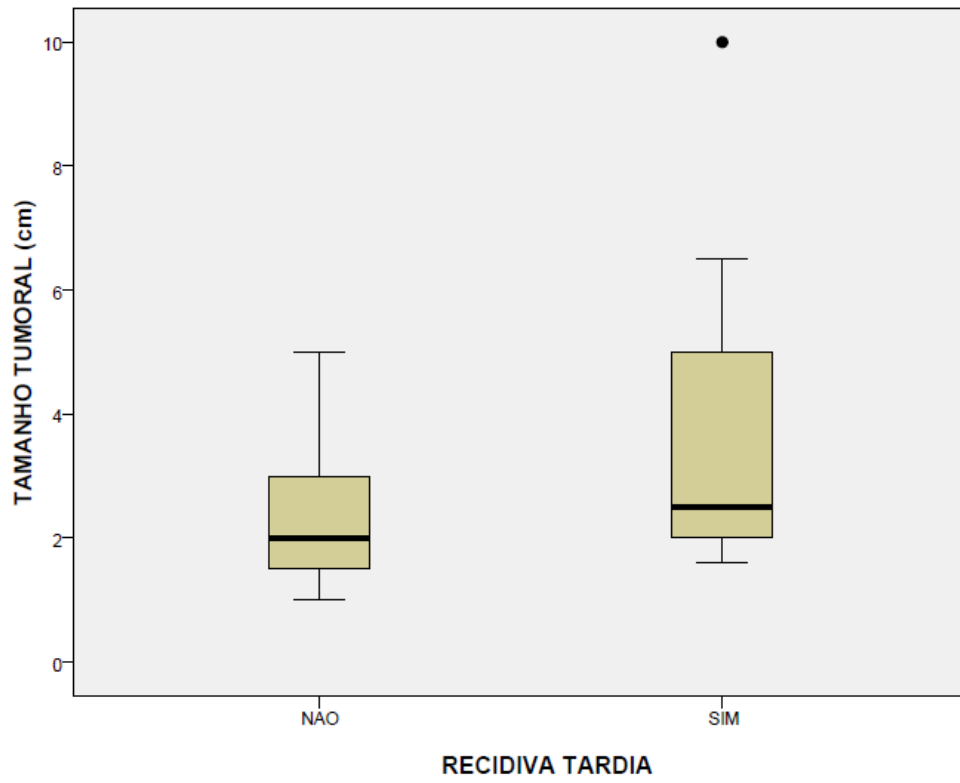


Figura 2- Relação entre o tamanho tumoral e RTT, comparando as médias entre casos e controles.

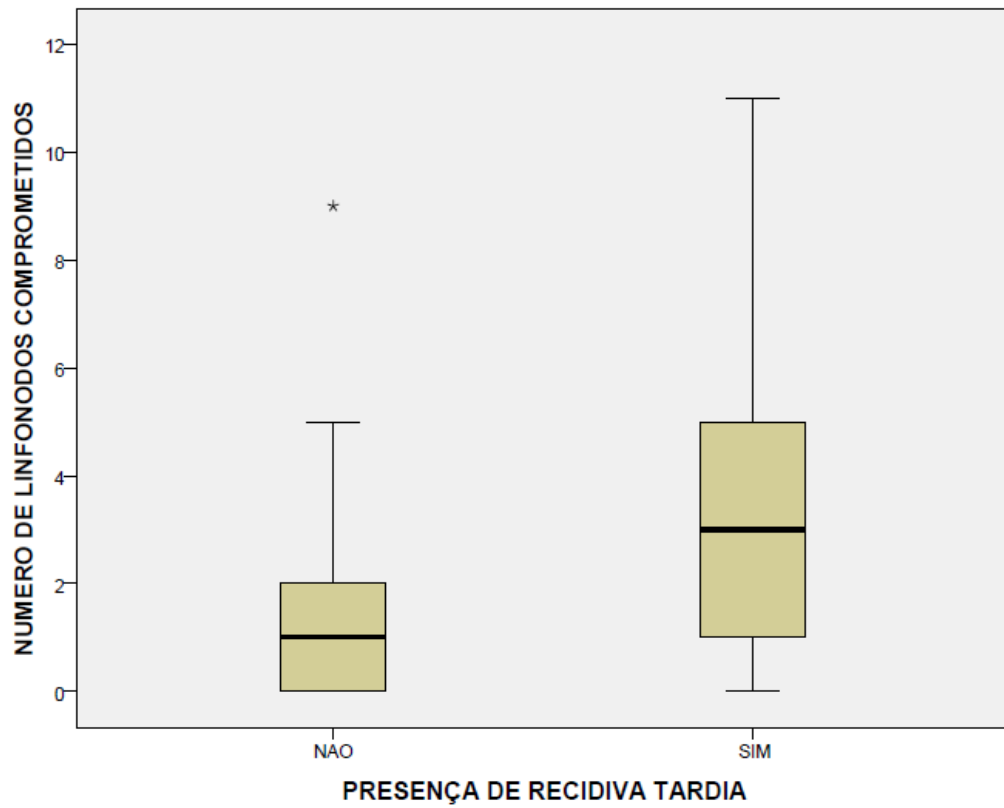


Figura 2- Relação entre o número de linfonodos comprometidos e RTT, comparando a média entre os casos e controles.

Tabela 4 - Distribuição demonstrativa dos casos e controles, segundo estadiamento TNM

	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
Controles	13 (31%)	1 (2,4%)	10 (23,8%)	13 (31%)	3 (7,1%)	2 (4,8%)
Casos	1 (4,8%)	0 (0%)	7 (33,3%)	5 (23,8%)	5 (23,8%)	3 (14,3%)

Tabela 5 - Incidência de recorrência tumoral tardia, segundo estadiamento de risco baseado no TNM.

Risco		Baixo	Intermediário ou alto	Total
Recidiva tardia tumoral	Não	14 (33,3%)	28 (66,7%)	42
	Sim	1 (4,8%)	20 (95,2%)	21
Total		15 (23,8%)	48 (76,2%)	63

Tabela 6 – Incidência de recorrência tumoral tardia (RTT), segundo o status para expressão de HER-2

	HER-2 ausente	HER-2 +	HER-2 ++	HER-2 +++	FISH +
RTT ausente (n=42)	34 81,0%	0 0%	3 7,1%	5 11,9%	0 0%
RTT presente (n=19)	14 73,7%	0 0%	2 10,5%	2 10,5%	1 5,3%

9.2 Instrumento para coleta de dados



Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Mestrado Profissional



Avaliação de receptores hormonais em mulheres com recorrência tardia de câncer de mama: Estudo de Caso Controle

Data da revisão |_|_|/|_|_|/1_|_|

FICHA: _____

SAME |_|_|_|_|_|_|_|_|

Iniciais da Participante |_|_|_|

REVISÃO DE PRONTUÁRIO

Data de nascimento: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|

Data do diagnóstico inicial: (biópsia) |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|

Data da abordagem terapêutica inicial: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|

Menopausa no diagnóstico: pré menopausa pós-menopausa Não informado

ESTADIAMENTO TUMORAL: (anatomopatológico)

Tamanho tumoral: (descrever: ___ cm) < 2 cm ≥ 2 cm Não informado

Tipo histológico: Carc. ductal invasivo Carc. lobular invasivo Outros tipos

Grau tumoral (Nottingham): 1 2 3 Não informado

Metástase linfonodal: Sim Não Não informado

Número de linfonodos comprometidos: _____ Não se aplica Não informado

Envolvimento linfovascular presente: Sim Não Não informado

Envolvimento perineural: Sim Não Não informado

Estadiamento clínico inicial: I II III A B C Não informado

Receptor estrogênico presente: Sim Não Não informado

Receptor progesterógeno presente: Sim Não Não informado

Intensidade HER-2 : + ++ +++ fish ausente Não informado

TERAPÊUTICA CIRÚRGICA:

Data do tratamento cirúrgico: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Tratamento cirúrgico realizado: mastectomia conservação mamária não informado

Abordagem linfonodal: esvaz. axilar linf. sentinela não realizado não informado

OUTRAS TERAPÊUTICAS:

Quimioterapia: Adjuvante Neoadjuvante Não realizada

Data de início de quimioterapia: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Uso de antraciclina: Sim Não Não se aplica

Uso de taxanos: Sim Não Não se aplica

Uso de transtuzumabe: Sim Não Não se aplica

Tratamento radioterápico: Sim Não Não informado

Fez uso de hormonioterapia: Sim Não Não informado

Tempo de hormonioterapia: < 5 a ≥ 5 a Não se aplica Não informado

Tipo de hormonioterapia: Tamoxifeno IA Não se aplica Não informado

DADOS DE RECIDIVA:

Presença de recidiva tardia: sim não

Data de recidiva: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Tipo de recidiva: locorregional sistêmica Não se aplica Não informado

Recidiva sistêmica: óssea visceral Não se aplica Não informado

Nome do responsável pelo preenchimento _____

Assinatura e Carimbo: _____

9.3 Termo de confidencialidade

Avaliação de receptores hormonais em mulheres com recorrência tardia de câncer de mama: Estudo de Caso-Controlé.

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Título do projeto: Avaliação de receptores hormonais em mulheres com recorrência tardia de câncer de mama: Estudo de Caso-Controlé.

Pesquisador responsável: Vanessa da Silva Rigo

Instituição: Hospital Universitário de Santa Maria / ambulatório de Cancerologia.

Telefones para contato: 55-96448058 ou 55-32208542

Local da coleta de dados: Serviço de Análise de Prontuários e Codificação (SAME)

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão revisados em prontuário médico no Hospital Universitário de Santa Maria. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima, analisados e apresentados de forma agregada, e serão mantidas no Serviço de Hematologia-oncologia do HUSM, em arquivo protegido por sistema de fechadura, por um período de cinco anos, sob a responsabilidade das Médicas Pesquisadoras Virginia Maria Coser e Vanessa da Silva Rigo. Após este período, os dados serão destruídos. Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em/12/2012, com o número do CAAE11257312.7.0000.5346.

Santa Maria, 13 de dezembro de 2012.

.....
Assinatura do pesquisador responsável