

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

Sabrina Ribas Freitas

**ANÁLISE DOS PRINCIPAIS FATORES RELACIONADOS À
EVOLUÇÃO E À RESPOSTA TERAPÊUTICA NO CÂNCER DE MAMA
CORRELACIONADOS AOS DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES
DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA**

Santa Maria, RS
2016

Sabrina Ribas Freitas

**ANÁLISE DOS PRINCIPAIS FATORES RELACIONADOS À EVOLUÇÃO E À
RESPOSTA TERAPÊUTICA NO CÂNCER DE MAMA CORRELACIONADOS AOS
DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
REFERÊNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Promoção da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientador: Prof. Dr. Edson Nunes de Moraes

Santa Maria, RS
2016

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RIBAS FREITAS, Sabrina
ANÁLISE DOS PRINCIPAIS FATORES RELACIONADOS À EVOLUÇÃO
E À RESPOSTA TERAPÊUTICA NO CÂNCER DE MAMA
CORRELACIONADOS AOS DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES DE
UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA / Sabrina RIBAS
FREITAS.- 2016.
34 p.; 30 cm

Orientador: Edson Nunes de Moraes
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2016

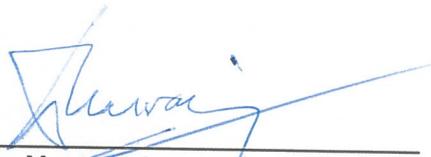
1. Câncer de mama 2. Fatores prognósticos 3. Fatores
preditivos 4. Subtipos moleculares I. Nunes de Moraes,
Edson II. Título.

Sabrina Ribas Freitas

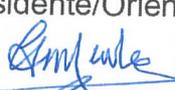
**ANÁLISE DOS PRINCIPAIS FATORES RELACIONADOS À EVOLUÇÃO E À
RESPOSTA TERAPÊUTICA NO CÂNCER DE MAMA CORRELACIONADOS AOS
DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
REFERÊNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Promoção da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

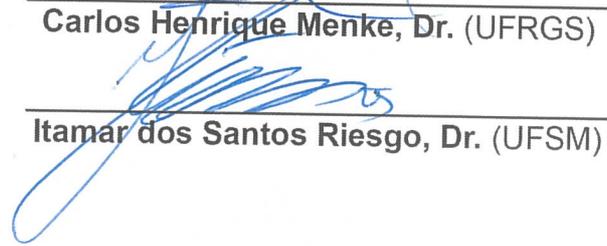
Aprovada em 25 de julho de 2016:



Edson Nunes de Moraes, Dr.
(Presidente/Orientador)



Carlos Henrique Menke, Dr. (UFRGS)



Itamar dos Santos Riesgo, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS
2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização e conclusão deste trabalho e, de uma maneira especial, agradeço:

- ao meu orientador Prof Dr. Edson Nunes de Moraes pela oportunidade concedida ao Programa de Mestrado Multiprofissional, pelo belo exemplo de motivação, competência e conhecimento em trabalhos científicos, a minha mais sincera gratidão;
- ao Prof Dr. Paulo Afonso Beltrame pela confiança e pela motivação em relação ao trabalho realizado;
- à minha família, que sempre esteve ao meu lado, pelo carinho, compreensão, cuidado e palavras de incentivo em momentos difíceis.

Enfim agradeço a todos que contribuíram para que este longo caminho fosse percorrido, tornando-me um ser humano melhor.

No fim das contas, diz Vogelstein, o sequenciamento do genoma do câncer confirma cem anos de observações clínicas. O câncer de cada paciente é exclusivo, porque todo genoma de câncer é exclusivo. Heterogeneidade fisiológica é heterogeneidade genética. Células normais são identicamente normais; células malignas se tornam malignas cada uma à sua maneira.

Mukherjee (2012)

RESUMO

ANÁLISE DOS PRINCIPAIS FATORES RELACIONADOS À EVOLUÇÃO E À RESPOSTA TERAPÊUTICA NO CÂNCER DE MAMA CORRELACIONADOS AOS DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA

AUTORA: Sabrina Ribas Freitas

ORIENTADOR: Edson Nunes de Moraes

O presente estudo teve como objetivo descrever os fatores prognósticos e preditivos do câncer mama e a correlação destes com os desfechos clínicos observados, em pacientes tratadas cirurgicamente, no Hospital Universitário de Santa Maria, no período de 1999 a 2009. O estudo foi retrospectivo, observacional, transversal e analítico. Os dados foram obtidos por meio da revisão dos prontuários das pacientes junto ao setor de Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME). Foram incluídas na amostra pacientes com diagnóstico de patologia maligna da mama, do sexo feminino, sem metástases à distância no momento do diagnóstico e tratadas cirurgicamente no HUSM. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de carcinoma *in situ* da mama, pacientes do sexo masculino, pacientes com metástases no momento da cirurgia, pacientes com outro câncer concomitante, pacientes com tratamento cirúrgico antes de 1999, pacientes com menos de 60 meses de seguimento, pacientes transferidos após o tratamento e pacientes com diagnóstico de tumor *phyllodes* maligno. No período, identificaram-se 411 casos, sendo 136 deles excluídos. No total, 275 casos foram incluídos no estudo, sendo que a classificação em subtipos moleculares foi possível em 185 casos. Os resultados encontrados foram: média de idade ao diagnóstico de 53,13 anos; média de tamanho tumoral na avaliação da patologia de 2,91 cm; 86,18% do tipo carcinoma ductal invasivo; 57,45% grau histológico 2; 60 casos de tumores luminiais puros e 196 pacientes nos estádios I e II (estadiamento patológico); 205 pacientes apresentavam-se com doença sem atividade; foram relatados 45 óbitos, sendo que em 33 deles a causa foi o câncer de mama. Não foi possível a comparação da maioria das variáveis entre os grupos. Foi observada diferença entre os grupos no grau histológico e no KI-67. Sugere-se a elaboração de estudo prospectivo, com protocolo próprio, para adequada descrição destes fatores, o que permitirá analisá-los e compará-los entre os subgrupos de pacientes. O esforço para o conhecimento do perfil e da evolução da neoplasia maligna da mama pode auxiliar na individualização do tratamento, ajustando-o para cada caso.

Palavras-chave: Câncer. Mama. Fator prognóstico. Fator preditivo. Heterogeneidade.

ABSTRACT

ANALYSIS OF THE MAIN FACTORS RELATED TO THE DEVELOPMENT AND THERAPEUTIC RESPONSE IN CANCER MAMA CORRELATED TO CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS OF A HOSPITAL REFERENCE UNIVERSITY

AUTHOR: Sabrina Ribas Freitas
SUPERVISOR: Edson Nunes de Morais

This study aimed to describe the prognostic and predictive factors of breast cancer and the correlation between them with the clinical outcomes observed in patients surgically treated at the University Hospital of Santa Maria, from 1999 to 2009. The study was retrospective, observational, transversal and analytical. The data was obtained by reviewing the medical records of patients with the Medical Records and Statistics Service sector (SAME). Female patients with malignant pathology of the breast, without distant metastases at diagnosis, and treated surgically in HUSM were included in the sample. Patients with a diagnosis of carcinoma in situ of the breast, male patients, patients with metastases at the time of surgery, patients with other concomitant cancer, patients who had surgical treatment before 1999, patients less than 60 months of follow-up, patients transferred after treatment and patients diagnosed with malignant phyllodes tumor. In the period, 411 cases were identified, 136 of them being excluded. In total, 275 cases were included in the study, and the classification of molecular subtypes was performed in 185 cases. The results were: mean age at diagnosis of 53.13 years; average tumor size in pathology assessment of 2.91 cm; 86.18% type invasive ductal carcinoma; 57.45% histologic grade 2; 60 cases of pure luminal tumors and 196 patients in stages I and II (pathological staging); 205 patients presented with disease without activity; It was reported 45 deaths, and in 33 of them the cause was breast cancer. It was not possible to compare the most variables between the groups. Difference was observed between the groups in histological grade and KI-67. The development of a prospective study is suggested, with its own protocol, for proper description of these factors, which will analyze them and compare them among subgroups of patients. The effort to acknowledge the profile and development of malignant neoplasm of the breast can help individualize treatment, adjusting it for each case.

Keywords: Cancer. Breast. Prognostic factor. Predictive factor. Heterogeneity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRCA 1	Gene do Câncer de Mama 1
BRCA 2	Gene do Câncer de Mama 2
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CM	Centímetro
HER2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
IPN	Índice Prognóstico de Nottingham
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona
RS	Rio Grande do Sul
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SPSS	Sistema de Análise Estatística (<i>statistical analysis sistem</i>)
UFSC	Universidade Federal de Santa Maria
TP 53	Do inglês <i>protein 53</i> , refere-se à proteína P53 do tumor
DNA	Ácido desoxirribonucléico
Ki 67	Marcador de proliferação celular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
1.1 DELIMITAÇÃO DO TEMA E PROBLEMÁTICA.....	09
1.2 OBJETIVOS.....	09
1.3 JUSTIFICATIVA.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
3 METODOLOGIA	14
4 RESULTADOS	17
5 DISCUSSÃO	21
6 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28
ANEXO A	32
ANEXO B	33
ANEXO C	34

1 INTRODUÇÃO

1.1 DELIMITAÇÃO DO TEMA E PROBLEMÁTICA

O câncer de mama é o mais temido câncer entre as mulheres¹. É o câncer mais incidente no sexo feminino, representando 23% do total de casos de câncer do mundo, e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres².

No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões, exceto a Região Norte – onde o câncer de colo do útero ocupa a primeira posição. Para o ano de 2011, estimou-se uma taxa de incidência para o Brasil de 49 casos para 100 mil mulheres².

O câncer de mama é uma doença complexa, de alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica. Tumores mamários com histologia e clínica semelhantes podem apresentar diferentes prognósticos e diferentes respostas terapêuticas³. Enquanto algumas pacientes desfrutam de uma sobrevida livre de doença por muitos anos após o diagnóstico, há pacientes que sofrem com uma doença rapidamente progressiva com desfecho fatal¹.

O entendimento da diversidade de evolução do câncer de mama é fundamental para o planejamento de uma abordagem terapêutica adequada para cada caso. Os fatores prognósticos da doença são características mensuráveis por ocasião do diagnóstico ou tratamento que influenciam no curso das pacientes, em termos de intervalo livre de doença e sobrevida global. Ajudam a antever a história natural da doença. Os fatores preditivos são parâmetros que auxiliam na previsão de obtenção de sucesso com determinada modalidade terapêutica. Muitos dos fatores prognósticos são também preditivos de resposta e vice-versa⁴.

1.2 OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo descrever os fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama, nos pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), localizado no município de Santa Maria, Rio Grande do Sul, e a correlação destes fatores com os desfechos clínicos observados.

Descrever, entre os fatores prognósticos e preditivos, especificamente: estadiamento da doença, idade ao diagnóstico, histologia tumoral, grau histológico, invasão angiolinfática, presença ou ausência de receptores de estrogênio e de progesterona, presença ou ausência do oncogene HER2 e taxa do antígeno Ki 67.

1.3 JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é uma doença complexa, com diferentes prognósticos e diferentes respostas terapêuticas, embora as pacientes possam ter apresentações clínicas iniciais semelhantes.

O entendimento da tumorigênese, com identificação dos fatores prognósticos e preditivos da doença, é fundamental para a definição da abordagem terapêutica.

Considerando a importância da classificação das pacientes com câncer de mama, de acordo com seus riscos relativos de recorrência, são necessários fatores prognósticos e preditivos mensuráveis para o planejamento terapêutico. Assim, o estudo destes fatores, correlacionando-os com os desfechos clínicos observados, é imperioso na tentativa de ajustarmos os tratamentos, para que resultem na melhor resposta clínica, com menor agressividade, a cada paciente.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Os principais fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama podem ser agrupados em fatores clínicos, morfológicos, genéticos, hormonais, enzimáticos, indicativos de proliferação e circulatórios⁴.

Um importante fator clínico é a idade da paciente. A maioria dos estudos mostra que mesmo quando são pareados outros fatores, pacientes jovens, com menos de 35 anos ao diagnóstico, têm prognóstico pior e os tumores são mais agressivos⁵. O estado menstrual é outro fator relevante, sendo que as jovens que experimentam amenorreia após quimioterapia costumam evoluir melhor do que aquelas que persistem com função ovariana preservada⁶.

Entre os fatores morfológicos temos o comprometimento dos linfonodos regionais, tamanho tumoral, subtipo histopatológico, grau nuclear e invasão vascular-linfática. O estado dos linfonodos axilares é o mais importante fator prognóstico do câncer de mama como parâmetro isolado, e quanto maior o número de linfonodos acometidos, maior a chance de metastatização⁴. Após 10 anos, 75% dos casos com axila negativa permanecem livres de doença, ao passo que apenas cerca de 25% encontram-se nesta condição quando apresentam mais de 10 linfonodos afetados⁷. O diâmetro tumoral, depois dos linfonodos, é o principal fator prognóstico, sendo o de maior repercussão clínica nos casos de axila negativa. O risco cumulativo de metástases foi de 25% para tumores com até dois cm de diâmetro, 35% com dois e três cm, 45% com três e quatro cm, e mais de 50% para tumores com quatro e cinco cm⁸. Vale ressaltar que a mensuração microscópica do tamanho tumoral é mais fiel como parâmetro prognóstico do que a medida macroscópica. Outro fator importante é que a análise conjunta do estado axilar e tamanho tumoral pode predizer mais acertadamente a chance de sobrevida⁹.

Em relação ao tipo histológico, sabe-se que os tumores pobremente diferenciados como tumores em anel de sinete, carcinomas infiltrativos e carcinossarcomas têm um comportamento mais agressivo. Ao contrário, os carcinomas medular, tubular, papilar, mucinoso e adenoide cístico, são associados com prognóstico favorável¹.

Quanto ao grau histológico, que mulheres com tumores grau I têm sobrevida muito melhor que do que com grau II e III¹⁰. Já a constatação da invasão vascular-

linfática peritumoral tem maior papel como fator prognóstico na previsão de risco de envolvimento linfonodal axilar em tumores menores com axila livre¹¹.

Em relação aos fatores genéticos, destaca-se o oncogene HER2, genes supressores TP53, BRCA1-2 e as assinaturas genéticas. O oncogene HER2 é o principal proto-oncogene relacionado aos fatores prognósticos e preditivos; estimula a proliferação tumoral, a angiogênese e a capacidade de metastatização. Nota-se grande diferença nas curvas de sobrevida casos considerados sem amplificação de HER2 e outros com amplificação elevada¹².

Quanto aos genes supressores tumorais, as mulheres que apresentam mutações nos genes BRCA 1 e 2 apresentam elevada chance de desenvolverem câncer de mama ao longo da vida (60-80%)¹³. No entanto, estes genes só são importantes no determinismo dos cânceres hereditários, não atuando nos esporádicos, o que significa que apenas 1 a 3% de todos os cânceres de mama se devem à mutação dos mesmos⁴. Quando o câncer de mama ocorre em pacientes portadores da mutação dos genes BRCA 1 e 2 o prognóstico é semelhante ao da população em geral quando se levam em consideração os outros parâmetros¹⁴.

A técnica do microarranjo de DNA, que utiliza biologia molecular, permitiu a classificação genética do câncer de mama em cinco subtipos: os luminais A e B, que expressam receptores hormonais; o basal, que não expressa receptores hormonais nem o oncogene HER2 – conhecido como tumor triplo negativo; o superexpressor de HER2; e o epitelial normal¹⁵. Foi verificado que os tumores de bom prognóstico são os luminais A e B e o epitelial normal. A evolução é bem mais reservada no basal e no superexpressor de HER2.

Os fatores hormonais incluem a expressão dos receptores de estrogênio e de progesterona no tumor. Na evolução natural do câncer de mama, sem a introdução de tratamento sistêmico, mulheres com receptores de estrogênio positivos apresentam cerca de 10% menos chance de recorrência da doença¹⁶. O grande papel desempenhado pelos receptores de estrogênio é a previsão de resposta à endocrinoterapia: estima-se em 70% a taxa de resposta com receptores de estrogênio positivos e quase zero com receptores de estrogênio negativos⁴. Cerca de 80% dos tumores que expressam combinadamente receptores de estrogênio e progesterona positivos vão obter benefício com hormonioterapia, e a taxa de resposta cai e o prognóstico se prejudica quando apenas um dos dois for positivo¹⁷.

O valor dos receptores de progesterona isolado é controverso e tem pouca utilidade¹⁸.

Em relação aos fatores indicativos de proliferação, o antígeno KI-67 é expresso nas células em divisão e pode ser determinado pela técnica de imunohistoquímica. Considera-se que a coloração de mais de 10% das células tumorais por KI-67 signifique alta proliferação e diversos estudos mostraram pior prognóstico⁴.

3 METODOLOGIA

O estudo foi retrospectivo, observacional, transversal e analítico.

A amostra foi constituída por pacientes com diagnóstico de câncer de mama, tratadas cirurgicamente no HUSM, no período de 01 de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2009.

Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de patologia maligna da mama, do sexo feminino, sem metástases à distância no momento do diagnóstico, e tratadas cirurgicamente, no HUSM, no período descrito.

Critérios de exclusão:

- Pacientes com diagnóstico de carcinoma *in situ* da mama, pacientes do sexo masculino, pacientes com metástases no momento da cirurgia, pacientes sem informações de seguimento, pacientes com outro câncer concomitante, pacientes que tiveram tratamento cirúrgico antes de 1999, pacientes com menos de 60 meses de seguimento, pacientes com transferência após o tratamento, e pacientes com diagnóstico de tumor *phylloides* maligno.

Os casos foram selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos, a partir das listagens do centro cirúrgico e do setor de estatística do hospital. Os dados, do serviço de estatística, estavam disponíveis a começar do ano de 2004.

O cálculo de previsão de tamanho da amostra não foi realizado uma vez que todos os casos cirúrgicos, no período descrito, foram revisados.

Identificaram-se 411 casos tratados cirurgicamente, no HUSM, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2009. Destes, 275 foram incluídos no estudo, e 136 foram excluídos pelos fatores já expostos.

Os dados foram obtidos por meio da revisão dos prontuários das pacientes, conforme protocolo de pesquisa (Anexo A), junto ao setor de Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME).

Os resultados foram analisados estatisticamente de forma descritiva e analítica

Inicialmente foi realizada a caracterização geral da amostra, com descrição de idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, tipo histológico, grau histológico, presença

ou ausência de receptores de estrógeno e progesterona, presença ou ausência de HER2, índice KI-67, invasão angiolímfática, estadiamento patológico, status da doença e óbito.

A informação quanto ao tamanho do tumor foi baseada no tamanho patológico, descrito no laudo da patologia da peça cirúrgica.

Também foi realizada a classificação da amostra em subtipos moleculares, que foi embasada na classificação atual: luminal A (receptores de estrógeno e/ou progesterona positivos, HER2 ausente, KI-67 menor que 14%), luminal B (receptores de estrógeno e/ou progesterona positivos, HER2 ausente, KI-67 maior ou igual a 14%), HER2 (receptores hormonais negativos e HER2 presente), triplo negativo (receptores hormonais e HER2 ausentes), luminais-HER2 (receptor de estrógeno e/ou progesterona positivos, e HER2 presente)³⁴. No entanto, em função da falta de informação do valor de KI-67 em muitos casos, optou-se por não segmentar o grupo dos tumores luminais em A e B, e apenas classificá-los como tumores luminais puros.

Das 275 pacientes incluídas, foram obtidas informações suficientes para a classificação em subtipos moleculares em 185 casos.

Os testes analíticos foram aplicados aos subtipos moleculares, ou seja, em relação aos 185 casos que foram incluídos na classificação. Foi feita a comparação das variáveis, conforme já descritas, entre os grupos classificados.

Ao término da coleta dos dados, estes foram digitados em arquivo eletrônico e processados pelo programa SPSS (*Statistical Analysis System*) da Universidade Federal de Santa Maria.

Para as variáveis nominais, foi utilizado o teste qui quadrado. A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de *Kolmogorov-smirnov*. Para os dados normais, foi utilizada a estatística paramétrica; para os não normais, estatística não paramétrica. O teste de *Kruskal wallis* foi utilizado para as variáveis quantitativas ordinais; para as contínuas, o teste *Anova* ou *Kruskal wallis*. O valor de significância estatística (p) estabelecido foi p menor que 0,05.

O estudo foi submetido à avaliação, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria, tendo sido aprovado, com registro do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE), nº 51448415.2.0000.5346.

Foi solicitado, ao Comitê de Ética, que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B) fosse dispensado (Anexo C), em razão de esta pesquisa apresentar caráter retrospectivo, fundamentado no levantamento de dados junto a prontuários, com garantia de sigilo das informações, em conformidade com o que prevê os termos da Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

4 RESULTADOS

A caracterização da amostra quanto à idade das pacientes, ao tamanho tumoral, ao tipo histológico e ao grau histológico está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização da amostra: idade, tamanho tumoral, tipo histológico e grau histológico

Características		N=275
Idade (anos)	Média	53,13
	Mediana	52,00
	Desvio padrão	11,85
Tamanho tumoral (cm)	Média	2,91
	Mediana	2,50
	Desvio padrão	1,69
Tipo histológico n (%)	Carcinoma ductal invasivo	237 (86,18)
	Carcinoma lobular invasivo	16 (5,82)
	Carcinoma misto	2 (0,73)
Grau histológico n (%)	1	66 (24)
	2	158 (57,45)
	3	35 (12,73)

Na amostra, observou-se idade média ao diagnóstico de 53,13 anos, e média de tamanho tumoral, na avaliação da patologia, de 2,91 cm. Quanto ao tipo histológico, observaram-se 237 casos (86,18%) de carcinoma ductal invasivo, 16 (5,82%) de carcinoma lobular invasivo e dois (0,73%) de carcinoma misto.

Em relação ao grau histológico, os tumores foram classificados como 1 em 66 (24%) casos, 2 em 158 (57,45%) e 3 em 35 (12,73%).

Na Tabela 2, estão apresentadas as características imunoistoquímicas da amostra estudada.

Tabela 2 – Caracterização imunoistoquímica da amostra

Características imunoistoquímicas		N=275
Status receptor estrógeno n (%)		
	Positivo	208 (75,64)
	Negativo	64 (23,27)
Status receptor progesterona n (%)		
	Positivo	158 (57,45)
	Negativo	89 (32,36)
Status HER2 n (%)		
	Positivo	104 (37,82)
	Negativo	135 (49,09)
KI-67		
	Média	12,74
	Mediana	10,00
	Desvio padrão	13,20

Quanto à avaliação imunoistoquímica, 208 foram positivos para receptores de estrogênio, 158 positivos para receptores de progesterona e 104 casos positivos para HER2. Na amostra, 64 casos foram negativos para receptores de estrógeno, 89 negativos para receptores de progesterona e 164 negativos para HER2. Na avaliação do KI-67, não havia informação disponível em 168 casos.

A invasão angiolinfática foi observada em 95 casos e estava ausente em 130 deles. Em 49 casos, não havia informação disponível.

Quanto ao estadiamento geral, 20,73% (57) foram classificados como estágio I, 30,91% (85) IIA, 19,64% (54) IIB, 14,55% (40) IIIA, 3,64% (10) IIIB e 8,73% (24) IIIC. No total, 196 pacientes foram diagnosticadas nos estádios I e II.

Para a classificação dos tumores em subtipos moleculares, dados suficientes quanto à imunoistoquímica foram obtidos em 185 casos, nos quais foram identificados: 60 tumores luminais (entre esses, 10 luminais B; KI-67 maior ou igual a 14%); 41 do tipo HER2; 40 do tipo triplo negativo e 44 luminais-HER2.

Na tabela 3, estão sumarizadas as características clínico-patológicas comparadas entre os grupos de subtipos moleculares.

Tabela 3 – Comparação das variáveis entre os grupos

Variável/grupos	Luminais (n=60)	HER2 (n=41)	Triplo negativos (n=40)	Luminais- HER2 (n=44)	Valor p
Idade (anos) - média	53,13	47,68	51,90	53,73	0,065
Tamanho tumor (cm) Média	2,34	2,99	3,91	2,87	0,685
Tipo histológico* n(%)					
CDI	55 (91,67)	37 (90,24)	33 (82,5)	39 (88,64)	
CLI	2 (3,33)	1 (2,44)	3 (7,50)	3 (6,82)	
CM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Grau histológico (%)					
1	40,00	17,07	17,05	13,64	0,002
2	43,33	63,41	47,50	68,18	
3	6,67	17,07	27,50	18,18	
Estadiamento (%)					
I	23,33	21,95	10,00	15,91	
IIA	35,00	46,35	25,00	15,91	
IIB	18,33	7,32	32,50	38,64	
IIIA	6,67	14,63	10,00	22,73	
IIIB	1,67	4,88	5,00	0,00	
IIIC	13,33	4,88	17,50	6,82	

* CDI (carcinoma ductal invasivo), CLI (carcinoma lobular invasivo), CM (carcinoma misto)

Quando foi realizada a comparação das variáveis entre os grupos, houve diferença estatística significativa apenas para o KI-67 (p 0,000) e para o grau histológico (p 0,002). Não foi observada diferença entre os grupos quanto à idade ao diagnóstico (p 0,065) e ao tamanho do tumor (p 0,685). Em relação ao tipo histológico, estadiamento da doença, atividade da doença e óbito, o número de indivíduos foi insuficiente para realização do teste estatístico, não sendo possível a comparação.

Das 275 pacientes, 205 apresentavam-se sem doença em atividade; oito tiveram recidiva na mama; nove, com recidiva regional; 37, metástase visceral; e 16 metástase óssea. Registraram-se 45 óbitos, sendo que 33 deles em consequência da neoplasia maligna da mama, 10 por outras causas e dois sem causa informada. Os dados quanto aos desfechos referiram-se a um tempo de seguimento mínimo de 60 meses.

5 DISCUSSÃO

O delineamento do estudo foi retrospectivo, baseado em revisões de prontuários médicos e registros hospitalares, padecendo com as limitações que tal delineamento apresenta, especialmente pela falta de informações em documentos médicos, com preenchimentos incompletos e registros imprecisos. Esta deficiência também foi observada no registro de procedimentos cirúrgicos realizados, em especial, antes da implantação do Serviço de Estatística do HUSM, o que pode ter levado a um número subestimado de casos cirúrgicos, em um período de 10 anos.

Ainda quanto ao possível comprometimento do número total de casos, ressalta-se que, naquele período, as pacientes com câncer de mama eram incluídas no serviço de ginecologia, não havendo um serviço de mastologia organizado.

Em relação aos dados da imunoistoquímica, observou-se, nos laudos da patologia, que o KI-67 não era realizado, rotineiramente, naquele período, pelo serviço de patologia do HUSM. Este fato, associado às demais limitações citadas acima, resultou em falta de informação do KI-67 em 168 casos, o que comprometeu a classificação dos tumores luminais em A e B.

Quanto à média de idade encontrada no estudo, o resultado vai ao encontro dos dados de outros autores. Entre 2008-2012, a média das idades no momento do diagnóstico era 61 anos, o que significa que a metade das mulheres que desenvolveram câncer de mama tinham 61 anos ou menos no momento do diagnóstico²⁰. Em outra revisão, a incidência do câncer de mama e as taxas de morte geralmente aumentam com a idade. As diminuições na taxa de incidência que ocorrem em mulheres com 80 anos ou mais podem refletir menores taxas de rastreamento, a detecção do câncer pela mamografia antes dos 80 anos, e/ou detecção incompleta²¹.

A maior parte dos estudos aponta que, mesmo quando são pareados outros fatores, pacientes jovens, especialmente com menos de 35 anos ao diagnóstico, tem prognóstico pior e os tumores são mais agressivos⁵. Assim, há autores que recomendem, nesses casos, um tratamento mais enérgico, uma vez que também apresentam maior probabilidade de segundos tumores, ipsi ou contralaterais, e de formas de carcinomas hereditários⁴. Ao contrário, pacientes com idade mais avançada, superior a 65 anos, desenvolvem tumores, em geral, com menor

potencial de recorrência, mais diferenciados e com elevada porcentagem de células com receptores estrogênicos⁴.

As chances de recorrência aumentam quanto maior for o diâmetro tumoral, e a correlação entre o diâmetro tumoral e a probabilidade de metástases quase sempre é direta⁴. Em um trabalho clássico, realizado por Adair et al., após 30 anos de evolução natural do câncer de mama de pacientes não tratadas, o risco cumulativo de metástases foi de 25% para tumores com até dois cm de diâmetro, 35% com dois e três cm, 45% com três e quatro cm, e mais de 50% para tumores com quatro e cinco cm⁸. No entanto, alguns carcinomas infiltrativos grandes podem evoluir melhor do que tumores pequenos, porque devem apresentar perfil genético de menor agressividade⁴. Ainda sobre o tamanho tumoral, há recomendação para que se considere a mensuração microscópica, que é mais fiel como parâmetro prognóstico do que a medida macroscópica, e que a análise conjunta do tamanho tumoral e o estado linfonodal prediz mais acertadamente a chance de sobrevida⁹. No presente estudo, não foi observada diferença entre os quatro grupos (subtipos moleculares) em relação ao tamanho tumoral; e o estado linfonodal não foi avaliado separadamente.

Entre os tumores malignos da mama, quanto ao tipo histológico, a maior parte é do tipo epitelial, sendo 70-80% carcinomas ductais, 10-20% carcinomas lobulares e uma pequena parcela de tipos histológicos mais raros¹⁹. Outro autor também concorda com a estimativa de 70-80% dos casos serem classificados como tumores do tipo carcinoma ductal invasor, sem tipo histológico especial, e ressalta que esta distinção é importante, pois os diferentes tipos histológicos de carcinoma ductal, como tubular, medular, metaplásico, mucinoso e adenoide-cístico, apresentam melhor prognóstico²². Em outra referência, corroboramos a informação de que a maior parte dos carcinomas mamários é do tipo ductal, seguido de longe pelo carcinoma lobular, sendo que, os dois tipos constituem juntos mais de 70% dos carcinomas; no entanto, embora certos tipos histológicos mais raros estejam associados a comportamento biológico distinto, e por isso tenham abordagem terapêutica especial, outras características morfológicas devem ser adicionadas à tipagem para melhor caracterização da evolução, como, por exemplo, o grau histológico⁴. Os dados do trabalho, em relação ao tipo histológico, vão ao encontro das informações apresentadas por outros autores, conforme exposto acima. Ainda,

em outra referência, dentre os tipos histológicos especiais, alguns têm comportamento biológico mais favorável em relação ao tipo ductal, como os carcinomas tubulares, mucinoso do tipo colóide, cribiforme infiltrativo, secretor e adenoide cístico. Já outros, têm comportamento mais agressivo, tais como metaplásico e o micropapilar invasivo. Os carcinomas medular, lobular forma clássica e papilífero invasivo tem comportamento intermediário entre as formas de melhor prognóstico e o carcinoma ductal, que por sua vez, é similar aos lobulares não clássicos²³.

O grau histológico tem sido usado de forma eficaz para prever resposta à terapia, o que foi demonstrado no Protocolo 4, da *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), onde resposta favorável a agentes quimioterápicos foi significativa em pacientes com tumores pobremente diferenciados, mas não naqueles com cânceres bem diferenciados; o estudo foi baseado em pacientes com câncer de mama em estágio inicial^{24,25}. O grupo de Nottingham combinou grau tumoral/morfológico com o tamanho do tumor e o estado nodal e introduziu um índice prognóstico. O Índice Prognóstico de Nottingham (IPN = 0,2 tamanho tumor (cm) x estado nodal (1, 2, 3) x grau do tumor (1, 2, 3)) foi identificado como altamente preditivo de desfechos clínicos em pacientes com câncer de mama^{26, 27}. Este índice pode, com segurança, estratificar 86% das pacientes com câncer de mama em duas categorias diferentes de prognóstico. Demonstrou-se que, em 15 anos de seguimento, a taxa de sobrevivência para o grupo de bom prognóstico foi 81% comparada a 16% para aquelas do grupo de pior prognóstico²⁶. Uma das limitações na avaliação do grau histológico, segundo alguns autores, é que havia dificuldades na reprodutibilidade do sistema de graduação entre os patologistas^{28, 29}. Ainda, há autor que sugira que a variabilidade interobservador poderia ser minimizada se mais patologistas fossem treinados para utilização de uma classificação uniforme, com critérios morfológicos distintos³⁰. Os dados do estudo observaram a maior parte dos tumores classificadas como grau 2, e não foi realizado o cálculo do Índice Prognóstico de Nottingham.

Ao encontro dos resultados descritos neste estudo, observamos um trabalho realizado no Sul do Brasil, no qual os autores encontraram, para o período de 2000-2002, uma média de tamanho tumoral ao diagnóstico de 2,778 cm, 84,9% de carcinomas ductais e 46% dos tumores classificados em grau histológico 2⁴⁵.

Em relação à invasão angiolinfática, há trabalhos que referem que a presença de comprometimento vascular é um potente indicador de comprometimento linfonodal, mesmo em caso de tumores pequenos. Também estaria relacionada à menor intervalo livre de doença e menor sobrevida global^{31, 32}.

Em relação ao estadiamento, o estudo considerou o estadiamento patológico em função da imprecisão dos registros para estadiamento clínico. O câncer de mama é associado a um prognóstico favorável quando diagnosticado em estádios iniciais. A taxa de sobrevida em cinco anos, de forma geral, independentemente do estágio, é de 89%. Esta taxa corresponde a 100% para estágio I, 89% para estágio II, 60% para estágio III e apenas 21% para estágio IV⁴⁴. Os dados vão ao encontro dos resultados do trabalho, o qual observou que, das 275 pacientes, 196 encontravam-se nos estádios I e II no momento do tratamento cirúrgico; 205 apresentavam-se com doença sem atividade em um período de seguimento de 60 meses.

Quanto à importância da classificação dos tumores em subtipos moleculares, para descrição e comparação das variáveis, conforme revisão, os carcinomas mamários apresentam-se de forma heterogênea em relação à apresentação clínica, comportamento biológico e resposta ao arsenal terapêutico; este amplo espectro de manifestação é decorrente do envolvimento de diferentes genes relacionados à atividade proliferativa, diferenciação e supressão de tumores. Entretanto, grande parte dos estudos em fatores prognósticos e preditivos limitava-se, até pouco tempo, à investigação de um pequeno número de variáveis, com resultados pouco práticos⁴. Em função disso, o presente estudo realizou a comparação dos fatores prognósticos e preditivos entre os subtipos moleculares, e não entre variáveis isoladas.

Em referência clássica, os *Microarrays* de DNA permitiram a avaliação da qualidade e da quantidade de expressão de dezenas de milhares de genes conhecidos e envolvidos com as diferentes funções da célula. Nos carcinomas mamários, foram identificados subgrupos mais importantes de genes associados às diferentes características de apresentação e evolução. O estudo de várias sequências gênicas no câncer de mama resultou no reconhecimento de cinco subtipos: basaloide, HER2, luminais A e B, e tipo mama normal³³.

Conforme dados de revisão, o subtipo molecular luminal A representa cerca de 60% dos casos de carcinoma de mama; na sua maioria são tumores que

apresentam receptor de estrogênio positivo e baixo grau histológico³⁴. São classificados como tumores luminais A os tumores positivos para receptores de estrogênio e/ou progesterona e negativos para amplificação de HER2³³. Estudos atuais mostram que este subtipo deve ainda apresentar um índice de KI-67, avaliado por imunohistoquímica, inferior a 14% de células neoplásicas imunocoradas^{35, 36}. Os tumores do subtipo luminal B exibem, em sua maioria, receptores hormonais positivos, embora por vezes sejam expressos em baixos níveis e, não raramente, apresentem alto índice proliferativo. Seu maior índice de proliferação celular traz consigo um pior prognóstico em relação aos tumores luminais A^{3, 15, 33}. Uma nova classificação foi proposta para este subgrupo em luminal B e luminal-HER2. O subtipo luminal B tem sido caracterizado pela positividade de pelo menos um dos receptores hormonais, HER2 negativo e índice de KI-67, igual ou superior a 14% de células neoplásicas imunocorada. Quando luminal-HER2 apresenta, também, positividade para HER2^{35,36}. O subtipo luminal B foi associado a um risco significativamente maior de recorrência e uma menor sobrevida livre de doença específica em todas as categorias de tratamento sistêmico adjuvante³⁵ e, ainda, uma maior probabilidade de resistência ao uso de tamoxifeno, demonstrando beneficiar-se mais do que o subtipo luminal A de quimioterapia associada a antiestrogênicos³⁷. Os tumores luminais (A e B) têm terapias alvo-específicas, os antiestrogênicos – tamoxifeno e inibidores da aromatase, utilizadas no tratamento sistêmico³⁴. O subtipo superexpressor de HER2, como o nome indica, possui elevada expressão da oncoproteína HER2 e negatividade para receptores hormonais³⁸. Esse subgrupo representa o segundo pior prognóstico em relação aos demais³. Para este subtipo há, também, terapia alvo-específica – o trastuzumabe, que melhora acentuadamente o prognóstico das pacientes³⁹. O trastuzumabe adjuvante reduz o risco de recorrência pela metade, e a mortalidade em 1/3 das pacientes com câncer de mama primário⁴⁰. O subtipo basaloide demonstra padrão prognóstico mais reservado, associado a menor sobrevida livre de doença e global. Morfologicamente, é caracterizado por alto grau histológico, elevado índice mitótico, áreas de necrose central e pelo destacado infiltrado linfocitário⁴¹. Apresenta negatividade tanto para receptores hormonais quanto para superexpressão de HER2. Assim, este grupo não tem terapia alvo-específica⁴². Alguns autores denominam de triplo negativos, no entanto, parte dos tumores triplo negativos não se equivale aos basaloides³. Por

meio da adição de marcadores imunoistoquímicos aos perfis triplo negativos, como a citoceratina 5 ou 5/6, e o receptor tipo 1 do fator de crescimento epidérmico (EGFR-1), pode-se fenotipicamente estimar um perfil gênico do subtipo basaloide^{41,43}.

De acordo com os dados da literatura apresentados, o estudo realizou a classificação dos subtipos moleculares em tumores luminais puros, HER2, triplo negativos e luminais-HER2. Para tal classificação, dados suficientes quanto à imunoistoquímica foram obtidos em 185 casos. Não sendo possível a distinção entre tumores luminais A e B, em função da ausência de informação do KI-67 em um número expressivo de casos. O grupo dos triplo negativos não teve subdivisão em basaloides pela falta de informação a respeito da citoceratina e EGFR-1.

Quando as variáveis foram comparadas entre os grupos: idade ao diagnóstico, tamanho tumoral, tipo histológico, grau histológico, KI-67, estadiamento patológico, atividade da doença no seguimento e óbito, houve diferença entre eles apenas para os valores de KI-67 e grau histológico. No entanto, para os valores de KI-67, essa diferença deve ser avaliada com cautela, uma vez que, em função da ausência do valor em um expressivo número de casos, é provável que se refira a um erro do tipo I, ou erro alfa (que rejeita a H₀ quando esta é verdadeira). Para as variáveis idade, diagnóstico e tamanho do tumor não houve diferença entre os grupos ($p=0,065$ e $p=0,685$, respectivamente). Já para as demais, como tipo histológico, estadiamento patológico, atividade da doença no seguimento e óbito não se obtiveram dados suficientes para a aplicação do teste estatístico.

6 CONCLUSÃO

O câncer de mama é uma doença complexa, de alta heterogeneidade clínica, biológica e de resposta ao arsenal terapêutico. O desafio consiste no entendimento deste amplo espectro de manifestação, na tentativa de classificação de gravidade da doença e individualização do tratamento.

Com base nos conhecimentos atuais, sabe-se que os fatores prognósticos e preditivos clássicos, quando analisados separadamente, não são mais suficientes para tal entendimento. A classificação dos tumores malignos da mama, em subtipos moleculares, contribuiu para esta compreensão.

O objetivo do estudo foi identificar os fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e correlacioná-los com os desfechos clínicos observados. Embora não tenha sido possível a comparação da maioria das variáveis entre os grupos (subtipos moleculares), a caracterização geral destes fatores foi realizada. O delineamento retrospectivo do estudo, com base em registros de prontuários médicos, conferiu-lhe limitações esperadas para tal planejamento.

Assim, sugere-se que seja desenvolvido um estudo prospectivo, com protocolo próprio, para adequada descrição destes fatores, o que permitirá analisá-los e compará-los dentro dos subgrupos de pacientes.

O esforço para o conhecimento do perfil e da evolução da neoplasia maligna da mama pode auxiliar na individualização do tratamento, ajustando o tratamento a cada caso.

REFERÊNCIAS

1. MASOOD, S. Prognostic Factors in Breast Cancer. **Breast j.** 3 (5): 267-283, 1997.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Cadernos de Atenção Básica: Controle dos cânceres do colo do útero e da mama.** Brasília, DF, 2013.
3. FREITAS Jr, R.; et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, 39 (10): 499-503, 2011 .
4. BARROS, A. C. S.D.; BUZAID, A. C. **Câncer de mama: tratamento multidisciplinar.** 2. ed. São Paulo (SP): Dendrix, 2007.
5. ALBAIN, K. S.; ALLRED, D. C.; CLARK, G. M. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials. **J Natl Cancer Inst Monogr.** 16: 35-42, 1994.
6. GOLDHIRSCH, A. et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. **J Clin Oncol.** 19: 3817-27, 2001.
7. HILSENBECK, S. G. et al. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. **Breast Cancer Res Treat.** 52: 227-37, 1998.
8. ADAIR, F. et al. Long term follow-up of breast cancer patients: the 30 year report. **Cancer**, 33(4): 1145-50, 1974.
9. MICHAELSON, J. S. et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. **Cancer**, 98: 2133-43, 2003.
10. ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histologic grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology**, 19: 403-10, 1991.
11. RUIZ, C. A. et al. O valor prognóstico da invasão vascular linfática peritumoral em pacientes com câncer de mama sem comprometimento linfonodal axilar. **Rev bras Mastol.**; 6: 7-14, 1996.
12. ROSS, J. S.; FLETCHER, J. A. The HER-2/ neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor and target for therapy stem cells. **Oncologist.** 3, 237-252, 1998.
13. FORD, D. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA 1 and BRCA 2 genes in breast cancer families. **Am J Hum Genet.** 62: 676-89, 1998.
14. GAFFNEY, D. K. et al. Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA 1 and BRCA 2 mutations. **Radiother Oncol.** 47 (2): 129-36, 1998.

15. SORLIE, T. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. **Proc Natl Acad Sci USA**. 98: 10869-74, 2001.
16. CROWE, J. P. et al. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. **Surg Gynecol Obstet**. 173: 273-8, 1991.
17. SEDLACEK, S. M.; HOROWITZ, K. B. The role of progestins and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. **Steroids**. 44: 467-84, 1984.
18. STIERER M. et al. A prospective analysis of immunohistochemically determined hormone receptors and nuclear features as predictors of early recurrence in primary breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**. 36: 11-17, 1995.
19. BREAST. in: American Joint Committee on cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6(th) ed. New York, Ny: Springer, p. 171-180, 2002.
20. HOWLADER, N. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, **National Cancer Institute**. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
21. American Cancer Society (ACS). **Breast Cancer Facts and Figures** 2015/2016. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-046381.pdf>>. Acesso em: 04 jun. 2016.
22. FREITAS, F. et al. **Rotinas em Ginecologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
23. PEREIRA, H. et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. **Histopathology** , 27, 219-26, 1995.
24. FISHER, E. R.; REDMONDE, F. B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). IV. Discriminants for five-year treatment failure. **Cancer**, 46: 908-918, 1980.
25. FISHER, E. R. Prognostic and therapeutic significance of pathological features of breast cancer. **NCI Monogr.**, 1: 29-34, 1986.
26. HAYBITTLE, J. L. et al. Prognostic Index in primary breast cancer. **BR J Cancer**, 45(3): 361-366, 1982.
27. GALEA, M. H. et al. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. **Breast cancer Res Treat**. 22: 207-219, 1992.
28. STENKVIST, B. et al. Analysis of reproducibility os subjective grading systems for breast carcinoma. **J Clin Pathol.**, 32 (10): 979-985, 1979.
29. HENSEN, D. E. Endpoints and significance of reproducibility in pathology. **Arch Pathol Lab Med.**, 113: 830-831, 1989.

30. DALTON, L. W.; PAGE, D.; DUPONT, W. D. Histologic study of breast carcinoma: A reproducibility study. **Cancer**, 73: 2765-2770, 1994.
31. VIALE, G. et al. Predicting the states of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. **Cancer**, 103: 492-500, 2005.
32. WESTENEND, P. J.; MEURS, C. J.; DAMHUIS, R. A. Tumor Size and vascular invasion predict distant metastasis in stage I breast cancer. Grade distinguishes early and late metastasis. **J Clin Pathol.**, 58: 196-201, 2005.
33. SORLIE, T. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. **Proc Natl Acad Sci USA**, 100: 8418-23, 2003.
34. WEIGEL, M.T.; DOWSETT, M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. **Endocr Relat Cancer**. 17(4): 245-62, 2010.
35. CHEANG, M. C. U. et al. Ki 67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. **J Natl Cancer Inst.** 101(10): 736-50, 2009.
36. VODUC, K. D. et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. **J Clin Oncol.**, 28(10), 1684-91, 2010.
37. KENNECKE, H. et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. **J Clin Oncol.** 28(20): 3271-7, 2010.
38. CLANTROCCA, M.; GOLDSTEIN, L. J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. **Oncologist**. 48(1): 113-31, 2004.
39. RAKHA, E.; REIS-FILHO, J. S.; ELLIS, I. O. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. **Breast Cancer Res Treat.** 120(2): 293-308, 2010.
40. WOLFF, A. C. et al. American Society of Clinical Oncology. College of american pathologist's guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. **J Clin Oncol.** 25(1): 118-45, 2007.
41. CHEANG, M. C. U. et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. **Clin Cancer Res.** 14(5), 1368-76, 2008.
42. IRVIN, W. J. JR.; CAREY, L. A. What is triple-negative breast cancer? **Eur J Cancer**, 44(18): 2799-805, 2008.
43. LIVASY, C. A, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. **Mod Pathol.** 19(2): 264-71, 2006.
44. HAYAT, M. J.; HOWLADER, N.; REICHMAN, M. E.; EDWARDS, B. K. Cancer statistics, trends and multiple primary cancer analyses from Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. **Oncologist**. 12(1): 20-37, 2007.

45. MENKE, C. H.; POHLMANN, P. R.; BACKES, A.; CERICATTO, R.; OLIVEIRA, M.; et al. Tumor size as a surrogate end point for the detection of early breast cancer: a 30-year (1972-2002), single-center experience in Southern Brazil. **Breast j.** 13 (5): 448-456, 2007.

ANEXO A – PROTOCOLO DE PESQUISA SOBRE FATORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS NO CÂNCER DE MAMA E CORRELAÇÃO COM DESFECHOS CLÍNICOS OBSERVADOS

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

PROTOCOLO DE PESQUISA SOBRE FATORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS NO CÂNCER DE MAMA E CORRELAÇÃO COM DESFECHOS CLÍNICOS OBSERVADOS

Nome: _____
 Endereço: _____
 SAME: _____
 Naturalidade: _____
 Precedência: _____
 Idade no momento do diagnóstico: _____
 Data do encaminhamento da unidade básica: _____
 Data da primeira consulta no ambulatório de Mastologia/HUSM: _____
 História Familiar de CA de Mama: _____
 História Familiar de CA de ovário: _____
 Data da *core biopsy*: _____
 Tipo histológico: _____
 Grau histológico: _____
 Invasão angiolinfática: _____
 Receptores de estrogênio: _____
 Receptores de progesterona: _____
 HER2: _____
 Ki67: _____
 Data da cirurgia: _____
 Tipo de Cirurgia realizada: _____
 Estadiamento cirúrgico: T N M Estadiamento patológico: (p)T N M
 Data início da quimioterapia neoadjuvante: _____
 Data da recidiva local: _____
 Localização da recidiva local: _____
 Data da recidiva à distância: _____
 Local de recidiva à distância: _____
 Data óbito: _____
 Causa do óbito: _____

ANEXO B – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA****PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

Título do projeto: ANÁLISE DOS PRINCIPAIS FATORES RELACIONADOS À EVOLUÇÃO E À RESPOSTA TERAPÊUTICA NO CÂNCER DE MAMA CORRELACIONADOS AOS DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA

Pesquisador responsável: Mestranda Sabrina Ribas Freitas.

Instituição/Departamento: Hospital Universitário de Santa Maria; Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Telefone para contato: (55) 3220 9551; (55) 91610360.

Local da coleta de dados: Hospital Universitário de Santa Maria.

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados a partir de revisão de prontuários, segundo protocolo de pesquisa, junto ao serviço de arquivos médicos do 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.

Santa Maria, _____ de _____ de 20____

Mestranda Sabrina Ribas Freitas
(Pesquisadora Responsável)

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato: Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM - Cidade Universitária - Bairro Camobi, Av. Roraima, nº1000 - CEP: 97.105.900 Santa Maria – RS. Telefone: (55) 3220-9362 – Fax: (55)3220-8009 Email: comiteeticapesquisa@smail.ufsm.br. Web: ww.ufsm.br/cep

ANEXO C – TERMO DE DISPENSA AO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

Título do projeto: ANÁLISE DOS PRINCIPAIS FATORES RELACIONADOS À EVOLUÇÃO E À RESPOSTA TERAPÊUTICA NO CÂNCER DE MAMA CORRELACIONADOS AOS DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA

Pesquisador responsável: Mestranda Sabrina Ribas Freitas.

Instituição/Departamento: Hospital Universitário de Santa Maria; Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Telefone para contato: (55) 3220 9551; (55) 91610360.

Local da coleta de dados: Hospital Universitário de Santa Maria.

Por este termo, solicito ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria a **dispensa** do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em razão desta pesquisa apresentar caráter retrospectivo fundamentado no levantamento de dados junto a prontuários, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Santa Maria, _____ de _____ de 20____

Mestranda Sabrina Ribas Freitas
(Pesquisadora Responsável)