U.PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

O ESTUDO RETROSPECTIVO COMPARATIVO DOS CASOS DE CANCRO DA MAMA ENTRE DUAS INSTITUIÇÕES ONCOLÓGICAS EM PAISES DIFERENTES

ZILFRAN CARNEIRO TEIXEIRA

Dissertação de Mestrado em Oncologia

PORTO

2010

ZILFRAN CARNEIRO TEIXEIRA

O ESTUDO RETROSPECTIVO COMPARATIVO DOS CASOS DE CANCRO DA MAMA ENTRE DUAS INSTITUIÇÕES ONCOLÓGICAS EM PAISES DIFERENTES

Dissertação de Candidatura ao Grau de Mestre em Oncologia submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador: Dr. Lúcio Lara Santos
Categoria: Professor Catedrático
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Co-Orientador: Dr. Adhemar Longatto Filho
Categoria: Professor Catedrático
Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

No fim

Tudo dá certo...

E se ainda não deu certo

É porque não chegou ao

Fim...

Fernando Sabino

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Lúcio Lara Santos pela imensa ajuda, sem a qual não seria viável a finalização desse mestrado.

Agradeço ao Prof. Dr. Adhemar Longatto Filho, responsável pela co-orientação, seus conhecimentos e toda a disponibilidade, paciência e atenção demonstrada na revisão e finalização desta dissertação.

A Doutora Deolinda Paulino pela compreensão e amizade.

Ao Prof. Doutor João Amado, Prof. Doutor Leal e restante comissão coordenadora, assim como todos os docentes do Mestrado em Oncologia Clínica.

Aos colegas do Instituto Português de Oncologia do Porto pelo apoio disponibilizado, mas também pelo bom ambiente proporcionado.

A equipe do Instituto do Câncer do Ceará pela colaboração para realização desta pesquisa.

Aos meus grandes amigos portugueses Carlos e Henriqueta Mourato pelo apoio durante minha estadia em Portugal, mas principalmente pelo incentivo e amizade.

Agradeço imensamente à minha esposa e aos meus dois filhos que nasceram durante a execução desta dissertação pelo amor e carinho incondicionais.

A DEUS PAI que sem sua proteção e benção nada em minha vida seria realizado

Meu muito obrigado...

INDICE

Abreviaturas
Quadros
Tabelas
Resumo
Sumary
INTRODUÇÃO.....1
1. Anatomia da mama.....3
2. Epidemiologia.....4
3. Etiologia e factores de risco.....6
3.1 Factores genéticos 6
3.2 História familiar 7
3.3 Patologia mamária.....8
3.4 Antecedentes pessoais de cancro.....8
3.5 Factores hormonais e reprodutivos 9
3.6 Factores ambientais.....9
3.7 Mudanças de estilo de vida e factores dietéticos.....9
4. Factores prognósticos e predictivos.....11
5. Descrição do HER-2.....14
6. Aspectos clínicos e patológicos.....15
6.1 Sinais e sintomas 15
6.2 Histopatológico.....16
6.3 Estadiamento(TNM).....17
7. Tratamento.....22
7.1 A Cirurgia 23
7.2 Dissecção do gânglio axilar 24
7.3 Radioterapia.....24
7.4 Terapêutica adjuvante sistémica.....25
7.4.1 Terapêutica endócrina.....26
7.4.2 Ablação ovárica.....27
7.4.3 Inibidores da Aromatase.....28
7.4.4 Quimioterapia.....28
7.4.5 Indicações da terapia sistémica adjuvante.....30
7.4.6 Doentes que não devem receber quimioterapia adjuvante.....32
8. Cancro da mama localmente avançado.....33

8.1 Tumores operáveis....34
8.2 Tumores inoperáveis....35
8.3 Cancro da mama inflamatório....35
9. Cancro da mama metastático....37
9.1 Indicadores de curso clínico favorável....37
9.2 Terapêutica direccionada aos sintomas....40
10. Recorrências: local, locoregional e local pós mastectomia....41
11. DCIS – intraductal ou não invasivo....43
OBJECTIVOS....45
MÉTODOS....46
RESULTADOS....51
12. Características epidemiológicas e factores de risco 51
12.1 Idade....51
12.2 Procedência....52
12.3 Idade da menopausa....53
12.4 Status da menopausa....53
12.5 Outros factores de risco....54
13. Caracteristicas clínicas e patológicas....54
13.1 Sintomatologia....54
13.2 Localização do tumor....55
13.3 Multifocalidade....56
13.4 Tipo histológico....56
13.5 Grau de diferenciação....58
13.6 Classificação TNM....59
13.7 Receptores Hormonais....62
13.8 Oncogene – c-erbB2....65
14. Tratamento....66
14.1 Cirurgia conservadora e mastectomia....66
14.2 Esvaziamento axilar e pesquisa de ganglio sentinela....67
14.3 Radioterapia....67
14.4 Quimioterapia....68
14.5 Hormonoterapia....70
DISCUSSÃO....72
CONCLUSÃO....78
BIBLIOGRAFIA....81
ANEXO....89

Abreviaturas:

AJCC – American Joint Committee of cancer

ASCO – American Society of clinical oncology

ATLAS – Adjuvant tamoxifen longer than shorter

BI-RADIS – Breast imaging reporting and data system

CASH – Cancer and steroid hormone study

DCIS – Ductal carcinoma in situ

EBCTCG – Early breast cancer trialist colaborative group

EORTC – European organization on research and treatment of cancer

IARC – International Association on research of cancer

ICC – Instituto do câncer do Ceará

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IPO – Instituto Português de Oncologia

LCIS – Lobular carcinoma in situ

NCI – National Cancer Institute

NSABP – National Surgical adjuvant breast and bowel project

OMS – Organização Mundial de Saúde

SUS – Sistema único de Saúde

QUADROS

Quadro 1 Estadiamento do American Joint Committee on Cancer – AJCC.....18
Quadro 2 Agrupamento por estadio.....21
Quadro 3 Categorias de risco para o cancro da mama.....32
Quadro 4 Abordagem do carcinoma localmente avançado e do carcinoma inflamatório.36
Quadro 5 Factores de prognóstico da primeira recorrência/ metastatização.....39
Quadro 6 Esquemas de Quimioterapia.....42
Quadro 7 Farmacos utilizados na hormonoterapia.....42

TABELAS

Tabela 1 Distribuição por idade.....51
Tabela 2 Distribuição por faixa etária.....51
Tabela 3 Distribuição de acordo com a procedência.....52
Tabela 4 Idade da menopausa.....53
Tabela 5 Status da menopausa.....53
Tabela 6 Factores de risco.....54
Tabela 7 Sintomas ao diagnóstico.....54
Tabela 8 Localização do tumor.....55
Tabela 9 Multifocalidade.....56
Tabela 10 Tipos histológicos.....56
Tabela 11 Grau de diferenciação.....58
Tabela 12 Tamanho do tumor (T).....59
Tabela 13 Gânglios linfáticos (N).....60
Tabela 14 Metástases à distância (M).....60
Tabela 15 Estadiamento (TNM).....61
Tabela 16 Receptores hormonais – positividade.....62
Tabela 17 Valores percentuais dos receptores.....62
Tabela 18 Percentual de receptores doseados.....63
Tabela 19 Doseamento do c-erbB2.....65
Tabela 20 Procedimentos cirúrgicos.....66
Tabela 21 Esvaziamento axilar e pesquisa de gânglios sentinela.....67
Tabela 22 Radioterapia.....67
Tabela 23 Tratamento sistémico – quimioterapia.....68
Tabela 24 Regimes de quimioterapia utilizados.....69
Tabela 25 Tratamento sistémico – hormonoterapia.....70
Tabela 26 Hormonoterapia.....71

Resumo

O cancro da mama é a neoplasia maligna mais comum na mulher. Existem diferenças geográficas em termos de incidência deste tumor que justificam o interesse desta pesquisa. É um estudo retrospectivo comparativo entre os casos de cancro da mama diagnosticados no ano de 2003 em dois centros de referência e de demanda exclusiva de pacientes oncológicos. A população estudada incluiu todos os casos novos de cancro da mama diagnosticados no ano de 2003 no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (IPO) – Porto, Portugal e no Instituto do Câncer do Ceará (ICC) – Ceará, Brasil. Os objectivos dessa pesquisa foram: analisar as características epidemiológicas dos tumores de mama em relação à idade, procedência, história familiar e pessoal de cancro, características hormonais, localização e sintomatologia mais frequentes, assim como a participação em programas de rasteio das populações estudadas; comparar tipos histológicos mais frequentemente encontrados, assim como estadiamento e traçar o paralelo entre estadiamento e nível de desenvolvimento; avaliar os critérios e o percentual de tratamento cirúrgico conservador em detrimento da mastectomia; analisar a terapêutica abordada nas duas instituições e correlação com protocolos abordados por ambas; avaliar o global das diferenças, se presentes, na condução das pacientes com cancro da mama. Foram colectados 1155 prontuários, sendo 678 do IPO e 477 do ICC, analisados estatisticamente na base de dados SPSS 12.0, com nível de significância de $p<0,05$. Observou-se nas duas instituições que ainda há um elevado número de tumores localmente avançados e um reduzido número de tumores em estádio inicial que têm melhor prognóstico como é o caso dos DCIS. Em ambos os serviços ainda se encontram tumores inflamatórios e metastáticos, o que configura a falta de informação da população, sobretudo a mais carente, na detecção de nódulos ainda em estádio inicial, seja pelo auto-exame ou através de consulta em médicos especialistas. O estudo permitiu concluir que apesar da gravidade da doença, ambos os serviços mantêm um adequado acompanhamento das suas pacientes, com consulta de acompanhamento e fornecimento de medicamentos e suporte adequados à condução do tratamento. Diferença notasse na ausência de unidade de cuidados paliativos no ICC, possivelmente por motivos de ordem cultural. O IPO segue os protocolos do *Saint Gallen* e o ICC o protocolo do NCI. No entanto não existem diferenças significativas entre as duas instituições, tendo o IPO elaborado as suas normas de orientação para seguimento na unidade e o ICC em andamento do desenvolvimento de seus protocolos. O estudo foi importante na análise das peculiaridades dos dois países, comparando-se a rotina do serviço entre dois continentes, um da América Latina e outro membro da União Europeia. Bem como promover a troca de informações e rotinas entre as duas unidades e analisar a sobrevivência e a qualidade de vida das duas populações estudadas.

Summary

Breast cancer is the most common malignant neoplasia in the woman. Geographic differences in terms of incidence of this tumor exist that justify the interest of this research. It is comparative retrospective study enters the cases of breast cancer diagnosed in the year of 2003 in two referenced centers exclusively dedicated to oncologic patients. The population studied included all the new cases of breast cancer diagnosed in the year of 2003 in the Portuguese Institute of Oncologia Francisco Gentil (IPO) - Porto, Portugal and in the Institute of the Cancer of the Ceará (ICC) - Ceará, Brazil. The objectives of this research were: to analyze the epidemiological characteristic of breast tumors in relation to the age, origin, familial and personal history of cancer, hormonal characteristics, localization and symptoms, as well as the patients participation in screening programs; also to compare the most common histological types, as well as clinical stage and finally to trace parallel between staging and level of cancer development; to evaluate the criteria and percentage of surgical treatment conservative in detriment the mastectomy; to analyze therapeutical approach used in these institutions and correlate the both protocols; to evaluate the global differences and similarities of patients follow up. 1155 patients' files were examined, 678 from IPO and 477 from ICC and analyzed using the statistic software SPSS 12,0, with level of significance of $p<0,05$. It was observed for both institutions that there still are numerous locally advanced tumors and a reduced number of tumors in initial stage, that have better prognoses as the DCIS. It was also observed in both hospitals inflammatory and metastatic tumors, which suggest that there is a lack of information of the population to the self-examination procedures or access to the medical consultation. The study herein conducted highlighted that, in despite the cancer severity, both institutions offer an adequate treatment for the patients, supplying adequate medication and follow up. A remarkable difference is the nonexistence of palliative care units on ICC, possibly for reasons of cultural order. The IPO follows the protocols of the Saint Gallen and the ICC the protocol of the NCI. However does not exist significant differences between the two institutions, but IPO elaborated its personal norms of patients' orientation and ICC is still in ongoing working to develop its protocols. The study was important to observe the peculiarities of hospitals of two countries, one of Latin America and another member of the European Union, and comparing their routines, as the evaluation herein reported open the possibility to share information and between the two hospitals, and to analyze the survival rates and quality of life of the patients treated in these institutions.

INTRODUÇÃO

O cancro da mama é a neoplasia maligna mais comum na mulher, com mais de um milhão de casos diagnosticados anualmente a nível mundial, o que corresponde a 31% de todos os cancros no sexo feminino. Cerca de 15% das mortes na mulher são provocadas por esta neoplasia, sendo a segunda maior causa de morte em termos globais e a principal causa de morte por cancro (In Pazdur, 2002: p.149). Existem diferenças geográficas em termos de incidência deste tumor e se devem, sobretudo, a factores de ordem genética, ambiental e mudanças no estilo de vida.

Nas mulheres portuguesas é a neoplasia mais frequente, sendo a primeira causa de morte por cancro no sexo feminino, com 18% do número total de mortes (IARC - *International Association on Research of Cancer*: 2002).

No Brasil, onde é a terceira causa mais frequente de morte, setenta e cinco por cento dos casos são diagnosticados tardiamente. Neste país a taxa de mortalidade cresceu quase 70% de 1979-1999, passando de 5,97/100 mil para 9,75/100mil por ano, de acordo com dados do Documento de consenso: Controle do Cancer de mama – Ministerio da Saude –INCA (2004).

Nos últimos anos, houve uma pequena diminuição na mortalidade global por cancro da mama, que pode ser atribuída tanto ao sucesso dos programas de rastreio e diagnóstico precoce, como ao desenvolvimento de novas terapêuticas. Curiosamente, enquanto durante décadas houve um aumento dramático na incidência dos tumores invasivos, actualmente a sua incidência parece estar a diminuir e o número de casos de carcinoma *in situ* a aumentar, particularmente do carcinoma ductal *in situ*.

O aumento de incidência do carcinoma *in situ*, particularmente do carcinoma *ductal in situ* (CDIS), resulta da utilização da mamografia em programas de rastreio, que permite detectar lesões ainda não palpáveis. Outros factores, como a ocidentalização da dieta, a nuliparidade e o uso de contraceptivos orais, também parecem concorrer para este aumento de incidência.

As doenças oncológicas são quase sempre difíceis de prevenir, difíceis de diagnosticar e muitas vezes não são curáveis. Se não forem diagnosticadas em fases

iniciais ou se a abordagem terapêutica for incorrecta, geram-se complicações, internamentos evitáveis com consequências socio-económicas. Por outro lado, para se atingir uma situação de controle desta doença é necessário um grande investimento em termos de rastreio, diagnóstico precoce, actualização e modernização na abordagem terapêutica.

A pergunta de partida que norteia essa pesquisa é: Quais são as principais diferenças nos casos de cancro da mama tratados no ano de 2003, no Instituto Português de Oncologia do Porto e no Instituto do Câncer no Ceará na cidade de Fortaleza? E se estas existem, quais os motivos?

1. Anatomia da mama

As mamas situam-se na superfície anterior do tórax e sobrepõem-se aos músculos peitorais. As glândulas mamárias são glândulas sudoríparas modificadas, responsáveis pela produção do leite materno e são órgãos acessórios do sistema genital feminino. A sua face profunda está separada dos músculos peitorais pela fascia profunda. Entre as mamas e esta fascia há uma área de tecido conjuntivo, conhecida como espaço retro mamário. A quantidade de gordura que envolve o tecido glandular determina o tamanho das mamas. A glândula mamária encontra-se firmemente fixada à pele pelos ligamentos suspensores: ligamentos de Cooper (Goss:1988).

É um orgão com uma abundante irrigação sanguínea, tendo as artérias origem principalmente na artéria torácica interna. Recebem também vários ramos da artéria axilar, principalmente de seus ramos torácico lateral e tóraco-acromial e ramos cutâneos anteriores e laterais das artérias intercostais.

A drenagem venosa efectua-se para as veias axilares, torácica interna, torácica lateral, intercostais e fundamentalmente para a veia axilar. No que concerne à drenagem linfática, a maior parte da linfa segue ao longo dos vasos linfáticos interlobulares para o plexo subareolar. A maior parte da drenagem linfática (cerca de 75%) faz-se para os gânglios linfáticos axilares mas da face profunda da mama, os linfácos passam pelo músculo grande peitoral e drenam para o grupo apical dos gânglios axilares; a linfa da parede medial da mama drena para os gânglios da cadeia mamária interna. A enervação mamária é feita pelos ramos cutâneos laterais e anteriores do 2º ao 6º nervos intercostais, que incluem fibras sensitivas e simpáticas (Goss:1988).

2. Epidemiologia

O número de novos casos de cancro da mama estimados para o ano de 2005 no Brasil é de 49.470, com um risco estimado de 53 casos por 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, este tipo de cancro é o mais frequente nas mulheres da região do Nordeste (27/ 100.000). Dados do Instituto Nacional do Cancer – INCA (2004).

O cancro da mama é o segundo tipo de cancro mais frequente no mundo e o primeiro entre as mulheres, estimados cerca de um milhão de novos casos (IARC:2002). Mais de metade dos novos casos ocorrem em países desenvolvidos. A incidência do cancro da mama teve um crescimento contínuo na última década, o que pode ser resultado de mudanças socio-demográficas e de uma mais fácil acessibilidade aos serviços de saúde.

Não existem medidas específicas de prevenção primária do cancro da mama aplicável à população, estudos de Linhares (2006) sugeriram que a prevenção do tabagismo, alcoolismo, obesidade e sedentarismo reduzam o seu risco.

Apesar de ser considerada uma neoplasia maligna com um prognóstico relativamente bom se diagnosticado e tratado em estadios precoces, as taxas de mortalidade por cancro de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Com base nas informações disponíveis dos registros hospitalares do INCA, no período 2000/2001, 50% dos tumores de mama foram diagnosticados nos estadios III e IV (INCA: 2004).

O inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbilidade do Ministério da Saúde, desenvolvido pelo INCA em parceria com a secretaria de vigilância em saúde realizada no ano de 2004, mostrou que para as 16 localidades brasileiras analisadas (15 capitais e o Distrito Federal) a cobertura estimada de realização de mamografia variou entre 37% e 76%. Entretanto, a percentagem de realização deste exame pelo SUS (Sistema Único de Saúde) variou entre 17% e 54% do total, o que em parte explica o diagnóstico tardio e as altas taxas de mortalidade.

O cancro da mama é relativamente raro no homem (100:1) em relação à mulher. O risco de cancro da mama aumenta com a idade. É pouco frequente antes dos 40 anos, tendo uma maior incidência na faixa etária dos 50 aos 70 anos (Leme: 2006).

Do ponto de vista geográfico há uma incidência significativamente baixa no Japão, Tailândia, Nigéria e Índia quando comparado com a Dinamarca, Nova Zelândia, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos. Em Portugal há uma incidência mais elevada no Sul do País ((IARC: 2002) Cancro em Portugal – dados colhidos entre 1996 e 1998).

Nos países desenvolvidos, a maior incidência parece estar relacionada com a dieta, sobretudo no que se refere à ingestão de gorduras. Essa grande diferença geográfica pode ser também potencialmente explicável por diferenças genéticas, estilo de vida e ambiente.

Surge mais frequentemente em mulheres com um nível sócio económico mais elevado. Pelo contrário, a mortalidade é mais elevada nos países em desenvolvimento do que nos países mais desenvolvidos, provavelmente porque esta população tem mais fácil acesso às medidas preventivas e, por isso, a um diagnóstico em fases mais precoces e, consequentemente, uma maior sobrevida e menor taxa de mortalidade.

3. Etiologia e factores de risco

Múltiplos factores estão associados ao cancro da mama, incluindo a idade, história familiar de cancro da mama, hormonas femininas (endógenas ou exógenas), dieta, doença mamária benigna e factores ambientais. No entanto, estima-se que 50% das mulheres com cancro da mama não apresentam nenhum factor de risco identificável, excepto a idade.

Dados de diferentes estudos epidemiológicos como o estudo CASH - *Cancer and Steroid Hormone Study,* por exemplo, têm sido usados na avaliação do risco de desenvolvimento do cancro da mama. Os dados do CASH levam em conta a idade do aparecimento do cancro em parentes próximos, como forte indicador do risco de cancro hereditário. O modelo Gail utiliza alguns factores de risco, como: o número de familiares de primeiro grau com cancro de mama, idade da menarca, idade no nascimento do primeiro filho e número de biópsias mamárias anteriores. Este modelo possivelmente subestima os factores hereditários, pois não levam em conta a história familiar paterna e a presença de cancro de mama em parentes de segundo grau.

3.1 Factores genéticos

Formas hereditárias constituem apenas 5 a 7 % de todos os casos de cancro da mama. Alguns genes estão associados com um elevado risco do desenvolvimento deste tipo de cancro, entre eles os genes supressores tumorais, BRCA 1, BRCA 2 e p53. Os genes BRCA 1 e 2 são autossómicos dominantes transmitidos aos descendentes tanto através da linhagem materna como paterna. Juntos, o BRCA 1 e BRCA 2 correspondem à maioria dos cancros hereditários da mama e do ovário e a cerca de metade das formas familiares. Os testes genéticos devem ser cuidadosamente avaliados e realizados em consultas de aconselhamento genético. O gene supressor tumoral BRCA 1 é um gene extremamente complexo que foi identificado no braço longo do cromossoma 17 (17q21) e já foram identificadas mais de 500 diferentes mutações. É transmitido como um gene autossómico dominante com elevada penetrância; 50% dos filhos de portadores do gene herdam esta mutação e frequentemente estes doentes desenvolvem este tipo de cancro antes dos 50 anos. (In Pazdur 2002:149-172).

As mulheres com cancro de mama associados à mutação do gene BRCA 1 têm tumores quase sempre com receptores hormonais negativos, e muitas vezes cancro na mama contralateral. Têm também um elevado risco de desenvolverem cancro do ovário. A mulher portadora de mutação BRCA 1 tem uma elevada probabilidade de vir a ter cancro da mama durante a sua vida (56 a 85 %) o que corresponde a 45% dos cancros da mama hereditários e 90% dos cancros do ovário. O gene BRCA 2 está localizado no braço longo do cromossoma 13 (13q12-13). Alterações no mesmo têm sido associados a uma elevada incidência de cancro da mama tanto na mulher como no homem. (King et al, 2003: 643-646)

Nos Estados Unidos, as recomendações actuais para o rastreio do cancro da mama nas mulheres com mutação do gene BRCA incluem auto-exame mensal da mama, exame objectivo mamário de 4/4 ou 6/6 meses e mamografia anual, com início aos 30 anos, ou 5 a 10 anos antes da idade de aparecimento do caso mais precoce de cancro da mama na família.

Seguindo Protocolo P1 (NSABP: 2001) a quimioprevenção com tamoxifeno parece originar uma redução na incidência do cancro de mama em doentes com risco elevado, mas a sua utilização para prevenir o cancro hereditário não está bem definida, provavelmente porque os tumores que se desenvolvem têm receptores hormonais negativos. Assim, o aconselhamento destas doentes varia de acordo com seu nível de risco, condição social, médica e psicológica.

O cancro da mama pode também surgir no contexto de alguns síndromas familiares, como nas síndromas de Li-Fraumeni e de Cowden e na ataxia telangiectásica.

3.2 História familiar

A maioria das mulheres com cancro da mama não têm familiares com a doença e apenas 5 a 10 % tem uma verdadeira predisposição hereditária para o cancro da mama. O risco de desenvolver este tumor nas mulheres com história de cancro de mama em parentes do 1º grau é 1,7 vezes maior, comparativamente com a população em geral e aumenta de 1,5 a 3 vezes se a mulher tiver a mãe ou uma irmã com a doença. (In Pazdur, 2002:151)

A história familiar, no entanto, é um factor de risco heterogéneo, dependendo do número de familiares com a mesma patologia, da idade ao diagnóstico e do número de familiares afectados. Nas mulheres com uma história familiar não muito evidente, o modelo de GAIL é útil por permitir fazer uma estimativa quantitativa do risco.

O desenvolvimento da referida neoplasia na pré-menopausa em mulheres com história familiar de cancro da mama eleva o risco de novo cancro da mama três vezes. Na pós-menopausa, o risco é inferior e na ordem de 1.5 (Govidan et al, 2003:113).

3.3 Patologia mamária

As lesões benignas da mama são classificadas como proliferativas e não proliferativas. As lesões não proliferativas não estão associadas com o aumento na incidência do cancro da mama, no entanto, as lesões proliferativas com ou sem atipias resultam num pequeno aumento do risco. Hiperplasia atípica está associada ao risco aumentado de desenvolvimento do cancro, o qual aumenta consideravelmente quando em associação com uma história familiar de cancro da mama (Bodian et al, 1996; In Cancer, No.78: p.1024)

3.4 Antecedentes pessoais de cancro

Uma história pessoal de cancro da mama é um factor de risco significativo para o desenvolvimento de um segundo cancro da mama, na ordem de 3 a 4 na mama contra lateral (In J. Am. Col. Surg., 1994; No. 178: p.390). Mulheres com história de cancro de endométrio, ovário e colon também apresentam um maior risco de desenvolver cancro da mama quando comparados com a população geral. A obtenção de informações precisas e detalhadas sobre a história pessoal e familiar de cancro ou resultado de biópsias mamárias prévias é de grande importância e o primeiro passo para a avaliação e quantificação do risco.

3.5 Factores hormonais e reprodutivos

Dados epidemiológicos (In Lancet, 1996; No. 347: p.1713) fornecem fortes evidências da associação entre os níveis de estrogénios plasmáticos e o risco de cancro da mama. Idade precoce de menarca (doentes com idade inferior a 12 anos) tem sido associada a um moderado risco de cancro da mama.

A menopausa antes dos 30 anos leva a uma redução no risco de aproximadamente duas vezes quando comparado com mulheres que apresentam menopausa tardia, no caso de idade superior aos 55 anos. A primeira gravidez a termo antes dos 30 anos tem um efeito protector contra o cancro da mama e a nuliparidade parece aumentar este risco. O aleitamento materno também parece ter um efeito protector. Mulheres obesas pós-menopáusicas e em terapêutica hormonal de substituição têm um maior risco de desenvolver cancro da mama (In Pazdur, 2002: p.152).

3.6 Factores ambientais

A exposição a radiação ionizante, tanto devido a explosões nuclerares como a exposição a procedimentos médicos diagnósticos e terapêuticos aumentam o risco de desenvolver cancro da mama. Este risco está também associado à idade de exposição. Um exemplo deste facto é o tratamento de doentes com história de doença de Hodgkin submetidos a radioterapia principalmente acima dos 20 anos (In Pazdur: 2002)

3.7 Mudanças de estilo de vida e factores dietéticos

Atividade física vregular parece prevenir cancro da mama em grande parte pela redução de níveis circulantes de hormonas sexuais. Estudos epidemiológicos (In DeVita et al., 2005: 549) têm demonstrado fortes evidências que o ganho excessivo de peso (obesidade), estilo de vida sedentário e ingestão moderada a elevada de álcool estão associados a maior risco de desenvolvimento de cancro da mama. Não parece haver

aparente associação entre o risco de cancro da mama e a ingestão de gordura (Holmes et al, 1999; In JAMA, No. 281: p.914)

Esse mesmo estudo de caso de controle e de cohort (Holmes et al, 1999) foi incapazes de detectar relação entre o risco do cancro da mama e o consumo de determinados tipos de gordura, no entanto, estudos da relação entre balanço energético e cancro parecem mais convincentes. Dados consistentes mostram que existe uma associação positiva entre peso ao nascer e cancro da mama. Segundo a OMS (2003) um dos factores responsáveis pelo aumento da incidência do cancro da mama é a ocidentalização da dieta (IARC:2003).

Alterações nos níveis de estrogénio endógeno secundário à obesidade parecem aumentar o risco de cancro da mama. A actividade física tem um efeito protector que parece estar associado à redução na frequência de ciclos ovulatórios e níveis circulantes de estrogéneos e progesterona. Calle (2003) sugere que mulheres obesas e sedentárias apresentam um maior risco ao desenvolvimento da patologia.

4. Factores Prognósticos e Predictivos

Factor prognóstico (In DeVita, 2005: p.1423) é definido como qualquer medida encontrada durante a cirurgia ou diagnóstico associado com desenvolvimento da doença. Inclui a sobrevida global, sobrevida livre de doença e controle local. Factor predictivo trata-se do factor que prediz resposta ou ausência de resposta a qualquer tratamento especifico. A extensão do envolvimento dos gânglios axilares é o indicador prognóstico dominante para a doença mamaria sistémica. O tamanho do tumor é o segundo factor predictor da doença, seguida do grau histológico avaliado de acordo com a classificação de Nottinghan combinado, o qual é considerado o terceiro factor predictor da doença. A idade do doente é um factor prognóstico independente, com as mulheres jovens apresentando prognóstico pior quando comparado às mulheres de idade maior.

A expressão dos receptores de estrogéneo e progesterona é um factor predictivo de grande importância. O doseamento realiza-se por imunohistoquimica que apresenta a vantagem de realizar a diferenciação com estrogéneos endógenos. Dados da EBCTCG (1999) sugerem que mesmo aqueles doentes cujos tumores tenham menos de 1% das células com positividade para receptores hormonais podem beneficiar da terapêutica endócrina adjuvante. Devido a este dado é mais apropriado ter receptores de estrogéneo e progesterona com resultados expressos em percentagem de células para cada receptor.

Muitos estudos têm correlacionado a expressão dos receptores para estrogéneo e progesterona com prognóstico da doença. Uma revisão de dois estudos realizados por Elledge et al (2000) (In DeVita 2005: 1423) que envolveram quase 15.000 doentes com cancro da mama em estádio inicial confirmou o valor do status dos receptores hormonais para progesterona em adição aos receptores de estrogéneo em demonstrar os potenciais benefícios do tratamento adjuvante com tamoxifeno. Os dados sugerem que quando devidamente mensurados ambos são predictores de resposta ao tamoxifeno.

A ampliação ou sobreexpressão do HER 2 (c-erbB2), está associada com tumores de alto grau de diferenciação, ausência de receptores hormonais para estrogéneo e elevação dos níveis de indicadores de proliferação tumoral como fase-S, MIB-1 e Ki67 e consequentemente pior prognóstico. A sua expressão e amplificação parecem ser úteis como factor predictivo de quimiosensibilidade e quimioresistência para definir quais

doentes terão melhor resposta à quimioterapia. O HER-2 é o maior factor predictivo de resposta à imunoterapia com Trastuzumab (herceptin®) (Bast Jr. et al, 2001).

Estudos de Sledge (2001) têm demonstrado que doentes com expressão do HER-2 respondem melhor aos esquemas contendo antraciclinas em comparação com agentes alquilentes. A amplificação do HER-2 parece ser factor prognóstico importante em doentes com tumores pequenos e gânglios negativos. Um ensaio realizado pelo CALGB evidenciou que doentes HER-2 positivo tiveram maior beneficio com altas doses de antraciclinas comparados com esquemas de baixas doses com aumento significativo no tempo livre de doença e na sobrevida global. Na avaliação da hormonoterapia com tamoxifeno ou inibidores da aromatase os tumores com expressão do HER-2 tiveram menos benefícios em comparação aos HER-2 negativos. A expressão ao HER-2 não deve ser usada como factor predictivo na seleção de terapia endócrina, seja no tratamento adjuvante ou metastatico de doentes com receptores hormonais positivos para estrogéneos e progesterona.

A invasão linfática e vascular é um factor prognóstico independente tanto para gânglios positivos como para gânglios negativos. Em relação à taxa de proliferação, inclui-se a ploidia (quantidade de DNA), número de células tumorais em fase S, expressão celular de Ki 67 e MIB-1 (percentual de células na fase G1 do ciclo celular) e percentual de células sofrendo mitose (índice mitótico), na maioria dos estudos, a ploidia não parece ser um factor prognóstico significante. O alto índice de proliferação tem forte correlação com o grau tumoral, idade precoce, ausência de expressão dos receptores para estrogéneo e progesterona e positividade do c-erbB2. Como factor predictivo, os tumores com maiores taxas de proliferação apresentam maior resposta à quimioterapia. (In DeVita, 2005: p.1425)

O sistema activador do plasminogénio tem importante papel em relação à invasão tumoral e implantes metastáticos. Concentrações de uroquinase ativador de plasminogéneo (u-PA) e seu inibidor, inibidor ativador do plasminogéneo I (PAI-I) têm-se mostrado importantes factores prognósticos. Em comparação com o tamanho do tumor, status de receptores hormonais, status de menopausa, grau de diferenciação, e u-PA e PAI-I, estes últimos em uma análise multivariada, demonstraram ser o mais importante factor de prognóstico de sobrevida livre de doença e o segundo abaixo do grau histológico para sobrevida global, no entanto ainda não são amplamente adoptados (In DeVita, 2005:1425).

Outro factor também relacionado com o prognóstico é a angiogénese tumoral realizada pela contagem do número de capilares, que geralmente tem demonstrado tumores da mama com maior número de capilares estão associados a maior taxa de recorrência. A contagem é realizada por imunohistoquimica com anticorpos como o antifator VIII marcados no endotélio vascular (no momento ainda não recomendado rotineiramente). A terapêutica com agentes antiangiogénicos (anti-VEGF) começa actualmente a ser uma arma importante na prática clínica (In DeVita, 2005:1425)

O gene TP53, assim como o BRCA-1, BRCA-2, RAS, *MYC, RB,* ATM não tem demonstrado valor tanto como factor prognóstico como predictivo. A presença de micrometastases em medula óssea como factor prognóstico continua em investigação (Bast Jr. et al, 2001: p1865).

Em relação aos factores genómicos e moleculares, estudos em andamento como os delineados por Perou et al (2000) foram capazes de classificar o cancro da mama em subtipos de tumores com diferente prognóstico usando matriz de DNA complementar. Uma matriz com setenta genes foi usada para fins de assinatura de risco. Uma assinatura pobre esta relacionada com maior taxa de recorrência em dez anos (menor tempo livre de doença) e maior quantidade de metástases a distância.

Micrometástases também têm sido usadas para predição de resposta patológica completa a quimioterapia neoadjuvante usando paclitaxel e FAC.

O desenvolvimento de novas terapias está direcionado para alvos moleculares específicos que medeiam o crescimento celular e a metastização. Alvos potenciais incluem enzimas e proteínas sinalizadoras envolvidas na via de tirosina kinase, apoptose, modulação de deacetilação do DNA histona e angiogênese.

5. Descrição do HER-2

Segundo Ménard et al (2001) aproximadamente vinte por cento dos tumores da mama contêm uma amplificação do gene HER-2/neu e uma sobreexpressão do receptor de proteína codificado. Também esta sobreexpressão este presente em grande parte dos carcinomas ductais *in situ* - DCIS. A expressão do HER-2 também está associada a uma elevada taxa de mitoses e está relacionado a mecanismos de resistências a certos quimioterápicos como o 5-FU, metotrexato e ciclofosfamida, assim como na terapêutica hormonal com tamoxifeno. Esta proteína é um novo alvo de imunoterapia no cancro, no caso específico o anticorpo anti HER-2/neu denominado trastuzumab (Herceptin®). De acordo com as recomendações da ASCO - *American Society of Clinical Oncology* (2002), a sobreexpressão do c-erbB2 deve ser avaliada em todos os cancros primários de mama tanto no diagnóstico inicial como nos casos de recorrências.

O FDA aprovou a imunohistoquímica para detectar sobreexpressão do c-erbB2 e FISH para quantificar a amplificação do gene. O uso do c-erbB2 na seleção de doentes para o uso de trastuzumab é apoiado por estudos pré-clínicos que indicaram que o anticorpo anti c-erbB2 tem pouco ou nenhum efeito em doentes com c-erbB2 negativo. A sobreexpressão ou amplificação do c-erbB2 pode ser usado para identificar doentes para os quais o trastuzumab pode ser benéfico ao tratamento de metástases, recorrências e/ou tumor localmente avançado irressecável e refratário aos tratamentos (Bast Jr. et al, 2001: p. 1865).

Doentes com c-erbB2 negativo determinados por imunohistoquímica apresentam substancial benefício com esquema CMF ou regimes não contendo antraciclinos, em relação aos doentes que apresentam o marcador positivo. A questão se a sobreexpressão do marcador afecta o benefício relativo com CMF mantém-se em aberto. Estes doentes que sobreexpressam o c-erbB2 se beneficiam com esquemas contendo doxorrubicina em associação a taxanos (resultados obtidos em 01 estudo do CALGB 9344 e outro no NSABP B-28).

Em relação à sensibilidade a terapia endócrina, o peso das evidências não demonstra que o c-erbB2 seja útil na seleção de doentes que não beneficiam com a terapia endócrina. Na sensibilidade ou resistência ao esquema com tamoxifeno, o uso do c-erbB2 na definição começa a ser importante no tratamento.

6. Aspectos clínicos e patológicos

6.1 Sinais e Sintomas

Apesar do crescente número de casos de cancros de mama não palpáveis evidenciados na mamografia em programas de rastreio, o nódulo indolor isolado pelo auto-exame da mama continua a ser o sinal que na maioria das vezes conduz ao diagnóstico. A sua incidência varia entre 65 e 76% das queixas dependendo do estudo. Alguns destes casos primariamente negligenciados surgem futuramente como nódulos já fixos à derma ou à parede torácica. Algumas lesões iniciais apresentam-se com escorrência mamilar. Certas mulheres podem ainda apresentar como sintomas iniciais, manifestações de doença metastática, tais como derrame pleural ou dores ósseas (In Pazdur: 2002).

Numa mulher com um nódulo mamário deve ser submetida a uma história clínica completa, incluindo antecedentes pessoais e familiares, assim como exame físico detalhado o qual deve incluir inspecção, palpação da glândula mamária e gânglios (axilares, supraclaviculares e cervicais). Este deve ser realizado com foco não apenas na mama envolvida, mas também na mama contralateral, pulmões, ossos e fígado. Em caso de massa sólida a mama deve ser avaliada por mamografia diagnóstica, o que permite definir as características radiológicas da lesão, assim como as características da mama ipsi e contralateral. A classificação radiológica utilizada na mamografia segue as recomendações do Colégio Americano de Radiologia (1998), denominada como Classificação de BI-RADS *(Breast Imaging Reporting and Data System*), com valores atribuídos de 0-5, de acordo com os achados.

Os achados radiológicos que sugerem malignidade incluem as seguintes alterações estruturais: assimetria, microcalcificações, massas e/ou distorções na arquitectura. Deverão também ser solicitados exames diagnósticos complementares, incluindo radiografia de tórax, hemograma e bioquímica, doseamento do CA 15.3, cintilograma ósseo e Eco hepática ou TAC abdominal.

Se uma massa sugestiva de malignidade for então evidenciada, deverá ser biopsiada. A biópsia pode ser feita por agulha fina (PAAF) onde se poderá colher material

para exame citológico, ou por agulha grossa (Core) que já permite colher material para avaliação histológica, assim como doseamento de receptores para estrogénio e progestorona. Pode-se também optar por biópsia extereotáxica, ideal para lesões não palpáveis evidenciadas na mamografia.

6.2 Histopatológico

A classificação patológica mais amplamente usada é a classificação da OMS de 2001 (ver: Quadro 1). De acordo com esta classificação o carcinoma da mama é primariamente divido em duas categorias principais:
Ductal – que corresponde a aproximadamente 85% dos casos de cancro da mama
Lobular – aproximadamente 15% dos casos.

Estas duas categorias são ainda subdivididas com base nos achados microscópicos, em não invasivas (*in situ*) e invasivas (infiltrativos). Seguindo essa mesma classificação, carcinoma *in situ* é caracterizado pela presença de células epiteliais malignas que proliferam e preenchem os ductos e ácinos lobulares, mas mantêm-se confinadas à membrana basal, sem a invadir. É subdividido em carcinoma ductal *in situ* (intraductal) e carcinoma lobular *in situ*. O carcinoma ductal *in situ* é mais comumente detectado em mamografias de rastreio, tipicamente evidenciado como um grupo de microcalcificações, sem achados ao exame físico. No caso do carcinoma lobular *in situ* (LCIS) é geralmente encontrado como achado acidental de biópsia. O LCIS é considerado um marcador para risco aumentado de desenvolvimento do cancro da mama, enquanto o DCIS, não obrigatoriamente, é um precursor do carcinoma invasor.

Já o carcinoma ductal invasor responde por aproximadamente 65 a 80% de todas as patologias mamárias malignas e está quase sempre associado a um componente de carcinoma ductal *in situ*. Geralmente é designado como NOS (não especificado de outro modo) para distingui-lo de sub-tipos morfológicos especiais que correspondem a aproximadamente 10% de todos os carcinomas ductais invasores e parecem ter melhor prognóstico. Achados importantes para a definição do prognóstico incluem o tamanho do tumor, a presença de gânglios axiliares metastizados, o grau de diferenciação (critérios de Nottinghan, modificado de Bloom e Richardson) e invasão vascular e linfática.

Os subtipos especiais são o carcinoma mucinoso ou colóide que apresenta uma tendência a prognóstico favorável com baixa taxa de metástases para gânglios axiliares e elevada taxa de sobrevida pós-tratamento; os carcinomas medulares, papilares, tubulares e inflamatórios. Inclui-se ainda a classificação da doença de Paget do mamilo (IARC, WHO:2003) .

6.3 Estadiamento (TNM)

Estadiamento refere-se ao agrupamento de doentes de acordo com a extensão da sua patologia tumoral. Pode ser baseado tanto em achados clínicos como patológicos. O Sistema TNM da AJCC (*American Joint Comittee of Cancer*: 2002) foi o utilizado por ambas as instituições para fins de estadiamento, o qual avalia o tamanho do tumor (T); status dos gânglios regionais (N) e a presença de metástases à distância (M) – TNM. O estadiamento clínico (cTNM) realizado inicialmente tem por base as evidências obtidas antes do tratamento. Estas evidências surgem do exame físico, diagnóstico por imagem, biópsia e outros exames relevantes.

Realizar cuidadosa inspecção e palpação da pele com avaliação de simetria, retracções, mudanças na pele, assim como no mamilo, presença de gânglios (axilares, supra-claviculares e cervicais) com definição de tamanho e características.

Estadiamento patológico (pTNM) pós-cirúrgico tem por base as evidências conseguidas antes do tratamento, complementadas ou modificadas pela evidência adicional conseguida através da cirurgia e do exame histopatológico. A avaliação histopatológica do tumor primário exige a sua ressecção ou biópsia adequada. A avaliação histopatológica dos gânglios regionais exige a remoção representativa dos gânglios para comprovar a existência de metástases em gânglios regionais e o suficiente para avaliar sua maior categoria e, se aplicável, presença de metástases à distância (AJCC, 2002).

No caso de tumores primários múltiplos sincrónicos em uma mama, o tumor de maior dimensão deve ser usado para classificação. Os tumores bilaterais e simultâneos devem ser classificados independentemente para permitir a divisão dos casos por tipo histológico.

O exame de um ou mais gânglios sentinelas pode ser usado para a classificação patológica. Se a classificação é baseada somente em biópsia do gânglio sentinela sem dissecção subsequente dos gânglios axilares, devem ser designados como (sn) para gânglio sentinela.

Quadro 1 – Estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

Sistema de estadiamento TNM, 2002.

Tumor Primário T

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

Tis Carcinoma *in situ*:

Tis (CDIS) Carcinoma ductal *in situ*

Tis (CLIS) Carcinoma lobular *in situ*

Tis (Paget) Doença de Paget do mamilo sem tumor na mama

Nota: A doença de Paget associada com tumor é classificada de acordo com o tamanho do tumor.

T1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão.

T1mic Microinvasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão

T1a Com mais de 0,1 cm, até 0,5 cm em sua maior dimensão

T1b Com mais de 0,5 cm, até 1 cm em sua maior dimensão

T1c Com mais de 1 cm, porém não mais de 2 cm em sua maior dimensão

T2 Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão

T3 Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão

T4 Tumor de qualquer tamanho com extensão directa à parede torácica ou à pele, somente como descritos em T4a a T4d

T4a Extensão à parede torácica

T4b Edema (inclusive "pele de laranja" 'peau d'orange'), ou ulceração da pele da mama, ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama

T4c Ambos (T4a e T4b), acima

T4d Carcinoma inflamatório

N - Gânglios Regionais

Nx Os gânglios regionais não podem ser avaliados (p.ex., por terem sido previamente removidos)

N0 Ausência de metástase em gânglios regionais

N1 Metástase em gânglio(s) axilar(es), homolateral (ais), móvel(eis)

N2 Metástase em gânglio(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) ou metástase clinicamente aparente* em gânglio(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na ausência de evidência clínica de metástase em gânglio(s) axilar(es)

N2a Metástase em gânglio(s) axilar(es) fixos uns aos outros ou a outras estruturas

N2b Metástase clinicamente aparente* em gânglio(s) mamário(s) interno(s), na ausência de evidência clínica de metástase em gânglio(s) axilar(es)

N3 Metástase em gânglio(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem envolvimento de gânglio(s) axilar(es); ou clinicamente aparente* em gânglio(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de evidência clínica de metástase em gânglio(s) axilar(es); ou metástase em gânglio(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem envolvimento de gânglio(s) axilar(es) ou mamário(s) interno(s)

N3a Metástase em gânglio(s) infraclavicular(es)

N3b Metástase em gânglio(s) mamário(s) interno(s) e axilares

N3c Metástase em gânglio(s) supraclavicular(es)

Nota: *clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia)

pN - Gânglios Regionais

pNX Os gânglios regionais não podem ser avaliados (não removidos para estudo ou previamente removidos)

pN0 Ausência de metástase em gânglios regionais*, nem estudos adicionais para pesquisa de células tumorais isoladas.

pN0(i-) sem metástase ganglionar regional, IHC negativa

pN0(i+) sem metástase ganglionar regional, IHC positiva, sem conglomerados IHC > 0,2mm

pN0(mol-) sem metástase ganglionar regional, avaliação molecular negativa (RT-PCR)

pN0(mol+)sem metástase ganglionar regional, avaliação molecular positiva (RT-PCR)

pN1mi Micrometástase (maior que 0,2 mm, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão)

pN1 Metástase em 1-3 gânglio(s) axilar(es) homolateral(is), e/ou gânglio(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is) com metástase microscópica detectada por dissecção de gânglio sentinela, porém não clinicamente aparente

pN1a Metástase em 1-3 gânglio(s) axilar(es) incluindo pelo menos um maior que 2 mm em sua maior dimensão

pN1b Metástase microscópica em gânglios mamários internos detectada por dissecção de gânglio sentinela, porém não clinicamente aparente

pN1c Metástase em 1-3 gânglios axilares e metástase microscópica em gânglios mamários internos detectada por dissecção de gânglio sentinela, porém não clinicamente aparente

pN2 Metástase em 4-9 gânglios axilares homolaterais, ou em gânglio(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), clinicamente aparente, na ausência de metástase em gânglios axilares.

pN2a Metástase em 4-9 gânglios axilares incluindo, pelo menos, um maior que 2 mm.

pN2b Metástase em gânglio(s) mamário(s) interno(s), clinicamente aparente, na ausência de metástase em gânglios axilares.

Notas: não clinicamente aparente = não detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia).

clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia) ou macroscopicamente visível patologicamente.

pN3 Metástase em 10 ou mais gânglios axilares homolaterais; ou em gânglios infra-claviculares homolaterais; ou metástase clinicamente aparente em gânglio(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de um ou mais gânglios axilares positivos; ou em mais de 3 gânglios axilares clinicamente negativos, metástase microscópica em gânglios mamários internos; ou em gânglios supraclaviculares homolaterais

pN3a Metástase em 10 ou mais gânglios axilares (pelo menos um maior que 2 mm) ou metástase em gânglios infraclaviculares

pN3b Metástase clinicamente aparente em gânglio(s) mamário(s) interno(s), na presença de gânglios axilares positivos; ou metástase em mais de 3 gânglios axilares e em gânglios mamários internos com metástase microscópica detectada por dissecção de gânglio sentinela, porém não clinicamente aparente

pN3c Metástase em gânglios supraclaviculares

Nota: *Casos somente com células tumorais isoladas (CTI [ITC]) nos gânglios regionais são classificados como pN0. As CTI [ITC] são células tumorais únicas ou em pequenos agrupamentos celulares, não maiores que 0,2 mm em sua maior dimensão, que são geralmente detectadas por imunohistoquímica ou métodos moleculares, mas que poderiam ter sido verificados pela coloração de rotina (H&E). As CTI [ITC], tipicamente, não mostram evidência de actividade metastática, p. ex., proliferação ou reacção estromal.

Metástases à distância (M)

Mx Metástase a distância não avaliada

M0 Sem metástases à distância

M1 Metástase à distância

Fonte: AJCC *American Joint Committee on cancer staging manual,* 6th edition, 2002.

QUADRO 2 – Agrupamento por estadio

Sistema de Estadiamento TNM, 2002			
Estádio	**Tumour**	**Gânglios**	**Metástases**
0	Tis	N0	M0
I	T1*	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Q T	N3	M0
IV	Q T	Qualquer N	M1

Nota: * T1 inclui o T1mic.

Fonte: AJCC *American Joint Committee on cancer staging manual,* 6th edition, 2002.

7. Tratamento

O tratamento do cancro da mama baseia–se inicialmente na abordagem cirúrgica, com excepção dos tumores localmente avançados ou inflamatórios. Após a cirurgia as opções terapêuticas complementares dependem do tipo histológico, do estádio dos gânglios axilares, do status dos receptores hormonais, c-erbB2, da presença ou ausência de doença metastática e de outras doenças associadas, assim como da idade e opinião do doente.

Os tumores são então divididos em iniciais ou localizados, localmente avançados e metastáticos. Por convenção, o termo cancro em estádio inicial/localizado é aplicado aos tumores de estádio clínico I e II.

O tratamento destes doentes pode ser feito com cirurgia conservadora, mastectomia com reconstituição mamária imediata ou mastectomia. Nos tumores de maiores dimensões o tratamento consiste em quimioterapia neoadjuvante, tanto com a finalidade de *downstaging* e subsequente possibilidade de abordagem cirúrgica menos invasiva, como para avaliar a resposta do tumor ao esquema terapêutico instituido. O tratamento local pode incluir também radioterapia e subsequentemente iniciar-se assim o tratamento sistémico adjuvante.

Existe uma grande dificuldade de se comparar estudos relacionados aos tumores localmente avançados e inflamatórios por vários motivos, dentre os quais, a heterogeneidade de apresentação destes tumores, o que se configura em pequenos grupos de estudo. A modificação da classificação do *American Joint Commitee on Cancer* (AJCC: 2002) em relação aos tumores avançados, leva a modificações de estadiamento com consequente diferenciação dos estudos e ausência de uma sequência de tratamentos nos diferentes estudos.

7.1 A Cirurgia

A cirurgia conservadora associada a outras modalidades de tratamento apresenta taxas de sobrevida equivalentes à mastectomia, como demonstrado em ensaios clínicos randomizados realizado por Fisher et al (2002: p 347). (*EORTC - European Organization on Research and Treatment of Cancer; NCI – National Cancer Institute e NSABP - National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project).*

As contra-indicações para cirurgia conservadora incluem: a presença de dois ou mais tumores primários em áreas separadas da mama, microcalcificações difusas sugestivas de malignidade, história prévia de irradiação da mama e gravidez. A presença de margens persistentemente positivas depois de repetidas (2 ou mais) tentativas de recessão cirúrgica é contra-indicação relativa, assim como a presença de doença vascular do colágeno activa, particularmente a esclerodermia e o lupus eritematoso devido à impossibilidade de subsequente realização de radioterapia (In Pazdur,2002: p 178).

Os tumores de grandes dimensões localizados em mamas pequenas que não respondem à quimioterapia de indução, a cirurgia conservadora pode gerar deformidades cosméticas. A presença de mamas volumosas, pendulares, também tem contra-indicações relativamente à cirurgia conservadora. Tumores primários sub-areolares, T2, presença de gânglios axilares positivos e idade avançada, não contra-indicam a realização de cirurgia conservadora.

Nos tumores de maiores dimensões, o tratamento inicia-se por quimioterapia, denominada como neoadjuvante com a finalidade de reduzir o tamanho do tumor (*downstaging*) e possibilitar a realização de cirurgia conservadora, assim como a possibilidade de avaliar a susceptibilidade individual à quimioterapia utilizada (Luca Gianni et al, 2001:13).

Seguindo Fisher et al (1997) a decisão do uso de quimioterapia em pré ou pós-operatório é baseada em vários factores, como por exemplo: o facto de tumores com indicação inicial para mastectomia poderem beneficiar com *downstaging* para a realização de uma cirurgia mais conservadora. Tumores grandes (>2cm), cuja ressecção levaria a resultados estéticos insatisfatórios, também beneficiam com *downstaging*. A

resposta individual pode ser avaliada *in vivo*, com a avaliação da resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante.

A favor da quimioterapia adjuvante (pós-operatória), está a realização de um estadiamento patológico mais acurado, tanto em relação ao tumor primário como em relação aos gânglios axilares, para definição de prognóstico e da terapia subsequente.

7.2 Dissecção do gânglio axilar

A principal indicação da dissecção axilar hoje em dia é fornecer estadiamento patológico. Se os gânglios estiverem envolvidos, a sua recessão terá implicações na definição de prognóstico, assim como na redução do risco de recorrência.

Giulianno et al (1994) adaptaram o mapeamento do gânglio sentinela das metástases de melanoma para o cancro da mama. Se o gânglio sentinela for positivo para células malignas, procede-se à dissecção axilar para fins de estadiamento e tratamento. A sensibilidade à técnica pode alcançar até 97% quando se usam os contrastes *blue dye* e *Tc 99m* em associação. A realização deste procedimento é contra indicada se encontrarem gânglios palpáveis e suspeitos na axila.

7.3 Radioterapia

De acordo com trabalho publicado por Recht et al (2001) a radioterapia reduz o risco de recorrência na mama ipsilateral, pós-tumorectomia. É o tratamento padrão, com irradiação de toda a mama com ou sem *boost.* Nas doentes com gânglios axiliares positivos, deve-se preconizar a radioterapia linfonodal regional.

O risco de recorrência locorregional após mastectomia está directamente relacionado com o número de gânglios axilares envolvidos. Estudos como Guideline (ASCO:2002) mostram melhoria no controle local após a realização de radioterapia, mas falharam em mostrar vantagens sobre a sobrevida. O benefício é mais aparente em mulheres com quatro ou mais gânglios envolvidos.

A realização de radioterapia em gânglios regionais para doentes submetidos a dissecção axilar e as que apresentam gânglios negativos não é rotineiramente indicada. O objectivo é a redução da recorrência locoregional e aumento da sobrevida global.

Seguindo Guidelines da ASCO (2002), a radioterapia pós-mastectomia está indicada nas seguintes situações:

- Presença de 4 ou mais gânglios axilares metastizados
- Tumor em estádio III, excepto T3N0M0

  E a sua indicação é duvidosa nos seguintes casos:
- Após realização de quimioterapia neoadjuvante
- Presença de 1 a 3 gânglios axilares positivos
- Tumores T3N0M0
- Gânglios positivos associados a extravasamento capsular
- Margens de recessão positiva

7.4 Terapêutica adjuvante sistémica

A maior ameaça do cancro da mama são as metástases à distância. A eliminação das metástases ocultas com terapêutica adjuvante sistémica é essencial para se maximizar a possibilidade de cura. Este tratamento é realizado fundamentalmente com quimioterapia e hormonoterapia. A terapêutica adjuvante sistémica reduz tanto o tempo livre de doença, como a sobrevida global, segundo estudos sequenciais realizados pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG: 2000)***.**

Estes estudos deixaram claro que a quimioterapia adjuvante tem beneficio superior com esquemas combinados (poliquimioterapia), quando comparado com agente único, e que os benefícios são similares tanto para doentes com gânglios negativos como positivos. Concluiu-se também que esquemas de curta duração (3 a 6 meses), são equivalentes aos esquemas de longa duração. A combinação de quimioterapia e hormonoterapia foram superiores, quando comparada a terapias isoladas.

7.4.1 Terapêutica Endócrina

A fonte principal de estrogénios na pré-menopausa é o ovário, enquanto na pós-menopausa é a conversão periférica de andrógenos em estrógenos sob acção da enzima aromatase. Os receptores de estrogéneo e progesterona estão presentes no tecido normal da mama e em outros tecidos e em 60 a 70% dos casos de cancro da mama (Fischer et al, 2001; In *Câncer* No.91: p.1679). Os receptores de estrogéneo e progesterona funcionam tanto como factor predictivo como de prognóstico nas mulheres portadoras do cancro da mama.

O tamoxifeno é uma das terapêuticas endócrinas mais efectivas para doentes com cancro da mama com positividade para receptores hormonais. Mesmo nos casos em que um pequeno percentual de células expressa positividade para receptores de estrogéneo ou progesterona, a terapia endócrina pode reduzir significativamente o risco de metástases.

Em mulheres na pré-menopausa, vários estudos randomizados realizados por EBCTCG (april, 2005) têm mostrado eficácia similar para o tamoxifeno e ablação ovárica. O tamoxifeno é efectivo tanto na pré, como na pós-menopausa.

Para Winer et al (2002) os inibidores da aromatase em comparação ao tamoxifeno têm apresentado melhor resposta clínica e de tempo até à progressão da doença, sem, no entanto, alterarem a sobrevida global. Em estudos clínicos os inibidores da aromatase (letrozole, anastrozole e exemestano) parecem apresentar eficácia similar, no entanto em doentes que apresentaram progressão tumoral com inibidores não esteróides (letrozole e anastrozole) beneficiaram com inibidores esteróides exemestano, sendo o inverso também verdadeiro. (ASCO-JCO 20:3317-3327,2002)

No tratamento do cancro metastático nas mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa, a terapia endócrina deverá ser mantida até que a ausência de resposta indique que o tumor é refractário ao tratamento. Não há sequência ideal de hormonoterapia nas mulheres na pós-menopausa, assim tanto tamoxifeno, como inibidores da aromatase e fulvestrant são opções para início de tratamento.

O tamoxifeno através do bloqueio de estrogéneo no tecido alvo é modulador selectivo do receptor de estrogéneo. Os doentes com RH (+) para estrógeno e progesterona tratados com tamoxifeno por um período de cinco anos tiveram uma

redução do risco anual de recorrência em 40% e do risco anual de morte em 35%. O seu uso por mais de cinco anos não tem comprovação científica de maior benefício (In DeVita, 2005: p. 1443)

Estudos em curso, como o ATLAS - *Adjuvant Tamoxifen Longer Than Shorter*, poderão responder a estas questões. O benefício do tamoxifeno é semelhante em mulheres na pré e pós-menopausa, assim como em idosas. Em mulheres na pré-menopausa, o benefício não está associado ao aumento do risco de cancro do endométrio e tromboembolismo venoso. Em mulheres na pós-menopausa, o risco de cancro do endométrio aumenta em 1% e o desenvolvimento de tromboembolismo venoso 1 a 2%.

Albain et al (2002) em um estudo randomizado mostrou que em mulheres que recebiam ambos os tratamentos de quimioterapia e hormonoterapia, o tamoxifeno deveria ser iniciado pós-quimioterapia e não concomitantemente. A dose usual é de 20mg/dia não se evidenciando benefícios com o aumento da dose.

7.4.2 Ablação ovárica

A ablação ovárica pode ser realizada por cirurgia, radiação ou uso de análogos LHRH. Está indicada nas mulheres na pré-menopausa, sendo os análogos LHRH os habitualmente usados na prática clínica.

A associação do tamoxifeno à ablação ovárica parece ser superior à ablação ovaria isolada, no entanto há controvérsias em relação a esta questão. Estudos do SOFT - *Supression of Ovarian Function Trial* e o TEXT poderão esclarecer estas dúvidas. O estudo SOFT será composto por 3 ramos, sendo 1 ramo com 5 anos de tamoxifeno isolado, um outro com tamoxifeno em associação à ablação ovárica com triptorelin e o terceiro ramo com 5 anos de tamoxifeno + triptorelin.

Jakesj et al (2002) no estudo comparativo entre a ablação ovárica versus quimioterapia realizada com CMF em doentes com RH (+) os resultados foram similares. Noutro estudo que põe em comparação o tamoxifeno associado a goserelina e o CMF, a sobrevida livre de doença aos cinco anos foi de 81% no primeiro grupo versus 76% no segundo sem no entanto apresentar diferenças em relação à sobrevida global.

7.4.3 Inibidores da Aromatase

Em relação ao uso dos inibidores da aromatase na pós-menopausa, os estudos demonstraram benefícios desta terapia em detrimento do tamoxifeno. Um destes estudos é o ATAC – *Arimidex® (anastrozole), Tamoxifeno Alone or in Combination* (In Winer et al, 2002). Este estudo incluiu mais de nove mil doentes e evidenciou uma redução significativa de novo cancro da mama, da recorrência local e de metástases à distância, sem alterar, no entanto, a sobrevida global.

Bonnete et al (2000) evidenciou que os inibidores da aromatase levam a um aumento da perda óssea e consequentemente a um maior risco de fracturas.

7.4.4 Quimioterapia

Estudos conduzidos pelo EBCTCG – *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (In Lancet 1998, 352:930) evidenciaram que tanto as mulheres na pré-menopausa como na pós-menopausa beneficiam da quimioterapia adjuvante. E que tanto as doentes com positividade para receptores hormonais, como as que apresentam receptores negativos, beneficiam da quimioterapia, assim como as que apresentam gânglios positivos e negativos. As quimioterapias prolongadas por mais de seis meses, não mostraram benefícios em relação aos esquemas mais curtos e que os regimes contendo antraciclinas são superiores.

Os benefícios da quimioterapia parecem diminuir com a idade, apresentando melhores respostas quando utilizada em doentes jovens, sobretudo naqueles tumores com maior risco de metastatização e recorrência. As doentes com sobreexpressão do oncogene HER-2 parecem obter maior benefício com esquemas quimioterápicos contendo antraciclinas (doxorrubicina ou epirrubicina).

A principal questão em relação ao tratamento é o uso de agente único, sequencial, ou regimes em combinação de dois ou mais fármacos. Apesar dos esquemas de poliquimioterapia apresentarem melhores taxas de resposta - em média aproximadamente 20% maiores que os regimes de monoterapia - a terapêutica

sequencial com agente único é associada a menor toxicidade, além de alguns estudos (EBCTCG-Oxford Overview) terem demonstrado que os regimes de poliquimioterapia não apresentam melhoria na sobrevida destes doentes. (In DeVita 2005:1446)

A combinação de agentes anti-neoplásicos deve ser considerada em doentes com sintomas importantes, progressão rápida da doença e em caso de metástases que ameacem a vida da doente, os quais necessitam de resposta terapêutica mais rápida.

As antraciclinas (doxorrubicina e epirrubicina) são superiores ao CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5-FU), com redução do risco de recidiva e de morte por cancro da mama, no entanto existe certa objecção ao dado, pois um estudo do EBCTCG Oxford (2000) comparando seis ciclos de CMF com ciclofosfamida oral com quatro ciclos de AC a cada três semanas, não mostraram diferenças significativas, sendo os benefícios das antraciclinas maiores com regimes de seis ou mais ciclos.

Epirrubicina e doxirrubicina parecem similares em eficácia, no entanto em relação à dose cumulativa a adriamicina é mais cardiotóxica. Regimes contendo antraciclinas são tratamentos de escolha para doentes de alto risco, gânglios positivos ou negativos, exceptuando-se os casos onde o risco de cardiotoxicidade contra indiquem o seu uso. Estudos de Sledge (2001) têm demonstrado que o tratamento com antraciclinas parece ser mais efetivo em doentes com HER2 positivo. Apesar das incertezas os esquemas com antraciclinas continuam sendo a primeira opção para doentes com tumores que expressam o HER 2.

Estudos com taxanos como o CALGB 9344 e NSABP B-28, compararam quatro ciclos de AC isolado com quatro ciclos de AC seguidos de quatro ciclos de paclitaxel. No estudo CALGB AC+T foi associado a uma redução de recorrência e mortalidade de 17 e 18% respectivamente, quando comparado com AC isolado. No NSABP B-28 foram dispostos 2 braços, sendo um com AC isolado e outro com AC + T, com evidência de redução de recorrência no braço AC + T, sem, no entanto ocorrer diferença na sobrevida global em seguimento de cinco anos (Buzaid e Cutait, 2003).

Um estudo de cinco anos do BCIRG 001 (In NEJM 352:22) comparou docetaxel, doxirrubicina e ciclofosfamida (TAC) com FAC em doentes com gânglios positivos e mostrou redução significativa na recorrência e mortalidade no grupo tratado com TAC. Não houve diferenças comparando TAC e FAC em doentes com HER 2 positivo ou negativo.

7.4.5 Indicações da Terapia Sistémica Adjuvante

De um modo geral, todos os doentes com receptores hormonais positivos para estrogéneo e progesterona beneficiam com hormonoterapia. Os benefícios parecem ser menores em doentes com tumores menores que 1 centímetro, bem diferenciados e com gânglios axilares negativos, com receptores hormonais positivos para estrogéneo e em doentes com comorbilidades.

Para doentes de baixo risco esquemas AC e CMF, representam escolhas razoáveis, no entanto, nos doentes de risco elevado, as antraciclinas com regimes de mais de 4 ciclos e os taxanos se configuram como melhor escolha. Ter sempre em mente que a melhor decisão deve ser baseada na avaliação dos riscos e benefícios dos diversos tratamentos, entre o medico e doente.

- Doentes com receptores hormonais negativos e gânglios axilares negativos: a quimioterapia adjuvante está indicada para todas as doentes com carcinoma ductal com T >1 cm (excepto T >1 e < 2 cm, grau 1), devendo também ser considerado nas doentes principalmente jovens com menos de 40 anos, com tumores de 0,6 a 1 cm com invasão angiolinfática e grau 3 (nuclear ou histológico) ou HER-2 positivo 3+ por Herceptest ou FISH (Critérios do *National Comprehensive Cancer Network,* 2003) (In Buzaid e Cutait, 2003).
- Doentes com receptores hormonais negativos e gânglios axilares positivos: nestes casos está indicada a quimioterapia tanto em doentes na pré como na pós-menopausa. Dá-se preferência a esquemas baseados em antraciclinas e taxanos.
- Doentes com receptores hormonais positivos e gânglios axilares negativos, na pós-menopausa.

Consenso Saint Gallen (2003) considera para as doentes de risco mínimo (ver quadro 3) hormonoterapia com tamoxifeno ou nenhum tratamento. No caso das doentes com risco intermédio, faz-se a hormonoterapia com tamoxifeno ou quimioterapia e hormonoterapia subsequente. O tamoxifeno deve ser usado na dose de 20 mg ao dia durante cinco anos e apenas deverá ser iniciado no final da quimioterapia, pois o uso concomitante além de diminuir a eficácia do tratamento, aumenta o risco de fenómenos tromboembólicos. Os inibidores da aromatase nestes casos ficam reservados àquelas

doentes com contra indicações ao uso do tamoxifeno ou após dois ou três anos de tamoxifeno.

- Doentes com receptores hormonais positivos, gânglios negativos, na pré-menopausa.

Recomenda-se para doentes de risco mínimo, hormonoterapia com tamoxifeno, ou nenhum tratamento, enquanto para as doentes de risco intermédio se pode optar por análogo LHRH por dois anos (ou ovariectomia) associados ao tamoxifeno por cinco anos (com ou sem quimioterapia), ou quimioterapia seguida de tamoxifeno por cinco anos (com ou sem o uso do análogo do LHRH), ou o uso isolado do análogo LHRH (ou ovariectomia).

A avaliação de risco, idade, toxicidade, condição sócio-económica e preferência do doente, podem justificar a utilização de terapêutica endócrina isolada. De acordo com as normas de orientação clínica vigente no IPO (2004) a ovariectomia (ou análogo LHRH), com ou sem tamoxifeno, tem acção semelhante ao CMF, podendo ser uma opção, sobretudo, naqueles doentes com baixo risco de recorrência.

- Doentes com receptores hormonais positivos, gânglios positivos, na pós-menopausa. Hormonoterapia adjuvante com tamoxifeno ou quimioterapia seguida de hormonoterapia com tamoxifeno.

Em caso de se optar pela realização de quimioterapia, dá-se preferência aos esquemas contendo antraciclinas, salvo em casos de contraindicação. Nestes doentes a quimoterapia tem impacto muito menor quando comparado às doentes mais jovens e àquelas com receptores hormonais negativos. As co-morbilidades devem ser cuidadosamente pesadas nestes casos.

- Doentes com receptores hormonais positivos, gânglios positivos, na pré-menopausa. Quimioterapia baseada em antraciclinas seguida de hormonoterapia por cinco anos.

Considerar para as doentes com menos de 40 anos e que persistem menstruando regularmente ou que mantêm níveis de estradiol elevados após o término da quimioterapia, a adição do análogo LHRH ao tamoxifeno por dois a cinco anos. Esta

recomendação fundamenta-se num estudo intergrupo INT 0101 apresentado na ASCO - *American Society of Clinical Oncology* de 2002.

7.4.6 Doentes que não devem receber quimioterapia adjuvante

- Doentes com carcinoma lobular ou ductal in situ ou microinvasivo
- T<0,5 cm; T 0,6 a 1cm com grau nuclear 1 a 2, na ausência de factores adversos como invasão angiolinfatica, idade < 35 anos, receptor hormonal negativo ou sobreexpressão do HER-2 .

A indicação dos 35 anos de idade é baseada no consenso de Saint Gallen. Um grande estudo canadiense recente sugere idade de corte de 40 anos [*Breast Cancer Res Treat 76* (suppl1): S47, 2002, abstr137]. Embora o NCCN inclua HER-2 como factor adverso na indicação de quimioterapia djuvante em tumores menores que 01 cm, o consenso de Saint Gallen de 2003 não inclui este parâmetro.

Quadro 3: Categorias de risco para o cancro da mama

Grupo de risco	Tamanho do tumor	Receptores de estrogéneo	Grau	Idade	Observações
Mínimo	<1 cm	Positivos	1	>35anos	Devem estar presentes todos os factores
Intermédio	1-2 cm	Positivos	1-2	Qualquer	Devem estar presentes todos os factores
Alto	>2cm	Negativos	2-3	Qualquer	Pelo menos um factor

Fonte: Cancro da mama: normas de orientação Clínica. IPOFG – CROP, AS (2004)

8. Cancro da mama localmente avançado

Grupo bastante heterogéneo de tumores. Nos Estados Unidos representa apenas 2 a 5% de todos os tumores de mama. Consideram-se tumores localmente avançados os tumores IIIA (excepto T3N0M0), IIIB e IIIC.

Para facilitar o manuseio clínico pode-se subdividir estes tumores em três grupos:

- Tumores operáveis ao diagnóstico – AJCC, estádio clínico T3N0 ou N1M0.
- Tumores inoperáveis ao diagnóstico – AJCC, estádio clínico T4 ou N2 a N3M0 ou ambos.
- Tumor de mama inflamatório – AJCC, estádio clínico T4dN0 a N3M0.

O esquema ideal de quimioterapia ainda é algo bastante discutido. No estudo de Aberdeen (2003) foram incluídos doentes com tumores de 3 cm ou mais, ou tumores localmente avançados (T3/T4 ou N2) onde os doentes foram inicialmente tratados com 4 ciclos de CVAP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, prednisona), subsequentemente os doentes que apresentassem resposta completa ou parcial eram randomizados para mais 4 ciclos de CVAP ou 4 ciclos de docetaxel, com aumento da sobrevida global em 4 anos de 88% vs 69% com P = 0.05.

Nestes tumores se utilizam modalidades combinadas de tratamento, iniciando-se com quimioterapia sistemica inicial, seguida de tratamento locorregional, geralmente mastectomia seguida de radioterapia pós mastectomia e subsequente quimioterapia adjuvante. A quimioterapia neoadjuvante nestes doentes é utilizada devido ao elevado risco de metastátases, com a finalidade de conversão de tumores inoperáveis ao diagnóstico em operáveis e avaliar *in vivo* a resposta a quimioterapia. Em doentes com resposta parcial ou completa à quimioterapia, e cujas lesões são convertidas a operáveis devem submeter-se a mastectomia para retirada do tumor e facilitar o controle locoregional e avaliar controle patológico de resposta aos fármacos.

Um estudo randomizado do NSABO B-18 comparando quimioterapia neoadjuvante e adjuvante. Nestes estudos não houve diferença na sobrevida global, controle local ou conservação da mama, assim a decisão de se fazer quimioterapia pré ou pós-operatória baseia-se em outros factores (In DeVita 2005: p.1451).

- Doentes que necessitem de mastectomia podem realizar *downstaging* para subsequente cirurgia conservadora.
- Doentes com tumores volumosos podem fazer *downstaging* para permitir tumorectomia com melhores efeitos cosméticos.
- Avaliação da resposta individual dos doentes à quimioterapia *in vivo*.
- A resposta patológica após quimioterapia é um importante factor prognóstico.
- Nas doentes que obtiveram *downstaging* suficiente para permitir cirurgia conservadora, a irradiação da mama também é indicada de modo similar àqueles doentes não submetidos à quimioterapia neoadjuvante.

Os guidelines da *American Society of Clinical Oncology* – ASCO após estudo de Recht et al (2001) recomendam que de um modo geral a radioterapia está indicada em doentes após a realização de quimioterapia neoadjuvante. Isto deve-se, sobretudo, ao facto de que a maioria dos doentes que se submeteram à mastectomia apresentou inicialmente tumores localmente avançados T3/T4 ou a presença de 4 ou mais gânglios axilares positivos.

8.1 Tumores operáveis

A maioria dos carcinomas da mama é tratada com terapêutica combinada. As opções para este grupo de doentes são:

1 – Mastectomia seguida de tratamento sistémico adjuvante de acordo com os achados patológicos e radioterapia.

2 – Quimioterapia neoadjuvante para *downstaging* e cirurgia conservadora associada à radioterapia para os que apresentarem resposta e mastectomia para os não responsivos, com alguns estudos associando quimioterapia adicional.

3 – Cirurgia conservadora para os casos onde o efeito cosmético possa ser alcançado associado à radioterapia na mama intacta e tratamento sistémico se indicado.

8.2 Tumores inoperáveis

Ao carcinoma da mama localmente avançado está indicada modalidade combinada de tratamento com quimioterapia sistémica inicial, tanto devido ao elevado risco de doença metastática, como (com finalidade de *downtaging*) associado a tratamento loco regional com mastectomia e radioterapia pós-mastectomia, geralmente seguida de quimioterapia. O tratamento quimioterápico de primeira linha inclui antraciclina (doxorrubicina) e a associação de taxanos.

Doentes com resposta completa ou parcial à quimioterapia e cujos tumores passam a ser operáveis. O passo seguinte é realizar a mastectomia, tanto para facilitar o controle locorregional, como para permitir a avaliação da resposta patológica. Para os tumores que permanecem inoperáveis, pós-quimioterapia de primeira linha, a opção é passar para quimioterapia de segunda linha ou radioterapia pré-operatória. O maior objectivo do tratamento é tornar o tumor operável.

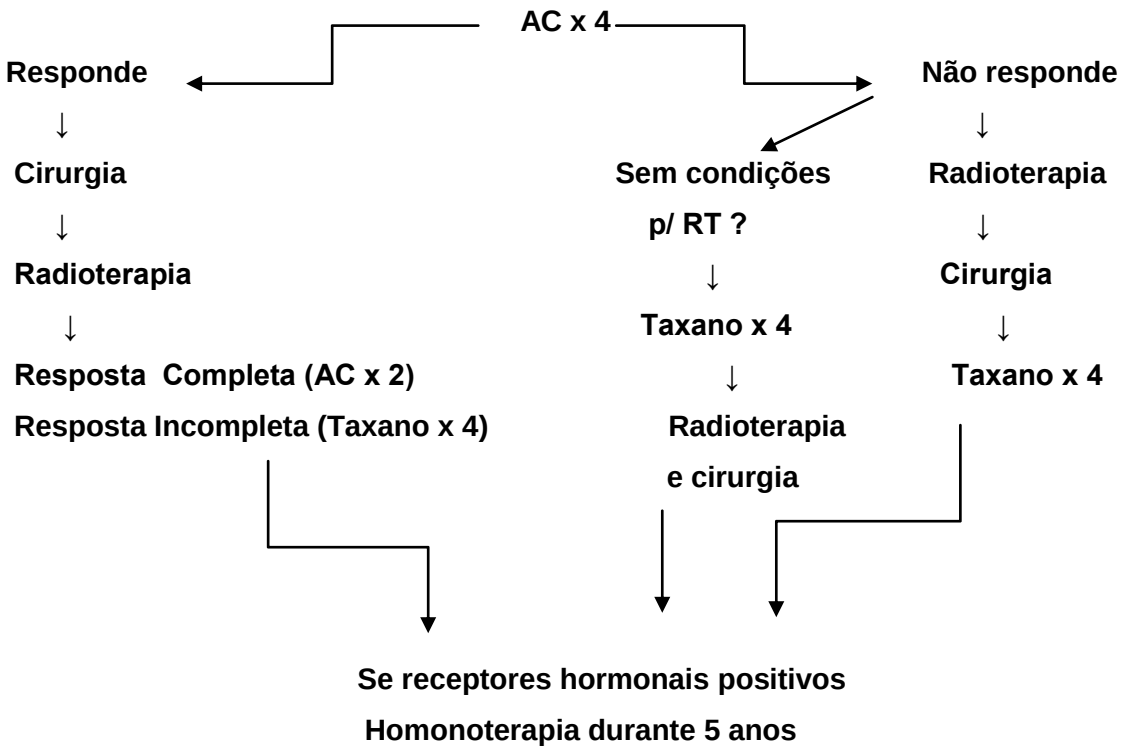
8.3 Cancro da mama inflamatório

Nos Estados Unidos o cancro da mama inflamatório corresponde a menos de 1% dos casos de cancro da mama. Devido ao prognóstico reservado, está indicado o uso de modalidades terapêuticas agressivas combinadas. Quimioterapia neoadjuvante associada à terapia locoregional e quimioterapia adjuvante. Indica-se o uso de esquemas que contenham antraciclinas e taxanos.

Em doentes com tumores operáveis, a quimioterapia pré-operatória promove resultados similares à quimioterapia pós-operatória, em termos de sobrevida global e sobrevida livre de recorrência (*J. Clin. Oncol*19: 4224,2001). A quimioterapia neoadjuvante apresenta como vantagem a avaliação da resposta do tumor à quimioterapia e o *downstaging* do tumor com maior taxa de conservação da mama. Em doentes muito idosas ou extremamente debilitadas e com receptores hormonais positivos, deve-se considerar o uso de hormonoterapia neoadjuvante.

Doentes com *downstaging* viabilizando cirurgia conservadora, devem ser submetidos a radioterapia com manejo similar aos doentes que não receberam quimioterapia previa.

Quadro 4: Abordagem do carcinoma localmente avançado e do carcinoma inflamatório



Fonte: Cancro da mama: normas de orientação Clínica. IPOFG – CROP, AS (2004)

9. Cancro da mama metastático

O objectivo principal do tratamento de doentes com metástases é a paliação de sintomas. O tratamento consiste em controlar o ritmo da doença, manter a qualidade de vida dos doentes e melhorar ou eliminar os sintomas relacionados à doença.

Apesar da terapêutica sistémica permanece como pedra angular do tratamento do cancro metastático com quimioterapia ou hormonoterapia, a atenção especial e o tratamento específico devem ser dados à dor, dispneia, caquexia, depressão e outros sintomas frequentemente associados à disseminação da doença. É necessário uma equipe multidisciplinar com participação de enfermeiras, oncologista, psicólogo ou psiquiatra e assistente social.

Segundo Hellman (2000) a metastização dá-se com maior frequência para os ossos, seguida da metastização locoregional, pulmonar e pleural, fígado e SNC (sistema nervoso central). Cerca de 1/3 dos doentes com cancro da mama recorrente apresentam inicialmente recorrência locoregional, com envolvimento de gânglios regionais ou parede do tórax, com diagnósticos realizados através de exame clínico e subsequente confirmação por biópsia.

Há uma grande heterogeneidade no aparecimento de doença metastática, no entanto certas características podem ser usadas para predizer quais doentes irão apresentar um curso mais favorável.

9.1 Indicadores de curso clínico favorável

Os fatores que afetam o prognostico dos doentes com câncer de mama metastáticos (In DeVita, 2005:1454):

1- Intervalo livre de doença prolongado (pelo menos dois anos após o diagnóstico) sendo que quanto maior for o intervalo livre de doença, maior será a esperança de vida;
2- Tumores com receptores hormonais positivos;
3- Resposta prévia à quimioterapia ou hormonoterapia;

4- Local único de metastização;
5- Ausência de envolvimento de fígado, parenquima pulmonar ou SNC.

A evolução e seguimento de doentes com suspeita ou confirmação de metástases devem incluir história e exame físico completo, hemograma, função renal e hepática, perfil metabólico, tomografia do tórax, abdome e pelve, cintilograma ósseo e marcadores tumorais. A indicação de PET Scan é importante naqueles casos suspeitos, onde os demais métodos complementares de imagem, inclusive a ressonância magnética, não foram elucidativos.

A monitorização dos marcadores tumorais (CA 15-3, CEA) é importante na evolução do tratamento sistémico, no entanto o uso de marcadores como parte de rotina de avaliação das metástases é controverso e deve ser discutido entre oncologista e paciente.

Cuidados especiais em doentes com evidência de metastização em locais não habituais, sobretudo em doentes cujo achado ocorre cinco anos após o diagnóstico inicial e se há evidência de outro primário. A biópsia destas metástases sempre que possível deve ser realizada para confirmação a histológica, como por exemplo: se o tumor de um paciente previamente com RH (+) permanece positivo e assim candidato à terapêutica endócrina tal como para a valiação da expressão do HER-2, dado estarem descritas discrepâncias entre a imunoexpressão entre a metástase e o tumor primário (In DeVita, 2005: p.1455).

Quadro 5: Factores de prognóstico da primeira recorrência/ metastatização

Factor Prognóstico	Mau prognóstico
Tipos de Metastatização	
N.º de localização das metástases	2 localizações metastáticas > 2
Localização das metástases	Cerebral , carcinomatose leptomeningea Hepática, linfangite carcinomatosa pulmonar
Características Clínicas	
Tratamento adjuvante	Sim
Intervalo livre de doença	<18-24 meses
"Performance status"	WHO > 2
LDH	Elevada
Estádio Inicial	
Tumor primário	>20 – 30 mm G 3 HER-2 +++ Receptores hormonais negativos
Gânglios axilares	Positivos, particularmente + de 3

Fonte: Cancro da mama: normas de orientação Clínica. IPOFG – CROP, AS (2004)

9.2 Terapêutica direccionada aos sintomas

A terapêutica direccionada aos sintomas pode ser considerada em doentes com metástases sintomáticas na pele, tecidos moles, ossos, pleura, fígado e SNC:

Derrame Pleural – toracocentese para alívio de sintomas e confirmação diagnóstica. Pode ser repetida enquanto se realiza tratamento sistémico. Se a resposta ao tratamento sistémico é improvável, a drenagem torácica e a pleurodese podem ser realizadas precocemente. O controlo do derrame é evidenciado em 50 a 90% dos casos.

Lesão do SNC isolada – cirurgia (quando mínimas ou em ausência de metástases extra craniana) para a recessão da lesão seguida de radioterapia. Radioterapia estereotáxica quando não houver possibilidade de cirurgia.

Lesões pulmonares isoladas - biópsia e recessão estão indicadas para excluir a possibilidade de segundo primário, sobretudo, em fumadores.

Metástase hepática – diferente do cancro do cólon, os estudos ainda são limitados para comprovar o benefício da recessão das lesões.

Metástases ósseas – bifosfonatos (pamidronato ou ácido zoledrónico) de acordo com os protocolos da ASCO está indicado na presença de lesões líticas evidenciadas em exames de imagem.

A maioria dos doentes com cancro da mama metastático são candidatos à terapia sistémica. A escolha depende da evolução da doença, da presença ou ausência de sintomas, da severidade dos mesmos e da expressão dos receptores hormonais e do c-erbB2.

10. Recorrências: local, locoregional e local pós mastectomia

Aproximadamente 25 < 50 % das recorrências são detectadas por mamografias de rotina. Pode ser como um novo grupo de microcalcifiaçoes, presença de nova massa, aumento da distorção arquitetural. Mastectomia de salvação é a medida realizada na presença de recorrência após cirurgia mamária conservadora.

Alguns factores estão relacionados ao prognóstico destas recorrências, dentre eles o intervalo de aparecimento menor que 2 a 5 anos, presença de tumores pequenos, gânglios negativos. As recorrências, em doentes com receptores hormonais positivos com baixo grau e de detecção por mamografia, apresentam melhor prognóstico. O papel da terapia sistêmica após recorrência local permanece incerto. Foi indicada para doentes de pior prognóstico.

Geralmente aparecem como um ou mais nódulos assintomáticos na pele do tórax (parede), ou em pregas cutâneas. Apresentações menos frequentes incluem rush cutâneo, ulceração, lesões inflamatórias ou carcinoma. A biópsia é indicada para confirmar o diagnóstico e realizar doseamento de receptores hormonais para estrogéneo e progesterona. Vinte a trinta por cento dos casos apresentam metástases à distância na vigência da recorrência. A grande maioria das recorrências locais, aproximadamente 90% ocorre até os cinco anos após a mastectomia. O re-estadiamento está indicado no momento do diagnóstico.

O fator prognóstico mais importante é o intervalo livre de doença com intervalos curtos (inferiores a 2 a 5 anos) associados ao pior prognóstico. O estádio cirúrgico inicial, status linfonodal, número de sítios de recorrências, local das recorrências, grau do tumor, idade do doente status dos receptores hormonais e tipo de tratamento prévio são factores determinantes de prognóstico.

A radioterapia está indicada em casos não previamente irradiados, o uso de terapia sistémica é aplicado devido a grande parcela de doentes que desenvolvem metástases à distância. A recorrencia de gânglios regionais na maioria dos doentes se apresenta como massa assintomática na axila ou região supraclavicular. Biópsia associada ao doseamento de receptores hormonais deve ser realizada e se possível a ressecção cirúrgica.

Quadro 6: Esquemas de Quimioterapia

Esquemas de quimioterapia para o cancro da mama		
CMF	**Ciclofosfamida:** 600 mg/m2 i.v. Dias 1 e 8 **MTX:** 40 mg/m2 i.v. dias 1e8 **5FU:** 600 mg/m2 i.v dias 1 e8	6 ciclos4/4 semanas
AC	**Ciclofosfamida:** 600 mg/m2 i.v dia 1 **Adriamicina:** 600 mg/m2 i.v dia 1	4 ciclos 3/3 semanas
FEC	**Ciclofosfamida:** 500 mg/m2 i.v dia 1 **Epirrubicina:** 100 mg/m2 i.v dia 1 **5-Fluorouracil:** 500 mg/m2 i.v dia 1	6 ciclos 3/3 semanas
AC/Paclitaxel	4 ciclos de **AC** seguido de 4 ciclos de **Taxol** , 175 mg/m2 i.v em infusão de 03 horas dia 1	4+4 ciclos 3/3 semanas

Fonte: Cancro da mama: normas de orientação Clínica. IPOFG – CROP, AS (2004)

Quadro 7: Fármacos utilizadas em Hormonoterapia

Hormonoterapia no cancro da mama	
Tamoxifeno	20 mg/dia p.o
Anastrozole	1 mg/dia p.o
Letrozole	2,5 mg/dia p.o
Exemestano	25 mg/dia p.o
Acetato de megestrol	160 mg/dia p.o
Goserelina	3,6 mg/mensal s.c

Fonte: Cancro da mama: normas de orientação Clínica. IPOFG – CROP, AS (2004)

11. DCIS – intraductal ou não invasivo

São classificados de acordo com AJCC em TisNoMo, diferente dos microinvasores, que são classificados em T1a. A classificação destes tumores é baseada no grau nuclear e subtipo arquitetural ou ambos. De acordo com o grau nuclear são classificados em baixo grau (I), intermédio (II) ou alto grau (III), e de acordo com o subtipo arquitetural em comedo, papilar, micropapilar, sólido, ou de acordo com alguns autores em comedo e não comedo. Os DCIS de alto grau nuclear e os subtipos comedo, tendem a estar associado a elevadas taxas de proliferação celular e agressão biológica.

A maioria das lesões é encontrada em mamografias de rastreio em doentes assintomáticos. Os factores de risco para seu desenvolvimento são os mesmos do carcinoma invasor. Apresentam uma história natural longa. O risco de desenvolver carcinoma invasor por parte destes doentes foi de nove vezes maior do que as encontradas na população em geral (Burstein:2004).

Actualmente existem três opções de tratamento local para o carcinoma ductal in situ: excisão (nodulectomia ou cirurgia conservadora da mama) seguida de radioterapia, excisão isolada associado à observação e mastectomia. As doentes candidatas à cirurgia conservadora da mama, apresentavam doença unilateral, margens de ressecção negativas, doença unicêntrica, tumores de 4 a 5 centímetros ou menores e ausência de contra-indicações para cirurgia conservadora.

As contra-indicações ao procedimento incluem: microcalcificações difusas suspeitas, doença multicêntrica, radioterapia prévia, doenças do colágeneo em atividade, tamanho do tumor desproporcional ao tamanho da mama e gravidez em virtude da contra-indicação da radioterapia.

A realização de radioterapia após cirurgia é efectiva em reduzir o risco de recorrência local, tendo, no entanto algumas argumentações contrárias à realização. Estudos clínicos randomizados não mostraram aumento da sobrevida com a adição da radioterapia. No entanto, a recorrência em mama contralateral e ipsilateral em sete anos reduziu significativamente. Um grande estudo realizado para avaliação desta terapêutica foi o NSABP B-17, onde foram randomizados 818 doentes para radiação ou não radiação após a cirurgia. A realização da radioterapia reduziu a recorrência local para todos os

tipos patológicos analisados. Outro estudo, o EORTC 10853, incluiu 1010 doentes para receber ou não radioterapia e realizou um follow-up de 4,7 anos, com a redução de recorrência ipsilateral de aproximadamente 44 %, sem, no entanto em ambos estudos mostrar impacto na sobrevida global.

A hormonoterapia adjuvante deve ser considerada em doentes com DCIS. Um estudo randomizado, o NSABP B-24, separou 1804 doentes em dois grupos, onde um grupo receberia tamoxifeno (20 mg ao dia durante 5 anos) e o outro grupo não receberia terapia endócrina após cirurgia conservadora da mama e radioterapia. Não houve modificação em relação à sobrevida global, no entanto houve significativa redução de recorrência ipsilateral e evidência de cancro da mama contralateral, além de outros eventos.

Em relação aos inibidores da aromatase, ainda são necessários estudos para avaliar melhor sua resposta. Está em seguimento o estudo do NSABP B-35, com inclusão de mulheres na pós-menopausa com um braço em uso de tamoxifeno e outro em uso de anastrozole, após a realização de cirurgia conservadora da mama associada à radioterapia.

O estadiamento dos gânglios axilares não está indicado para as lesões de DCIS. A incidência de envolvimento ganglionar é menor que 1%. A radioterapia é realizada em raios tangenciais envolvendo toda a mama, seguido de Boost. Não está indicada a radiação de gânglios regionais.

Dos doentes envolvidos neste grupo, um pequeno percentual beneficiará de mastectomia. São doentes com tumores maiores que quatro a cinco centímetros, evidência de microalcificaçoes extensas na mamografia, evidência de tamanho do tumor desproporcional ao tamanho da mama.

OBJECTIVOS

1. Analisar as características epidemiológicas dos tumores de mama em relação à idade, procedência, história familiar e pessoal de cancro, características hormonais, localização e sintomatologia mais frequentes, assim como a participação em programas de rastreio das populações estudadas;

2. Comparar tipos histológicos mais frequentemente encontrados nas duas instituições, assim como o estadiamento e traçar o paralelo entre estadiamento e nível de desenvolvimento nos dois países, Brasil e Portugal;

3. Avaliar os critérios e percentagem de tratamento cirúrgico conservador em detrimento da mastectomia e efectuar a comparação entre as duas instituições estudadas;

4. Analisar a terapêutica abordada nas duas instituições, IPO e ICC, e correlação com protocolos de tratamento;

5. Avaliar o global das diferenças, se presentes, na condução das doentes com cancro da mama no período de 2003 nas duas instituições.

MÉTODOS

A população estudada incluíu todos os casos novos de cancro da mama diagnosticados no ano de 2003, no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (IPO) – Porto, Portugal e no Instituto do Câncer do Ceará (ICC) – Ceará, Brasil.

Em virtude da baixa incidência deste cancro em homens (apenas dois casos na totalidade dos casos analisados) optou-se por excluí-los do estudo, sendo então considerados apenas os cancros de mama na mulher.

Trata-se assim de um estudo retrospectivo comparativo entre os casos de cancro da mama diagnosticados no ano de 2003 nas duas instituições. Os dois centros de referência e de tratamento exclusivo de doentes oncológicos, assim como instituições de ensino e investigação nas cidades em que se encontram implantados.

No IPO os doentes têm consultas dedicadas a patologia mamária, consultas multidisciplinares de decisão terapêutica e organizado o seguimento dos doentes tratados a cancro de mama, bem como a distribuição gratuita dos medicamentos.

As definições de condutas instituidas após a confirmação diagnóstica IPO são norteadas por Normas de orientaçoes clinicas elaboradas por corpo clinico do Instituto Portugues de Oncologia que se baseiam, sobretudo, no Consenso de Saint Gallen 2003. Os casos de maior complexidade e dificil conduta são levados a reuniao do serviço e definidos com a discussao do grupo sobre a melhor conduta a ser adotada para a resoluçao do caso.

De acordo com as rotinas no ICC, inicialmente os doentes passam pelo sector de triagem. Os casos com diagnóstico histopatológico ou forte suspeita clínica serão vistos como urgente, no primeiro ambulatório disponível, ou excepcionalmente no prazo máximo de cinco dias úteis.

Na primeira consulta deve ser realizado o preenchimento completo do formulário próprio da mastologia, ressaltando a importância dos campos de diagnóstico, estadiamento e conduta. O diagnóstico definitivo é feito através de biópsia, de preferência, *core biopsy*, a ser realizada no ambulatório. A citologia servirá apenas para orientação e

só deverá ser feita nos casos que a *core biopsy* não for possível. Nos casos de citologia, suspeita, ou biópsias não conclusivas, o diagnóstico deve ser definido com biópsia de congelação no acto operatório. A mamografia será solicitada para todos os pacientes com cancro.

A abordagem da cirurgia no ICC segue o seguinte protocolo: são inicialmente realizados os exames pré-operatórios de estadiamento que incluem o hemograma completo, estudo de coagulação, radiografia de tórax PA, USG abdominal e pélvica (EC II, III, IV), ECG (para doentes com mais de 40 anos ou na presença de patologias que justifiquem a sua realização), CEA, CA15-3 (Ver possibilidade do doente em anexo), cintilografia óssea-(EC III e IV), outros exames caso haja indicativos clínicos de necessidade. Avaliação pré-operatória, risco cirúrgico de especialista, nos casos em que se detectem anormalidade que configurem em procedimento de alto risco.

A marcação de cirurgias no ICC é realizada mediante agendamento no livro de marcação com preenchimento de AIH (autorização de internamento hospitalar) com os devidos códigos; preenchimento de aviso de cirurgia, que deve ser entregue a auxiliar do ambulatório; preenchimento da prescrição do dia do internamento; preenchimento da solicitação de doadores e encaminhamento por escrito ao sector de internamento, a ser apresentado na ocasião do internamento para realização do procedimento solicitado.

As condutas para estadiamento-cirurgia no ICC se dão de acordo com estadiamento em questão: no carcinoma *in situ*, procede-se à ressecção ampla com tingimento da peça com nanquim na patologia e marcação das margens superior inferior, medial e lateral com fios. A conduta definitiva será baseada nos critérios de Van Nuys, baseando-se no tamanho da lesão, do tamanho da margem, do grau nuclear, e da presença ou não de necrose. Score predictivo de 1, 2, 3; tamanho do tumor (mm)< ou = 15 mm, 16 - 40 mm, > ou = 41 mm. Margem > ou = 10 mm, 1 - 9 mm, <ou == 1 mm, em classificação patológica de não alto grau (1 e 2), alto grau (1 ou 2) ; 1, 2 ou 3, sem comedonecrose, com comedonecrose. Deve-se utilizar a ressecção para melhorar a pontuação.

No ICC, doentes com score 8 e 9 devem ser tratados com mastectomia simples pela alta probabilidade de recidiva, os outros scores, sempre que possível devem receber tratamento conservador, seguido de radioterapia. Estádio clínico I e estádio clínico II quadrantectomia + esvaziamento axilar para os tumores até 3 cm, com localização favorável, passíveis de resultados estéticos favoráveis e com características radiológicas

satisfatórias. Nos tumores acima de 3 cm deve-se levar em conta além das características já citadas, a relação tamanho do tumor e volume mamário. Nos casos não passíveis de cirurgia conservadora, deve-se optar pela mastectomia com preservação dos peitorais e realização de esvaziamento axilar de acordo com as condutas definidas.

Estádio clínico IIIA e IIIB, estes doentes no ICC deverão sempre que houver *peformance-status* favorável, se submeter à quimioterapia neo-adjuvante com reavaliação após o terceiro ciclo (AC). A descrição do exame com medidas tumorais pré quimioterapia, deverá ser detalhada e após a reavaliação definir grau de resposta (sem resposta, resposta parcial ou resposta completa). A cirurgia preconizada é a mastectomia radical modificada, sacrificando-se o peitoral menor. Caso progressão de doença na vigência da quimioterapia, optar por cirurgia se possível, ou quimioterapia de 2ª linha. Nos casos de estadio IV deverão ser realizadas mastectomias com finalidade paliativa-higiênica.

Estudo do gânglio sentinela deverá ser realizado para tumores até 2,0 cm e axila clinicamente negativa (observar a normatização específica). Nas reconstruções mamárias, a realização do procedimento é definida em conjunto com a cirurgia plástica para confirmar a indicação do procedimento.

As pacientes submetidas a radioterapia no ICC, são doentes com tumores > que 4 cm, ou factores de risco para recidiva (margem exígua, sem condições de ampliação, embolização vascular e linfática) radioterapia da parede torácica. Radioterapia da axila para os casos de comprometimento de mais de quatro gânglios e rotura capsular. Radioterapia de mamaria interna para os tumores volumosos de quadrantes centrais. Radioterapia de fossa supraclavicular quando houver comprometimento linfonodal. Radioterapia na mama remanescente nas cirurgias conservadoras. 5000 cGy (5X200 por semana, durante 5 semanas). No caso de cirurgias conservadoras preconiza-se a adição de *boost* adicional de 1000 cGy.

Os dados analisados foram fornecidos pelos serviços de epidemiologia das referidas instituições e previamente autorizados por suas comissões de ética. Foram fornecidos com base no número do processo clínico e data do diagnóstico de cada paciente, num total de 1155 processos clínicos avaliados, sendo 678 do IPO e 477 do ICC.

As rotinas e normatizaçoes dos serviços do caso do IPO foram obtidas mediante acompanhamento da rotina do serviço por periodo de mais de 03 meses em estagio curricular do mestrado. Os dados foram coletados dos prontuarios com consulta previa ao RORENO e aquisiçao da listagem dos processos a serem analisados. Os dados necessarios eram anexados a ficha de informaçao em anexo com os casos duvidosos levados a apreciaçao do orientador.

No caso do ICC as rotinas e normatizaçoes foram fornecidas por colegas médicos responsaveis pelo serviço de oncologia do referido hospital e visitaçao dos diversos setores sem estagio associado. Os dados foram transcritos da mesma forma e subsequentemente todas estas informaçoes foram inseridas em planilha do Excel e posteriormente transpostadas ao SPSS onde foram feitas as analises estatísticas.

Estes dados foram recolhidos mediante preenchimento de questionário previamente avaliado e autorizado (em anexo) e de acordo com os dados encontrados nos processos clínicos de ambas as instituições. Todos os dados foram reunidos pelo pesquisador.

As seguintes variáveis foram então avaliadas: Variação de idade, procedência (capital ou interior), status da menopausa* (foi considerado como idade para menopausa tardia, 50 anos), história pessoal e familiar de cancro* (foram inseridos todos os casos de cancros relatados em parentes até 2º grau), formas de detecção do tumor, onde foi levada em consideração a procura espontânea de cuidados médicos por consulta preventiva, campanhas de rastreio e auto exame, presença ou não de sintomatologia, localização do tumor, multifocalidade, tipo histológico, grau de diferenciação, classificação do tumor, estadiamento, dosagem de receptores hormonais para estrogéneo e progesterona com a exposiçao dos valores, quando mencionados, em percentuais de positividade e do c-erb B2 onde na sua grande maioria definia-se apenas se positivo ou não, o que dificultava avaliar se a tecnica empregada seria de IHC ou FISH e no caso de IHC com valores menores que 3 +, se eram realizadas tecnicas de FISH para confirmação da espressao do mesmo. Tratamento local, cirúrgia e radioterapia e sistemico incluindo fundamentalmente quimioterapia e hormonoterapia. Foram utilizados nos resultados apenas dados coletados dos processos clinicos, evitando-se ainda assim dados duvidosos e inconclusivos.

* Utiliza-se as definições e metodologia GATE.

Os doentes foram estadiados de acordo com o sistema de estadiamento do AJCC de 2002 – TNM. A avaliação do N foi definida apenas como I, II e III, não tendo sido citadas as subdivisões, em vista da sua grande maioria não ter sido assim preenchida.

O exame histopatológico foi recolhido com base nos dados emitidos pelo patologista responsável, assim como o doseamento dos receptores hormonais para estrogéneo e progesterona e c-erb B2, todos analisados por imunohistoquímica, não mencionados os casos de c-erb b2 positivos por técnica de FISH, visto o doseamento de rotina deste marcador em 2003 não ser adoptado em ambas as instituições.

O uso de anticorpos RE, RP e c-erb-B2 no ICC obedece ao protocolo organizado pelo serviço de patologia desta unidade. Foi realizada a IHQ com RE Monoclonal mouse Anti-Human Estrogen Receptor alfa, Clone 1D5, Ref.:M7047, Dako Cytomation; RP monoclonal Mouse Anti-Human Progesterone Receptor, Clone PgR636, Ref.: M3569, Dako Cytomation e c-erbB-2 Polyclonal Rabbit Anti-Human c-erb-B2 Oncoprotein, Ref.:A0485, Dako Cytomation. As diluições utilizadas foram de RE: 1:600; RP: 1:400 e c-erbB2: 1:400.

Durante o ano de 2003 o numero de doseamento de receptores hormonais para progesterona no Ceara foi percentualmente menor quando comparado aos percentuais dos mesmos receptores no Porto, assim como quando comparado ao doseamento dos receptores de estrogenio na mesma unidade hospitalar. A explicaçao para o fato é eminentemente de cunho financeiro onde nesta epoca apenas eram doseados os receptores para progesterona quando os receptores para estrogenio fossem negativos.

Na avaliação do tratamento foi levado em consideração apenas o primeiro protocolo instituído. Assim, os doentes que tiveram os seus esquemas primários de quimioterapia e hormonoterapia subsequentemente modificados não se incluíram nesta análise.

Após serem preenchidos todos os questionários, os dados foram então inseridos na base de dados – SPSS 12.0, para Windows XP e foram então realizadas análises estatísticas, dentre as quais o teste do qui - quadrado, onde o nível de significância admitido foi de $p<0,05$.

RESULTADOS

Foram analisados um total de 1126 novos casos do cancro da mama nas duas instituições, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2003, sendo 449 do Instituto do Câncer do Ceará e 677 do Instituto Português de Oncologia – IPO, Porto. Não se incluíram na análise doentes com cancro de mama masculino, tendo sido diagnosticado apenas dois casos em 2003 no IPO do Porto.

12. Características epidemiológicas e factores de risco.

12.1 Idade

Tabela 1 – Distribuição por Idade

Brasil	
N	Media
449	56.55(23-93)
Portugal	
N	Media
677	56.67(26-89)

A idade média ao diagnóstico foi de 57 anos para as duas instituições estudadas, com uma variação de 23 a 93 anos no Brasil e 26 a 89 anos em Portugal, sendo a pequena diferença de idade não estatisticamente significativa (p=0,885).

Tabela 2 – Distribuição por faixa etária.

	Brasil	Portugal
20 a 30 anos	04	06
31-40 anos	49	63
41-50 anos	120	174
51-60 anos	115	172
61-70 anos	77	143
71-80 anos	57	97
> 80 anos	27	22

12.2 Procedência:

De acordo com os dados constantes nos processos clínicos foi analisada em relação aos dois países a procedência dos doentes, considerando-se então o grande Porto (incluindo Matosinhos e V.N.Gaia) e Fortaleza e interior (incluindo Messajana e Caucaia). Os dados foram extraídos do processo clínico tendo sido encontrados os seguintes resultados:

Tabela 3 – Distribuição de acordo com a procedência.

	Procedencia dos Utentes	
Brasil	Fortaleza	Interior
	295	151
	66,1%	33.9
Portugal	Grande Porto	Interior
	92	584
	13,6 %	86,4%
Total	387 (34, 5%)	735 (65, 5%)

No IPO do Porto, a grande maioria dos doentes (mais de 80%) é de fora do Porto, havendo apenas 92 casos (13,6%) do grande Porto. No ICC, a maioria dos doentes foi proveniente da capital com uma diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$).

12.3 Idade da menopausa

Tabela 4 – Idade da Menopausa

Brasil		
	Idade media	47.45
	Mínima	33
	Máxima	57
Portugal		
	Média	48.76
	Mínima	30
	Máxima	57

A idade média da menopausa no Brasil foi de 47 anos e em Portugal de 48 anos. Foram considerados todos os casos de menopausa, inclusive as cirúrgicas. No Brasil a idade mínima foi de 33 anos e em Portugal de 30 anos e a máxima foi de 57 anos em ambos.

12.4 Status da Menopausa

Tabela 5 – Status de Menopausa

Menopausa	**Brasil**		**Portugal**		**P**
	n = 449	**%**	**n = 677**	**%**	
Pré menopausa	138	36,6	234	39,5	0,362
Menopausa	239	63,4	358	60,5	

Em relação ao status da menopausa, quando comparadas as duas instituições, não houve diferença estatisticamente significatica (p = 0,362), encontrando-se 63,4% das mulheres Brasileiras e 60,5 das mulheres Portuguesas em menopausa no momento do diagnóstico. Foi considerado como idade para menopausa tardia, 50 anos de acordo com a literatura.

12.5 Outros factores de risco

Tabela 6 – Factores de Risco

		Brasil		Portugal		P
		n = 449	%	n = 677	%	
Pat. Mamária Benigna	Sim	31	7,2	18	2,8	0,001
	Não	399	92,8	625	97,2	
Antecedente de cancro	Sim	11	2,6	29	4,5	0,98
	Não	419	97,4	614	95,5	
Hist. Familiar de cancro	Sim	232	54	296	46,1	0,012
	Não	198	46	346	53,9	

Verificou-se que existe uma diferença estatisticamente significativa apenas em relação à patologia mamária benigna, a qual foi mais frequente na população brasileira (7,2 em comparação aos 2,8% da população portuguesa).

13. Características clínicas e patológicas

13.1 Sintomatologia

Tabela 7 - Sintomas ao diagnóstico

Sintomatologia	Brasil		Portugal		P
	N = 449	%	n = 677	%	
Assintomático	60	13,4	199	29,5	0,001
Sintomático	388	86,6	476	70,5	

Foram divididas as doentes do estudo em sintomáticas e assintomáticas, sendo estas últimas na sua maioria provenientes de programas de rastreio. No que concerne à presença de sintomas, foi levado em consideração os sintomas que levaram as doentes a procurarem atendimento médico.

Nas duas populações estudadas o principal motivo de encaminhamento ao médico foi a presença de nódulo no auto-exame mamário. Foi encontrada uma diferença altamente significativa em relação à presença ou ausência de sintomas quando comparadas as duas populações, estando 29,5% das doentes portuguesas e 13, 4% das doentes brasileiras assintomáticas ao exame (p< 0, 001). Os assintomáticos resultam do aumento de lesões não palpávei evidenciadas em sua grande maioria em programas de rastreio.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre tipo histológico e sintomatologia, assim as pacientes assintomaticas não exibiam um padrão histologico definido, apesar de apresentarem tumores em estadios iniciais em sua maioria.

13.2 Localização do tumor

Tabela 8 – Localização do tumor

Localização do tumor	**Brasil n = 449**	**%**	**Portugal n = 677**	**%**	**P**
Mama Direita	217	49,1	336	49,8	0,152
Mama Esquerda	218	49,3	330	48,9	
Bilateral	7	1,6	9	1,3	

Na análise do local de aparecimento do tumor em comparação às duas populações não houve diferença estatisticamente significativa (p=0, 152). No Brasil, a maioria dos tumores diagnosticados foi na mama esquerda correspondendo a 49,3% dos casos, comparados aos 49,1% da mama direita e em Portugal, a maioria dos tumores foi diagnosticado na mama direita, correspondendo a 49,8% dos casos, comparado aos 48,9% da mama esquerda. O percentual de tumores bilaterais foi pequeno em relação a ambas as amostras correspondendo a 1,6% do total de casos do ICC e 1,3% dos casos do IPO.

Em ambas as instituições a localização mais frequente do tumor foi o QSE (quadrante supero externo), correspondendo a 39,4% dos casos diagnosticados no Brasil e 41% dos casos diagnosticados em Portugal, dado que coincide com os encontrados na literatura.

12.3 Multifocalidade

Tabela 9 – Multifocalidade

Multifocalidade	Brasil n = 449	%	Portugal N = 677	%	P
Multifocal	16	3,6	88	13,2	0,001
Não multifocal	427	96,4	580	86,8	

O comportamento dos tumores em relação à multifocalidade apresentou diferença altamente significativa entre as duas amostras analisadas com p< 0, 001. Em Portugal o percentual de tumores multifocais foi de 13,2% em relação ao Brasil, onde esta proporção foi de aproximadamente 3,6% do total de tumores analisados.

12.4 Tipo histológico

Tabela 10 – Tipos histológicos

Tipos histológicos	Brasil n = 449	%	Portugal n = 677	%	P
Ductal Invasor NOS	364	81,1	532	80,4	0,001
Misto – ductal + outro tipo	15	3,3	74	11,2	
Lobular Invasor	22	4,9	30	4,5	
Micropapilar	0	0	3	.5	
Grupo de tipos especiais	11	2,4	16	2,4	
DCIS	26	5,8	3	.5	
Outros	11	2,4	4	.6	

A classificação utilizada é baseada na classificação histológica da OMS para os tumores de mama, tendo-se optado para fins de análise estatística, agrupar os tumores mucinosos, medular, tubular, cribiforme e adenóide cística em um grupo de tipos especiais de bom prognóstico. Os casos de LCIS não foram incluídos na análise estatística, mas foram encontrados apenas dois casos na amostra deste tipo histológico em Portugal.

As diferenças em relação às duas amostras foram estatisticamente significativas (p< 0, 001). Os tipos histológicos mais comumente encontrados foram os carcinomas ductais invasores NOS (não especificados de outra forma) correspondendo a 80, 4% dos casos em Portugal e 81, 1% no Brasil. Em relação aos tumores classificados como tipos histológicos mistos, houve uma grande diferença em relação às duas amostras.

O comportamento em relação ao carcinoma lobular invasor foi similar nas duas instituições analisadas correspondendo a 4, 5 % dos casos do IPO e 4, 9 % dos casos do ICC. No que concerne aos micropapilares não foram encontrados nenhum tipo histológico na amostra do ICC e apenas foram encontrados três casos no IPO, correspondendo a 0,5% do total da amostra analisada. No subgrupo de tipos especiais de bom prognóstico, o percentual de casos encontrados foi de 2,4 % nos dois centros.

Outro tipo histológico onde foi encontrada diferença estatisticamente significativa foi em relação aos carcinomas ductais *in situ*, correspondendo a 5,8% do total de casos no ICC e apenas 0,5% dos casos no IPO. Outros tipos histológicos menos frequentes corresponderam a 2,4% dos casos no ICC e apenas 0,6% no IPO.

O pequeno percentual de DCIS evidenciado nas duas instituições configura provavelmente uma falha ou mesmo falta de programas efetivos de rastreio e orientação da população em geral, haja vista tratar-se de um tipo histológico de achado ocasional, não invasivo e de bom prognostico que permitiria tratamento mais conservador e com menos custo econômico e social. Este percentual vem aumentando nos Estados Unidos em virtude do incremento da realização de mamografias de rastreio.

12.5 Grau de diferenciação:

Tabela 11 – Grau de diferenciação

Grau de diferenciação	Brasil N = 449	%	Portugal n = 677	%	P
Bem diferenciado	94	30,6	126	20,6	0,001
Moderadamente diferenciado	133	43,3	330	53,8	
Indiferenciado	80	26,1	157	25,6	

A classificação utilizada para o grau de diferenciação em ambas as instituições foi a de Nottigham havendo na amostra utilizada diferença estatisticamente significativa com p= 0, 001.

No Brasil foi observado maior percentual de tumores bem diferenciados correspondendo a 30,6% do total de casos em comparação aos 20,6% dos casos encontrados em Portugal. Em relação aos tumores moderadamente diferenciados, corresponderam a 43, 35% dos tumores do ICC e 53, 8% dos tumores do IPO, e os tumores indiferenciados correspondendo a 26,1% dos casos do ICC e 25,6% dos casos do IPO, tendo o IPO maior percentual de tumores com pior grau de diferenciação e consequentemente de pior prognóstico.

Seguido da extensão dos linfonodos axilares e tamanho do tumor, o grau de diferenciação se apresenta como o terceiro fator mais importante em termos de prognóstico. São classficados em graus 1, 2 e 3, de acordo com escore alcançado em analise de formações tubulares, pleomorfismo nuclear e presença de mitoses.

13.6 Classificação TNM – AJCC, 2002

Classificação aplicável somente para carcinomas, com necessidade de confirmação histológica da doença.

Tamanho do Tumor (T):

Tabela 12 – Tamanho do tumor

Tamanho do Tumor (T)	Brasil		Portugal		P
	n = 449	%	n = 677	%	
1 a	6	1,5	7	1,1	
1 b	25	6,3	55	8,4	
1 c	84	21,3	226	34,5	
T1(total)	115	29,1	288	44	0,001
2	162	41	283	43,1	
3	57	14,4	35	5,3	
4	61	15,4	49	7,5	

Os dados comparativos em relação ao tamanho do tumor nas duas amostras realizadas foram altamente significativos (p=0,001). Os tumores mais comumente encontrados foram T2 correspondendo respectivamente a 41 e 43% dos tumores analisados no ICC e IPO, seguidos dos tumores T1c que corresponderam a respectivamente 21,3 e 34,5% dos tumores analisados no ICC e IPO.

Na análise global dos tumores T1 as diferenças são significativas entre as duas amostras com os tumores T1, correspondendo a 44% do total dos tumores analisados no IPO e a 29,1% dos tumores analisados no ICC. Diferenças significativas foram também observadas nos tumores de maior tamanho, T3 e T4 onde os percentuais encontrados foram significativamente maiores no Brasil, correspondendo os tumores T3 a 14,4% no ICC em relação a 5,3% no IPO e os tumores T4 correspondendo a 15,4% do total dos tumores do ICC, em relação a 7,5% no IPO, o que configura um percentual elevado de tumores localmente avançados.

Gânglios linfáticos regionais (N):

Tabela 13– Gânglios Linfáticos

Gânglios Linfáticos (N)	Brasil		Portugal		P
	n = 449	%	n = 677	%	
0	243	57,6	335	51,7	0,09
1	135	32,0	244	37,7	
2	37	8,8	49	7,5	
3	7	1,7	20	3,1	

Não houve diferença significativa na amostra analisada com p=0,09%. As duas instituições apresentaram, na sua maioria, doentes com ausência de gânglios e consequentemente de melhor prognóstico correspondendo respectivamente a 57,6% dos casos avaliados no ICC e 51,7% no IPO. Seguidamente, os tumores com presença de gânglios positivos em sua maioria eram N1, correspondendo a 32% , dos casos do ICC e 37,7% dos casos do IPO. Não foram incluídas na análise as subdivisões da classificação em virtude da maioria dos processos clínicos ainda não apresentarem a classificação em questão, o que levaria a uma análise prejudicada dos casos. Em relação aos casos classificados como N2 corresponderam a 8,8% dos casos do ICC e 7,6% dos casos do IPO e os N3 a respectivamente 1,7 e 3,1% dos casos.

Metástases à distância (M):

Tabela 14 – Metástases à distância

Metástases (M)	Brasil		Portugal		P
	N = 449	%	n = 677	%	
0 (sem metástases)	403	92,6	630	95,9	0,015
1(metástases à distância)	32	7,4	27	4,1	

Dos casos analisados em relação à presença de metástases à distância, houve diferenças estatisticamente significativas, com p=0,015. Do total da amostra 7,4% dos casos apresentavam metástases à distância na vigência do diagnóstico no ICC e 4,1% dos casos no IPO. Em ambas as instituições o foco mais frequentemente acometido por metástases foram os ossos.

Estadiamento TNM:

Tabela 15– Estadiamento TNM

Estadio	Brasil		Portugal		P
	N = 449	%	n = 677	%	
I	84	20,7	193	29,2	
IIA	114	28,1	192	29,1	
IIB	95	23,4	139	21,1	
IIIA	31	7,6	52	7,9	0,001
IIIB	44	10,8	37	5,6	
IIIC	5	1,2	20	3	
IV	33	8,1	27	4,1	

Na análise da amostra em questão as diferenças foram estatisticamente significativas com p = 0, 001. Os tumores estádio I, II A e II B corresponderam a respectivamente 20,7; 28,1 e 23,4% dos casos de cancro de mama do ICC e 29,2, 29,1 e 21,1% dos casos de cancro de mama no IPO, sendo assim os mais frequentemente encontrados, respondendo por 72,2% dos tumores do ICC e 79,9% dos tumores do IPO.

Assim conclui-se que a maioria dos tumores diagnosticados no ano de 2003 nas duas instituições correspondia a estádios iniciais, o que configura bom prognóstico e maior sobrevida. Diferenças maiores foram encontradas em relação aos tumores localmente avançados e metastáticos. Os tumores IIIA corresponderam a 7,6% dos tumores do ICC e 7,9% dos casos do IPO.

Diferença importante observou-se nos estádios IIIB onde 10,8% dos casos foram diagnosticados no ICC, contra apenas 5,6% no IPO. Em relação aos tumores IIIC este percentual já foi maior no IPO correspondendo a 3% dos casos, contra 1,2% dos casos evidenciados no ICC. Os tumores localmente avançados corresponderam a 19,6% dos casos do ICC e 16,5% dos casos do IPO.

Os tumores em estádio IV foram mais frequentes no ICC, onde corresponderam a 8,1% dos casos, comparados aos 4,1% do IPO. Percentualmente os tumores de estádio inicial foram mais frequentemente diagnosticados no IPO, em relação ao ICC. Os carcinomas *in situ* foram mais frequentes na amostra do ICC, onde foram diagnosticados 13 casos e apenas dois casos no IPO.

13.7 Receptores Hormonais

Positividade:

Tabela 16 – Receptores Hormonais (positividade)

Receptores Hormonais		Brasil n = 449	%	Portugal n = 677	%	P
Positivo p/ RE	Sim	357	90,6	524	80,2	0,001
	Não	37	9,4	129	19,8	
Positivo p/ RP	Sim	153	73,6	453	69,5	0,262
	Não	55	26,4	199	30,5	

Percentual de Receptores doseados:

Tabela 17 – Valores Percentuais dos receptores

% dosados	Receptores	Brasil n = 449	%	Portugal n = 677	%	P
Receptores Estrogéneo	Negativo	37	9,6	125	20,5	
	1-10	92	23,8	18	3,0	
	10-25	53	13,7	19	3,1	
	25-50	52	13,4	32	5,3	0,001
	50-75	70	18,1	83	13,6	
	75-100	83	21,4	332	54,5	
Receptores Progesterona	Negativo	55	27,1	189	30,7	
	1-10	27	13,3	43	7,0	
	10-25	28	13,8	46	7,5	0,002
	25-50	21	10,3	55	8,9	
	50-75	26	12,8	90	14,6	
	75-100	46	22,7	192	31,2	

Tabela 18 – Percentual de receptores doseados

	Casos					
	Válidos		"missing"		Total	
	N	Percentual	N	Percentual	N	Percentual
Rh_est *	1047	93.0%	79	7.0%	1126	100.0%
Rh_pro *	860	76.4%	266	23.6%	1126	100.0%

Foi observada uma diferença estatisticamente significativa em relação à positividade dos receptores hormonais para estrogéneo, com p=0,001. Na análise do ICC, 90,6% dos casos apresentaram receptores hormonais positivos para estrogéneo, enquanto em Portugal este percentual representou 80,2% dos casos. A positividade dos receptores hormonais tanto para estrogéneos, como para progesterona são de importante valor na avaliação do prognóstico.

Na análise da positividade dos receptores para progesterona não se encontraram diferenças estatísticas significativas entre as duas amostras analisadas, com 73,6% dos casos com receptores hormonais positivos para progesterona no ICC e 69,5% no IPO.

A amostra não nos permite fazer uma análise correcta do perfil destes doentes em virtude do elevado número de mulheres que não tem registro de receptores, sobretudo no Brasil, o que pode gerar um viés da amostra. Estes resultados devem ser avaliados com precaução, correspondendo a 23,6% do total de casos. No ICC, correspondem a 220 casos (54,2% dos casos perdidos) em relação ao IPO onde houve apenas 11casos (1,7% dos casos perdidos).

Nesta análise 68,3% dos casos do IPO apresentaram RH positivo para progesterona. No ICC não foram encontrados dados pertinentes aos receptores hormonais para progesterona, sobretudo quando os receptores para estrogéneo eram positivos. Em termos percentuais foi encontrada diferença estatisticamente significativa, tanto em relação aos receptores para estrogéneo, como para progesterona (p= 0, 001 e 0,002 respectivamente).

A justificativa para a reduzida quantidade de pacientes com dosagem dos receptores hormonais para progesterona no ICC é de ordem economica, pois o Sistema

de Saude local não permitia seu doseamento no caso de positividade para receptores de estrogenio, justificando assim a seu reduzido percentual.

Na análise do percentual dos receptores hormonais, a literatura considera actualmente como positivos valores superiores a 10%. Em Portugal, no IPO foram evidenciados 54,5% dos casos com receptores hormonais positivos, expressos em valor percentual conforme preconizado actualmente com positividade acima de 75%, em comparação a apenas 24,1% no Brasil, no ICC.

Quanto maior o percentual de positividade dos receptores melhor se configura o prognóstico e a resposta à hormonoterapia. Foi observado um maior número de casos com doseamento de receptores hormonais negativos no IPO em comparação ao ICC, com valores percentuais de respectivamente 9,6 e 20,5%, o que neste caso confere um pior prognóstico.

Na análise percentual dos receptores hormonais para progesterona configurou-se novamente como problema pelo elevado número de casos perdidos, correspondendo a 55,2% do total dos casos no Brasil, o que não permite uma avaliação correcta da análise. Em relação a Portugal, em apenas 7,3% dos casos não foi efectuado o doseamento dos receptores hormonais para progesterona, apresentando o seguinte comportamento: acima de 75% positivos, corresponderam a 28,8% do total, entre 50 e 75% positivos, encontravam-se 13,6% dos casos, entre 25 a 50%, foram 8,3% dos casos, entre 10 e 25%, foram 7% dos casos e abaixo de 10% foram 6,5% dos casos. O percentual de casos negativos foi de aproximadamente 28%.

13.8 Oncogene c-erbB2

Tabela 19– Doseamento de c-erbB2

c-erb B2	Brasil		Portugal		P
	n = 449	%	n = 677	%	
Positivo	59	13,5	69	10,5	0,001
Negativo	73	16,7	175	26,5	
Não quantificado	305	69,8	416	63,0	

Na análise do c-erbB2, a comparação entre as duas amostras mostrou diferenças significativas, com p= 0,001. O percentual de casos positivos foi maior na amostra do ICC, em comparação à do IPO com 13,5 e 10,5% respectivamente; relativamente aos valores negativos os percentuais foram de 16,7% no ICC e 26,5% no IPO. Os casos onde o c-erbB2 não foi quantificado foram de 69,8% no ICC e 63% no IPO.

As doentes cujos tumores apresentam positividade para o c-erbB2 apresentam pior prognóstico, no entanto este marcador em 2003 ainda não era avaliado por rotina nas duas instituições. A importância da determinação, além de valor prognóstico, indica aqueles doentes que irão se beneficiar com imunoterapia com o trastuzumab (Herceptin®), inicialmente indicado para uso em tumores metastáticos, mas actualmente está aprovada a sua utilização em tratamento adjuvante nos tumores com positividade para o c-erbB2 (IHC 3+ ou FISH- fluorescence *in situ* hybridization).

14. Tratamento

14.1 Cirurgia conservadora e mastectomia

Tabela 20 – Procedimentos Cirúrgicos

Procedimento Cirúrgico	Brasil n = 449	%	Portugal N = 677	%	P
Cirurgia Conservadora	103	23,4	192	28,7	0,001
Mastectomia	283	64,2	462	69,0	
Não realizada	55	12,5	16	2,4	

A diferença em relação ao tratamento cirúrgico da doença nas duas amostras analisadas foi estatisticamente significativa, com p=0, 001. Foi analisado o tipo de cirurgia realizado para os dois grupos de doentes evidenciando-se ainda um número elevado de mastectomia em relação à cirurgia conservadora. Da amostra em questão, 64,2% dos casos do ICC e 69% dos casos do IPO foram submetidos a mastectomia, comparados aos 23,4% dos casos do ICC e 28,7% dos casos do IPO submetidos a cirurgia conservadora.

A diferença maior nota-se em relação aos casos não submetidos a tratamento cirúrgico, onde a percentagem foi superior no ICC quando comparado com o IPO, com 12,5 e 2,4 % dos casos respectivamente. Neste grupo estão inseridas as doentes com metástases a distância ao diagnóstico. Relativamente à reconstrução cirúrgica imediata, foi mais frequentemente observado no ICC do que no IPO.

14.2 Esvaziamento axilar e pesquisa de gânglio sentinela

Tabela 21 – Esvaziamento axilar e pesquisa de gânglio sentinela

Esvaziamento Axilar		**Brasil**		**Portugal**		**P**
Pesquisa de GS		**n = 449**	**%**	**n = 677**	**%**	
Esvaziamento Axilar	Realizado	335	76,1	589	87,9	
	Não Realizado	105	23,9	81	12,1	0,001
Gânglio Sentinela	Realizado	52	11,8	83	12,4	
	Não Realizado	388	88,2	587	87,6	NS

Na análise complementar do tratamento local da doença foi feita a análise do esvaziamento axilar e a pesquisa de gânglio sentinela. Em relação ao esvaziamento axilar houve uma diferença estatisticamente significativa em relação às duas amostras, (p=0, 001). No ICC 23,9% das doentes não foram submetidas ao esvaziamento ganglionar comparado aos 12,1% dos casos do IPO. Talvez este valor se justifique em parte pelo elevado percentual de doentes não submetidas a tratamento cirúrgico.

14.3 Radioterapia:

Tabela 22 – Radioterapia

Radioterapia	**Brasil**		**Portugal**		**P**
	n = 449	**%**	**n = 677**	**%**	
Adjuvante	280	65,6	502	76,5	
Neoadjuvante	4	0,9	2	0,3	
Paliativa	20	4,7	13	2,0	0,001
Não realizado	123	28,8	139	21,2	

Relativamente ao tratamento com radioterapia, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas em relação às amostras analisadas (p=0, 001). A grande maioria das doentes foi submetida à radioterapia adjuvante, com maior percentual encontrado no IPO com 76,5% dos casos em relação a 65,6% dos casos do ICC.

Em relação à radioterapia neoajuvante foi observada uma pequena percentagem nas duas instituições correspondendo a 0, 9% dos casos do ICC e 0, 3% dos casos do IPO. Há que ressalvar que a utilização da radioterapia como tratamento neoajuvante resume-se aos casos isolados de doentes com tumores localmente avançados não responsivos a tratamentos sistémicos ou inflamatórios. Em relação à radioterapia paliativa, tem sua indicação, sobretudo, naqueles casos de metástases nomeadamente ósseas com finalidade antálgica. Correspondeu na análise estudada a 4,7% dos casos do ICC, onde foi maior a presença de casos de metástases iniciais e 2% dos casos no IPO. Não realizaram radioterapia complementar 28,8% dos casos do ICC e 21,2% dos casos do IPO.

14.4 Quimioterapia

Tabela 23– Tratamento sistémico – Quimioterapia

Quimioterapia	**Brasil**		**Portugal**		**P**
	n = 449	**%**	**n = 677**	**%**	
Adjuvante	193	45,3	351	53,5	0,001
Neoadjuvante	51	12	16	2,4	
Neoadjuvante + adjuvante	42	9,9	54	8,2	
Paliativo	23	5,4	15	2,3	
Não realizado	117	27,5	220	33,5	

No ICC foi mais frequente a realização de quimioterapia neoadjuvante seguida de adjuvante com 9,9% dos casos analisados em comparação aos 8,2% do IPO. Esta diferença poderá estar relacionada com o facto de existir maior número de tumores localmente avançados no ICC, o que justificaria a maior realização da quimioterapia neoadjuvante nesta população.

A quimioterapia paliativa foi realizada no ICC com 5,4% dos casos, comparados aos 2,3% do IPO, o que pode se justificar também pelo maior número de casos metastizados no ICC. O número de doentes que não realizou quimioterapia no IPO em comparação ao ICC, correspondendo a 33,5 e 27,5% respectivamente. Possivelmente este maior número de doentes que não realizaram quimioterapia no IPO estará relacionado com as doentes com tumores em estádio mais inicial e de risco mínimo.

Regimes de quimioterapia utilizados

Tabela 24 – Regimes de quimioterapia utilizados

Quimioterapia	**Brasil**		**Portugal**		**P**
Esquemas Utilizados	**n = 449**	**%**	**n = 677**	**%**	
AC	61	14,7	139	21,4	
FEC	32	7,7	174	26,8	
AC+T	13	3,1	51	7,8	0,001
CMF	100	24	54	8,3	
FAC	80	19,2	3	0,5	
Outros	13	3,1	9	1,4	

Em relação aos esquemas de quimioterapia utilizados foram encontradas alterações estatisticamente significativas, sendo que no IPO o esquema mais comumente utilizado foi o FEC, correspondendo a 26,8% dos casos em comparação aos 7,7% no ICC. Já no ICC foi especialmente utilizado o CMF correspondendo a 24% do total de casos em comparação aos 8,3% em Portugal.

Enquanto no IPO se segue o protocolo do Consenso de *Saint Gallen* de 2003, no ICC utiliza-se o protocolo do NCI - *National Cancer Institute*. A elevada utilização de um esquema não contendo antraciclina deve-se possivelmente a questões de ordem económica e não protocolares. Em relação aos esquemas contendo antraciclinas os mais comumente utilizados no IPO são FEC e AC correspondendo a 26,8 e 21,4 respectivamente, enquanto no ICC é mais comum utilizar-se FAC, seguido de AC, correspondendo a respectivamente 19,2 e 14,7%, valores inferiores aos comparados com os do IPO.

Os esquemas utilizando a associação de antraciclinas aos taxanos (AC+T) também foram mais comumente utilizados no IPO em relação ao ICC, correspondendo a 7,8 e 3,1% dos casos respectivamente.

14.5 Hormonoterapia

Tabela 25 – Tratamento Sistémico – Hormonoterapia

Hormonoterapia	Brasil		Portugal		P
	N = 449	%	n = 677	%	
Adjuvante	309	72,5	495	75,3	0,009
Neoadjuvante	4	0,9	13	2	
Paliativo	20	4,7	10	1,5	
Não realizado	93	21,8	139	21,2	

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação à realização de hormonoterapia nas amostras analisadas (p=0,009). Na grande maioria dos casos a hormonoterapia foi utilizada como terapia adjuvante, respondendo por 72,5% dos casos do ICC e 75,3% dos casos do IPO.

Em ambas as instituições a sua utilização como terapia neoadjuvante foi bastante reduzida correspondendo a 0,9% dos casos do ICC e 2% dos casos do IPO. Isto se deve nomeadamente ao facto da sua indicação ser restrita aos casos onde a quimioterapia é uma contra indicação formal, como por exemplo em idosos que apresentem co-morbilidades graves.

O seu uso como terapia paliativa correspondeu a respectivamente 4,7% dos casos do ICC e 1,5% dos casos do IPO, incluindo-se nestes casos as doentes que não responderam à quimioterapia ou que apresentavam inicialmente metástases à distância e contraindicação para a quimioterapia. Não realizaram hormonoterapia 21,8% dos casos do ICC e 21,2% dos casos do IPO, o que deve corresponder na sua maioria a doentes sem positividade para receptores de estrogéneo ou progesterona.

Tipos de medicamento utilizado

Tabela 26 – Hormonoterapia

Hormonoterapia	**Brasil**		**Portugal**		**P**
	n = 449	**%**	**n = 677**	**%**	
Tamoxifeno	304	71,5	443	67,9	
Anastrozole	26	6,1	34	5,2	
Letrozole	2	0,5	6	0,9	0,001
AnalogoLHRH	0	0	1	0,2	
TMX+analogo	0	0	29	4,4	

Na análise dos tipos de hormonoterapia evidenciaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos estudados, com p= 0,001. O tamoxifeno foi a droga mais utilizada nas duas instituições correspondendo a 71,5% dos casos do ICC e 67,9% dos casos do IPO. Actualmente os inibidores da aromatase como droga inicial no tratamento do cancro da mama com RH positivos é mais utilizado dado a melhoria da sobrevida, redução em relação à recidiva e tempo livre de doença em relação ao tamoxifeno nas mulheres em pós-menopausa.

Os inibidores da aromatase (anastrozole e letrozole) foram utilizados em 6,6% dos casos do ICC e 6,1% dos casos do IPO. Não foi utilizado em nenhum dos casos do ICC, os análogos do LHRH, tendo sido utilizados em 4,6% dos casos do IPO (0,2% isolados) possivelmente de acordo com os protocolos utilizados pela instituição.

DISCUSSÃO

Estima-se que no ano de 2005 serão diagnosticados 1430 novos casos de cancro de mama no Ceará, sendo 670 destes (53,87%) na capital de Fortaleza. No estudo em questão foram analisados todos os novos casos de cancro da mama do IPO e do ICC no ano de 2003, num total de 1126 casos.

Neste estudo não houve diferença significativa em relação à idade de diagnóstico da doença nas duas instituições, sendo essa média de 57 anos. A faixa etária mais acometida foi entre os 41- 50 anos e 51 - 60 anos, o que está de acordo com o publicado na literatura. Coincidentemente, as áreas de maior incidência correspondem às áreas em que os programas de rastreio estão mais amplamente implementados, o que estatisticamente justifica a sua realização.

Ao analisar a procedência das doentes estudadas verifou-se que a maioria dos casos foi proveniente dos centros urbanos. Facto este que estará possivelmente relacionado com uma maior dificuldade de deslocação destas doentes a estes centros de referência, assim como uma menor divulgação das campanhas de prevenção nas cidades de interior em relação à capital, e menor grau de instrução da mulher da zona rural, não familiarizada com as medidas de prevenção primária e secundária, seja por motivos de ordem moral, seja por desinformação. Provavelmente o reduzido número de doentes de fora de Fortaleza, tem origem na pouca divulgação dos métodos de rastreio na população do interior, pois as unidades de saúde destes locais não têm na grande maioria dos casos unidades de rastreio.

Na avaliação dos factores de risco não houve diferença estatisticamente significativa quer em relação à idade da menopausa das mulheres estudadas, quer em relação ao status da menopausa, já que mais de 60% das mulheres de ambas as instituições se encontravam na menopausa na data do diagnóstico, com idade média de 47 anos para as mulheres brasileiras e 48 anos para as portuguesas. Tendo-se considerado os 50 anos de idade como limite entre menopausa precoce e tardia, a maioria das mulheres do estudo é assim considerada de baixo risco em relação ao referido factor.

Houve diferença estatisticamente significativa em relação à incidência da patologia mamaria benigna nas duas instituições, com maior número de casos

observados no ICC, o que possivelmente ocorre devido a uma sub-notificação das mesmas nos registos do IPO, sobretudo devido à sua menor importância em relação a factores como os antecedentes familiares de cancro, onde não foram observadas diferenças entre os dois centros.

Na avaliação da presença de sintomatologia na data do diagnóstico houve uma diferença estatisticamente significativa entre as duas instituições, com a maioria das doentes assintomáticas no IPO, o que sugere uma maior divulgação das campanhas preventivas neste país em relação ao Brasil. Mas com a ressalva de que em ambas as instituições a grande maioria das doentes são diagnosticadas já na fase sintomática, sobretudo com queixa do aparecimento de nódulo, por auto-exame ou por meio de consulta médica.

A localização do tumor não constituiu factor de relevância, sendo praticamente igual o número de tumores diagnosticados na mama direita e esquerda em ambas as instituições, com um percentual de casos na mama esquerda um pouco maior no ICC e na mama direita um pouco maior no IPO. De referir que expandindo a análise para a população geral não se encontra diferença em relação à amostra estudada em ambas as instituições, estando a maioria dos tumores situados no QSE.

Relativamente à multifocalidade, factor de pior prognóstico, foi mais frequente nos casos do IPO, o que poderia estar relacionado tanto com recurso de diagnóstico (ressonância magnética nuclear) em casos iniciais ou situação de diagnóstico em fases mais avançadas da doença, como por um maior grau de invasão dos tumores diagnosticados nesta instituição.

A classificação histológica utilizada em ambas as instituições foi a classificação internacional de tumores da OMS, utilizando-se para fins de análise estatística, agrupar os tumores mucinosos, medular, tubular, cribiforme e adenóide cística num grupo de tipos especiais de bom prognóstico. As diferenças em relação às duas amostras foram altamente significativas ($p<0,001$). Os tipos histológicos mais comumente encontrados foram os carcinomas ductais invasores.

Em ambas as amostras os tumores diagnosticados ainda são na sua maioria de tipos histológicos bastante agressivos. Ressalva se faz ao maior número de casos de DCIS na amostra do ICC, que são tumores geralmente diagnosticados em mamografias de rastreio. Facto também observado nas estatísticas dos países desenvolvidos,

observando-se cada vez mais um maior número de DCIS ao diagnóstico e um menor percentual de tumores invasivos.

O estadiamento foi realizado de acordo com a classificação TNM de tumores do AJCC, 6ª edição de 2002. Na análise do tamanho do tumor ao diagnóstico evidenciou-se uma diferença estatisticamente significativa em relação às duas instituições, sobretudo em relação aos tumores de maior tamanho e pior prognóstico (T3 e T4), que foram encontrados com maior frequência no ICC em relação ao IPO, e com uma inversão percentual em relação aos tumores de menor tamanho.

Na avaliação do comprometimento dos gânglios, não houve diferenças significativas entre as duas instituições, com os tumores na sua grande maioria sem envolvimento de gânglios regionais (mais de 50% dos casos nas duas instituições classificados como N0, ou seja, sem evidência de metástases ganglionares) e com menos de 8% de metástases no total dos casos, sendo o local mais acometido os ossos.

No estadiamento notou-se diferença estatisticamente significativa entre as duas instituições, sobretudo, em relação aos tumores mais avançados. Tumores em estádio III C e IV foram mais comumente encontrados no ICC, quando comparados com IPO, e inversamente os tumores de diagnóstico mais precoce foram diagnosticados no IPO em relação ao ICC. O que se pode justificar pelo facto da maioria da população procurar serviço médico já na fase avançada da doença, causada por uma menor divulgação por parte das campanhas de prevenção e rastreio.

Existem em relação à análise da pesquisa dos receptores hormonais algumas peculiaridades que merecem ser discutidas. Inicialmente pode-se afirmar que existe uma diferença estatisticamente significativa em relação à positividade dos receptores hormonais para estrogéneo. A positividade dos receptores hormonais tanto para estrogéneo, como para progesterona, mas, sobretudo, para estrogéneo, são de importante valor na avaliação do prognóstico.

Na análise da positividade dos receptores para progesterona não se encontraram diferenças estatísticas significativas entre as duas amostras analisadas. No entanto, não se pode fazer uma análise correcta do perfil destes doentes em virtude do elevado número de mulheres que não têm registro de receptores, sobretudo no Brasil, o que pode gerar um viés da amostra. Por isso mesmo, estes resultados devem ser avaliados com cuidado.

No ICC o doseamento dos receptores para progesterona é apenas realizado pelo SUS – Sistema Único de Saúde, no caso de negatividade dos valores de receptores hormonais para estrogéneo, o que justifica tão baixa percentagem.

Em relação ao doseamento do c-erbB2, a comparação entre as duas amostras mostrou diferenças estatisticamente significativas, com p = 0,001. As doentes cujos tumores apresentam positividade para o c-erbB2 possuem pior prognóstico, no entanto em 2003 este marcador ainda não é doseado por rotina nas duas instituições.

A cirurgia é a terapêutica primária mais frequentemente utilizada nas mulheres com cancro da mama, com uma tendência actual para a menor radicalidade cirúrgica. Foi analisado o tipo de cirurgia realizado para os dois grupos de doentes tendo-se evidenciado ainda um número elevado de mastectomia em relação à cirurgia conservadora. Na literatura é referido que nos tumores de estádio precoce a realização de cirurgias conservadoras em detrimento de procedimentos mais radicais não tem impacto na sobrevida, nem no aparecimento de metástases.

Diferença importante notou-se em relação aos casos não submetidos a tratamento cirúrgico, onde a percentagem foi bem maior no ICC quando comparado com o IPO. Devem estar inseridos neste percentual as doentes com metástases que já respondem por aproximadamente 8% dos casos, sendo os demais, possivelmente estádios iniciais avançados os quais não tinham indicação cirúrgica e possivelmente iniciaram a abordagem com tratamento sistémico, ou mesmo factores como a idade avançada ou co-morbidades graves.

Um dado não levantado nas estatísticas, mas observado na análise das amostras estudadas, foi o maior número de reconstrução cirúrgica imediata no ICC em relação ao IPO, relacionado muito provavelmente com um maior desenvolvimento da cirurgia plástica no Brasil.

Em relação à pesquisa de gânglio sentinela não houve diferença estatística significativa na comparação das amostras, com um percentual substancialmente reduzido em comparação ao esvaziamento axilar, concluindo-se que apesar da segurança que os trabalhos vêem demonstrando em relação à realização do procedimento, a sua utilização na prática clínica ainda se encontrava em fase de implementação no ano de 2003.

A radioterapia é geralmente realizada subsequentemente à quimioterapia sob o risco de causar maior mielotoxicidade e cardiotoxicidade dependendo do esquema utilizado, nomeadamente as antraciclinas. A percentagem elevada de doentes não submetidos à radioterapia possivelmente estará relacionada com a sequência de eventos realizados, onde em alguns casos, nomeadamente os localmente avançados, passam inicialmente por quimioterapia neoadjuvante e procedimento cirúrgico para posterior realização de radioterapia quando indicado.

A orientação terapêutica do IPO segue geralmente o Consenso do *Saint Gallen*, enquanto no ICC a orientação se baseia nas condutas do *American Câncer Society*.

A quimioterapia adjuvante foi a mais usual em ambas as instituições. Diferenças marcantes foram observadas em relação à quimioterapia neoadjuvante onde foi evidenciado um maior número de tratamentos realizados no ICC, em relação ao IPO. Também foi mais frequente no ICC, a realização de quimioterapia neoadjuvante seguida de adjuvante. Esta diferença poderá estar relacionada com o maior número de tumores localmente avançados no ICC em relação ao IPO.

Foi analisada inicialmente a realização de quimioterapia adjuvante, dado que esta foi a mais frequentemente realizada, respondendo por 45,3% dos casos do ICC e 53,5% dos casos do IPO. Diferenças marcantes foram vistas em relação à quimioterapia neoadjuvante, onde foi evidenciado um maior número de tratamentos realizados no ICC, 12% em relação ao IPO com apenas 2,4% dos casos. As diferenças foram estatisticamente significativas ($p = 0,001$).

A quimioterapia paliativa foi mais realizada no ICC, o que pode se justificar pelo maior número de casos metastizados, em comparação com o IPO. No IPO, o número de doentes que não realizou quimioterapia foi menor, dado possivelmente relacionado com as doentes portadoras de tumores em estádio mais inicial e de risco mínimo.

Em relação aos esquemas de quimioterapia utilizados encontraram-se alterações estatisticamente significativas, sendo o esquema mais comumente utilizado no IPO o FEC e no ICC o CMF. O protocolo utilizado no IPO é baseado no Consenso de *Saint Gallen* de 2003 e no ICC o protocolo utilizado no NCI – *National Cancer Institute*. A razão da elevada utilização de um esquema que não contem antraciclina é possivelmente de ordem económica e não protocolar.

Em relação aos esquemas contendo antraciclinas, o IPO utiliza mais FEC e no ICC mais FAC, seguido de AC em ambos os centros. Os esquemas que utilizam a associação de antraciclinas aos taxanos (AC+T) também foram mais comumente utilizados no IPO.

Os esquemas com taxanos têm demonstrado eficácia como terapia adjuvante, seja em associação ou isoladamente, com a vantagem de apresentarem menor cardiotoxicidade em comparação às antraciclinas. No ano analisado o uso de taxanos em esquemas iniciais não era rotineiramente prescritos, o que justifica o reduzido percentual de utilização da droga.

Na grande maioria dos casos a hormonoterapia foi utilizada como terapia adjuvante, sem diferença estatisticamente significativa entre as duas instituições, como terapia neoadjuvante foi bastante reduzida. Isto se deve nomeadamente ao facto da sua indicação ser restrita aos casos onde a quimioterapia é uma contra-indicação formal, como no caso dos idosos que apresentem co-morbilidades graves.

O uso como terapia paliativa correspondeu a um percentual ainda menor, incluindo-se nestes casos as doentes que não responderam à quimioterapia ou que já de início apresentavam metástase à distância e contraindicação de tratamento com quimioterapia. Os que não realizaram hormonoterapia devem corresponder na sua maioria aos doentes sem positividade para receptores de estrogéneo ou progesterona.

Na análise das medicações utilizadas como hormonoterapia evidenciaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos estudados. O tamoxifeno foi a droga mais utilizada nas duas instituições. Em 2003 vários estudos em curso sobre o uso dos inibidores da aromatase como droga inicial no tratamento do cancro de mama com RH positivos, ainda não tinham sido publicados.

Actualmente os estudos demonstraram redução em relação à recidiva e tempo livre de doença. Os inibidores da aromatase (anastrozole e letrozole) foram utilizados nas duas instituições de acordo com as indicações habituais, nomeadamente em relação a doentes que apresentem contra indicação formal ao uso do tamoxifeno como trombose venosa profunda ou risco de cancro do endométrio. Não foi utilizado em nenhum dos casos do ICC, os análogos do LHRH, tendo sido utilizados do IPO (0,2% isolados) de acordo possivelmente com os protocolos utilizados pela instituição.

CONCLUSÃO

As pesquisas e estudos sobre o cancro da mama levam a que as mulheres portadoras desta doença sejam actualmente abordadas de maneira o menos invasiva possível. Este objectivo tem sido alcançado nos grandes centros devido à implementação de campanhas de prevenção e rastreio do cancro da mama, o que permite diagnosticar estes tumores em estádios menos avançados e justifica o aumento do número de casos de DCIS e a redução dos tumores invasivos nestes serviços, além do emprego de técnicas cirúrgicas mais conservadoras, que levam a um melhor resultado estético e consequentemente a um aumento da auto-estima por parte destas doentes.

Também têm sido observados avanços na condução da terapêutica sistémica, o que aumenta a sobrevida destas doentes, com importantes implicações na qualidade de vida. O advento das terapêuticas com anticorpos monoclonais, nomeadamente com o trastuzumab é um exemplo destes avanços, assim como o uso de drogas como as antraciclinas e taxanos e da realização da hormonoterapia, com inibidores da aromatase, isoladamente ou subsequentes ao tamoxifeno.

A pesquisa em questão foi analisada em duas populações distintas com o objectivo principal de comparar as diferenças na orientação das doentes nos dois países avaliados, o que com certeza não se pode extrapolar para a população geral. Foram encontradas diferenças em vários parâmetros avaliados com valores estatisticamente significativos. No entanto, e apesar das diferenças encontradas entre as duas instituições, ainda se observa um elevado número de tumores localmente avançados, um reduzido número de tumores em estádio inicial nas duas instituições. Condição adversa à encontrada nas estatísticas dos países mais desenvolvidos onde se encontra uma inversão desta análise.

A elevada percentagem de tumores avançados, em ambos os serviços, demonstra a falta de informação da população, sobretudo a mais carenciada, na detecção de nódulos ainda em estádio inicial, seja pelo auto-exame ou através de consulta médica. No IPO encontrou-se, em comparação ao ICC, um número menor de casos avançados e uma menor restrição à realização de tratamentos sistémicos com a correcta aplicação dos protocolos.

Identificaram-se sinais que ainda não existe uma política de prevenção efectiva no combate a esta doença agressiva, que ainda cursa com elevada mortalidade e morbilidade. As políticas de educação e efectiva realização de mamografias para o rastreio necessitam de maior divulgação, de forma a diagnosticar precocemente estes tumores e consequentemente aumentar as possibilidades de cura, o que em termos económicos também geraria uma redução de custos com tratamentos sistémicos e hospitalizações.

O estudo permitiu concluir que apesar da gravidade da doença, ambos os serviços mantêm um adequado seguimento das suas doentes, com consultas de seguimento e fornecimento gratuito de medicamentos e suporte adequados à condução do tratamento.

As instituições avaliadas são referências do tratamento do cancro nos seus países de origem e dispõem de equipes multidisciplinares na condução dos seus doentes. As instituições são hospitais escola e têm convénios com outras instituições, com as quais mantêm intercâmbios. Mantêm também actividades de formação e ensino com a realização e participação em simpósios e congressos, mantendo-se actualizados na terapêutica do cancro, para assim melhor tratarem as suas doentes.

A diferença sente-se na ausência de unidade de cuidados paliativos no ICC, possivelmente por motivos de ordem cultural. O IPO segue os protocolos do *Saint Gallen* e o ICC o protocolo do NCI. No entanto não existem diferenças significativas entre as duas instituições, tendo o IPO elaborado as suas normas de orientação para seguimento na unidade e no ICC os seus protocolos encontram-se em fase de elaboração.

Não se observaram diferenças importantes em termos epidemiológicos na população estudada. A média de idade em ambas as instituições foi de 57 anos, factor que não influenciaria isoladamente nem o tratamento nem o prognóstico.

Na investigação diagnóstica e tratamento observaram-se algumas diferenças na indicação de esquemas quimioterapicos no IPO em comparação ao ICC, facto observado pela maior realização de tratamentos com antraciclinas neste serviço, devido em parte à restrição orçamental por parte do programa de saúde, SUS, no ICC.

Este estudo revela que apesar das semelhanças na capacidade de diagnóstico e de tratamento do cancro de mama em ambas as instituições, no IPO na cidade do Porto

em Portugal e no ICC na cidade de Fortaleza no Ceará, as diferenças encontradas decorrem fundamentalmente de uma maior taxa de estádios iniciais em Portugal, possivelmente como resultado de uma maior informação da população, existência de um programa de rastreio e um acesso fácil aos cuidados médicos

A cooperação entre os dois países e suas instituições pode melhorar a formação de seus quadros e aproximar estratégias com o objectivo de alcançar melhores taxas de sobrevivência e da qualidade de vida entre os doentes com cancro de mama.

BIBLIOGRAFIA

ABREU, Evaldo.; KOIFMAN, Sergio. Fatores Prognosticos no cancer de Mama Feminina. Revista Brasileira de Cancerologia, 2002. 48(1): 113-31.

AJCC –American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. 6th edition. 2002.

AJCC - American Joint Committee on cancer staging manual, 6th edition, 2002.

ALBAIN KS, GREEN SJ, RAVDIN PM, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002;21:37)

ASCO – American Society of Clinical Oncology – Tecnology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor positive. Status report 2002. JCO – Journal Of Clinical Oncology. Vol 20. Issue 15. August,1 , 2002. 3317-3327.

ASCO - Breast Cancer Res Treat 76 (suppl1): S47, 2002, abstr137

BAST Jr, Robert C.; RAVOLIN, Peter; HAYES, Daniel F.; BATES, Susan; FRITSCHE, Hebert Jr.; JESSUP, John M.; KEMENY, Nancy; LOCKER, Gershon Y.; MENNEL Robert G. and SOMMERTED, Mark R. for ASCO tumor markers expert panel. 2000 Updae of recommendations for use of tumor markers in breast and Coloretal Cancer . Clinical Practice Guidelines of ASCO. J Clin Oncol, Marc 15, 2001: 1865-1878.

BAXTER, Nancy N; VIRNY, Beth A; BURHAN, Sam B; TUTTLE, Todd M. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of breast. JNCI- Journal of National Cancer Institute; Vol 96 ; No 6. March, 2004.

BODIAN, Carol A.; PERZIN, Karl H.; LATTES Raffaele. Lobular neoplasia. Long Term Risk of Breast Cancer and relation to other factors. Cancer 1996; 78: 1024.

BONNETE, J.; THURLIMANN, B.; RBERTSON, JFR.; KIZAKOWISKI, M.; MAURICE, L.; KOSALEWISKY, P.; VERGOTE, L.; WEBSTER, A.; STERBERG, M. and EULER, VON M.. Anastrozole Versus Tamoxifen as first line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women. Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized group Efficacy and Tolerability Study. J Clin Oncol, 18: 3748-3757, 2000, ASCO.

BURSTEIN, H J; POLYAK, K.; WONG, J S; LESTER, S C; KAELIN, C M. Review article, Ductal carcinoma in situ of the breast. NEJM, MID 350;1430-41.April,1,2004.

BUZAID, Antonio Carlos & CUTAIT, Raul. Manual de Oncologia Clinica – Hospital Sírio Libanês. Reichman and Affonso editores, 2003.

CALLE, Eugenia E.; RODRIGUES, Carmen.; WALKER-THURMOND Kimberly.; THUN,Michael J. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US Adults. NEJM 2003. 348: 1625.

Collaborative Group on hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet. 1996 Jun 22:347(9017): 1713-27.

COTRAN, Ranzi S; KUMAR,Vinay; COLLINS,Tucker; ROBBINS, Stanley L. Pathologic Basis of disease. WB Saunders; 6a edição; 1999.

DEVITA Jr, Vicente T; HELLMAN Samuel; ROSEMBERG, A Steven. Cancer – Principles and Practice of Oncology. Lippincott Willians and Wilkins; 6a edição; 2005.

ELLEDGE RM, Fuqua AS. *Estrogen and progesterone receptors.* JR Harris, ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:471

ELLEDGE RM, Green S, Pugh R, et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immune-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. Int. J. Cancer 2000;89:111.

ELLIS, Elston.IO. Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow-up. Hystopatholgy 1991:403-410.

FISCHER, Edwin R.; Anderson, Stewart.; Tan-Chiu, Elizabeth.; Fisher, Bernard.; Eaton, Lamar.; Wolmark, Norma.; Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma. NSABP P06. Cancer, 2001. 91: 1679-87.

FISHER B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty year follow-up of a randomized trialcomparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Eng J Med 2002; 347:1233

FISHER B; BRIAN J; WOLMARK N, et al. Effect of pre operative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - NSABP B18. J Clin Oncol 1997; 2483-2493.

FISHER, B. et al. Twenty- year follow up of a randomized study comparing breast –conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Eng J Med 2002; 347:1227.

FISHER,B. and others. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen receptor positive tumor.N. Engl J. Med,1989; 320:479

FISHER,B., J Dinawn Wolmark, E Mamounas, J Constatino W Poller, OR Fisher, DL Wickerham, M Deutsch R. Margolse. N Dimitrov, M Kavanah. Findings from NSABP B 17.

Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. J Clin Oncol; Feb 1,1998;16: 441:442.

FYLES, W. Anthony, M.D., David R. McCready, M.D., Lee A. Manchul, M.D.,Maureen E. Trudeau, M.D., PatriciaMerante,R.N., Melania Pintilie, M.Sc., Lorna M. Weir, M.D., and Ivo A. Olivotto, M.D. Tamoxifen with or without Breast Irradiation in Women 50 years of Age or Older with Early Breast Cancer. N Eng J Med 2004; 351: 963-70.

GEBHART, Martine J. Piccart M.D., pHd. New Stars in the Sky of Treatment for Early Breast Cancer. N Eng J Med 2004; 350: 1140-42.

GENNARI, Roberto M.D., Giuseppe Cirugliano M.D., Nicole Rotmensz, MSc., Chris Rbertson, PhD., Marco Colleoni M.D., Stefano Zurrida, M.D., Franco Nolè M.D., Filippo de Braud M.D., Laura Orlando M.D., Maria Cristina Leonardi M.D., Viviana Galimberti M.D., Mattia Intra M.D., Paolo Veronesi M.D., Giuseppe Renne M.D., Saverio Cinieri M.D., Riccardo A. Audisio M.D., Alberto Luini M.D., Roberto Orecchia M.D., Giuseppe Viale M.D., Aron Goldhirsch M.D. Breast Carcinoma in Elderly Women. Cancer 2004; 101:1302-10.

GIANNI, L. Valagussa P. Zambetti M, et.al. Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer. Seminars in Oncology 2001; 28:13.

GIULIANO AE, Dale PS, Turner PR et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel limphadenectomy. Annals of Surgery 1995. 222: 394-401.

GIULIANO AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lynphadenectomy for breat cancer. Annls of Surgery 1994: 220-391.

GIULIANO AE. HSUEH, Eddy C. Sentinel Limphonode techinique for staging of breast cancer. The Oncologist. Vol 3, No 3 , 163-165.

GOSS.Charles M. Gray Anatomia. 29ª edição. 1988. Guanabara Koogan.

GOVIDAN, Ramaswamy,Md; ARQUETE, Matthew A,MD. The Washington Manual of oncology. Lippincott Willians e Wilkins; 2003.

HAGE, Jos A Van der, Cornelis JH, van de Valde, Jean Pierre Julien, Luc Duchateau .Pre operative Chemotherapy in primary operable Breast Cancer: Results from the EORTC trial 10902.. J Clin Oncol. Nov 15,2001: 4224-4237.

HARDMAN,Joel Giffith; LIMBIRD,Lee E; GILMAN, Alfred G. Goodman and Gilman`s The Pharmacological Basis of Therapeutics. MacGraw-Hill; 10a edição;2002.

HARVEY JM, Clarck GM, Osborne CK, Alfred DC.Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predcting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer.JCO, May,1 1999; 1474

HELLMAN S, Harris JR. Natural history of breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:407.

HENDERSON, Craig I. Berry, Donald A., Demetri, George D.;Cirrincione, Constance T.Goldstein, Lori J.;Martino, Silvana.; Ingle, James N.; Cooper, Robert M.;Hayes, Daniel F.; Tkaczuk, Katherine H.; Fleming, Gini.;.Holland, James F.; Duggan, David B.; Carpenter, Jonh T.; Frei III, Emil.; Schilsky, Richard L.;Wood, Willian C.;Muss, Hyman B.; Norton, Larry. 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. JCO, 2003. 21: 976-83.

HOLMES, MD.; HUNTER DJ.; Colditz GA et al. Association of dietary intake of fat and fatty acid with risk of breast cancer. JAMA, 1999; 281:914.

HUNGHES Kevin S., M.D., Lauren A. Schnaper, M.D., Donald Berry, Ph.D., Constance Cirrincione, M.S., Beryl McCormick, M.D., Brenda Shank, M.D., Ph.D., Judith Wheeler, B.A., Lorraine A. Champion, M.B., Ch.B., Thomas J. Smith, M.D., Barbara L. Smith, M.D., Ph.D., Charles Shapiro, M.D., Hyman B. Muss, M.D., Eric Winer, M.D., Clifford Hudis, M.D., William Wood, M.D., David Sugarbaker, M.D., I. Craig Henderson, M.D., and Larry Norton, M.D., for the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in women 70 years of Age or Older with Early Breast Cancer. N Eng J med 2004; 351:971-7.

HWANG, E. Shelley. M.D., Sarah J. Nyante, B.S., Yunn Yi Chen, M.D. Ph.D., Dan Moore, Ph.D., Sandy DeVries, B.S.,M.S. James E. Korkola, Ph.D., Laura j. Esserman,M.D.,M.B.A., Frederic M. Waldman, M.D.,PhD. Clonality of Lobular Carcinoma in Situ and Synchronous Invasive Lobular Carcinoma. Cancer 2004; 100: 2562-72.

IARC - *International Association on Research of Cancer*. Cancer de Mama em Portugal. No 38, Lion, 2002).

IARC, WHO Classification of tumours No 4. Pathology and Genetics: Tumours of The Breast and Female Genital Organs. Tavassoeli, FA.; Devilee,P.2003.

INCA- Instituto Nacional do Cancer. Ministério da Saúde. Documento de consenso: Controle do Cancer de mama. Rio de Janeiro. 2004.

INCA - Instito Nacional do Cancer. Ministerio da Saúde. Estimativa 2005. Incidencia do câncer no Brasil. Rio de Janeiro. 2004

INCA - Instituto Nacional do Cancer. Ministerio da Saude. Inquerito Domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis. Brasil, 15 capitais e Distrito Federal 2002-2003. Rio de Janeiro. 2004.

JAKESJ, Raimund, Hebert Hausmaringer, Ernst Kubiste, Michael Gnant, Christian Menzek, Thomas Bauernhofer, Michael Seifert, Karin Haider, Brigitte Mineritsh, Piter Sten Dorfe, Wirna kwasny, Michael Fridirik, Guenther Steger, Viktor Weite, Hellmont Samonigg. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus Cyclophosphamide,

methotrexate and Fluorouracil: Evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone responsive breast cancer. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. J Clin oncol, Dez 15,2002:4621-4627.

JARDINES, l:Breast Cancer Overview: Risk factors,screening,genetic testing, and prevention.Cancer Management: A multidisciplinary aproach.Edited by Richard

KARJALAINAR, S.; PUKALLE, E. Social class as a prognostic factor in breast cancer survival.Cancer, 1990. 66:819-26.

KING, Mary- Claire, Joan H. Marks, Jessica B. Mandell, for the New York Breast Study Group. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to inherited Mutatios in BRCA 1 and BRCA 2. Science 302, 643-646; 2003.

KING, Mary-Claire, Ph.D. A Novel BRCA2-Biding Protein and Breast and Ovarian Tumorigenesis. N Eng J Med 2004; 350: 1252-53.

KLEIHUES P, Stewart B N. World Cancer Report. IARC Nonserial Publication; 2003.

KRIEGE, Mieke, M. Sc.Cecile T. M. Brekelmans,M.D.Ph.D., Carla Boetes, M.D., Ph.D. Peter E. Besnard, M. D.,Ph.D., Harmine M. Zonderland, M.D.Ph.D., Inge Marie Obdeijn, M.D., Radu A. Manoliu, M.D. Ph.D.,Theo Kok, M.D. Ph.D Hans Peterse, M.D., Madeleine M.A. Tilanus- Linthorst, M.D., Sara H. Muller, M.D., Ph.D, Sybren Meijer, M.D. Ph.D, Jan C. Oosterwijk, M.D. Ph.D, Louk V.A.M. Beex, M.D. Ph.D., Rob A.E.M. Tollenaar, M.D. Ph.D, Harry J. De Koning, M.D. Ph.D, Emiel J.T. Rutgers, M.D. Ph.D, and jan G.M.Klijn, M.D. Ph.D., for the Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and Mammography for Breast- Cancer Screening in women with a Familial or Genetic Predisposition. N Eng J Med351;5, 427-437,2004.

KUERER, Henry M. M.D. Ph.D., Douglas W. Arthur, M.D., Bruce G. Haffty, M.D. Repeat Breast-Conserving Surgery for In- Breast Local Breast Carcinoma Recurrence. Cancer 2004; 100:2269-79.

LEME, Luiz Henrique da Silva; SOUZA, Gustavo Antônio de. Câncer de mama em homens: aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Revista de ciências médicas, Campinas/SP: PUC/Campinas, v. 15, n. 5, p. 391-398, set./out. 2006.

LIBERMAN, Laura,M.D. Breast screening with MRI – What Are The Data for Patients at High Risk? N Eng J Med 351;5: 497-500, 2004.

LINHARES, Jose J., COTRIN, Ismael D., NORONHA Emanuelle C., FERRARO Odair.; BARACAT Farah. Polimorfismo em gene do receptor de progesterona(PROGINS) e da glutationa S transferase(GST) e risco de câncer de mama. Revisao de literatura. RBC 2006. 52(4), 387-393.

LONG Brian J, Danijela Jelovac, Venkatesh Handratta, Apinya Thiantanawat, Nicol MacPherson, Joseph Ragaz, Olga G. Goloubeva, Angela M. Brodie. Therapeutic Strategies Using the

Aromatase Inhibitor Letrozole and Tamoxifen in a Breast Cancer Model. Journal of the National Cancer Institute 2004; 96:456-65.

MAMOUNAS EP, BRYANT J, LEMBERSKY B, FEHRENBACHER L, SEDLACEK SM, FISHER B, WICKERHAM DL, YOTHERS G, SORAN A, WOLMARK N. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3686-96. Epub 2005 May 16.

MATCHAM, N.J, N. T. F Ridley, S. J. Taylor, J-L. Cook, J. Scolding. Breast screening: the use of consensus opinion for all recalls. The Breast 13, 184-187; 2003.

MÉNARD, Sylvie; Pinuccia Valagussa,Silvana Pilotti,Luca Gianni, Elia Biganzoli, Patrizia Boracchi,Gorana Tomasic,Ettore Marubini, Maria I. Colnaghi, Natale Cascinelli, Gianni Bonadonna. Response to cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil in Lymph node positive breast cancer according to HER-2 Overexpression and Other Tumor Biologic Variables.. J Clin Oncol, Jan 15, 2001: 329-335.

MERSON. M., P. Fenaroli, A. Gianatti, G. Virotta, L.G. Giuliano, A. Bonasegale, S. Bambina, S. Pericotti, U. Guerra, C. Tondini. Sentinel node biopsy in the surgical management of breast cancer: experience in a general hospital with a dedicated surgical team. The Breast, 2004; 13: 200-205.

MIGLIORETTI, Diana L. PhD., Carolyn M. Rutter, PhD., Berta m. Geller, EdD, Gary Cutter, PhD. Willian E. Barlow, PhD., Robert Rosenberg, MD., Donald L. Weaver, M.D., Stephen H. Taplin, M.D., Rachel Ballard-Barbash, M.D. M.P.H., Patricia A. Carney, PhD., Bonnie C. Yankaskas, PhD., Karla Kerlikowske, M.D. Effect of Breast Augmentation on the accuracy of Mammography and Cancer Characteristics. JAMA, 2004; 291: 442-50.

NCCN – National Comprehensive Cancer Network – Clinical Practice Guideline in oncology – Breast Cancer- 01 /2004.

OLIVOTTO, IA , Bajdick CD, Plenderleith IH, et.al. Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer, N Engl J. Med 1994;330:805.

PADUA FILHO Antonio Fortes, Sabas Carlos Vieira, Marcos Roberto Queiroz França, Suilane Coelho Ribeiro, Wilson de Oliveira Sousa Junior. Sobrevida de Pacientes com Cancer de Mama, Analise Retrospectiva de 214 casos. JBM 2003; 85:53-56.

PAZDUR, Richard; COIA, Lawrence R; HOSKINS, William J; WAGMAN, Lawrence D. Cancer Management – A multidisciplinary approach. PPR;7a edição;2002. Capitulos 8,9,10 e 11.

PEDERSEN, L., K.A. Gunnarsdottir, B.B.Rasmussen, S. Moeller, C. Lanng. The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients. The Breast 13,188-193;2004.

PELLIZZON, Antônio Cassio Assis; SALVAJOLI, João Victor; MAIA, Maria Aparecida Conte. Rotinas e Condutas em Radioterapia. Le Mar; 2ª edição; 2002. Capt. 9, p. 149.

PEROU CM, Sorlie T, Eisen MB, et.all. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; pgs:406:747.

PINHEIRO, P S; JE Tyczynsky; F Bray; J. Amado; E Matos; AC Miranda; E Limbert. Cancer in..Cancro em Portugal. IARC Technical publication No 38,Lyon 2002.

PINHEIRO, P S; TYCZYNSKI, J E; BRAZ, J; AMADO, J. A ; MATOS, E ; D.M. PARKIN. Cancer Incidence and Mortality in Portugal. EJC –European Journal of cancer; 39,2003.

RAMASWAMY, Govindan,M.D.The Washington Manual of oncoly. Lippincott Willians e Wilkins; 2002.

RECHT,A.; EDGE, Stephen B.; SOLIN,Lawrence J.; ROBINSON, David S.; ESTABROOK, Alison.; FINE, Richard E.; FLEMING, Gini F.; FORMENTI,Silvia.; HUDIS Clifford, KIRSHNER, Jeffrey.; KRAUSE,David E.; KUSKE, Robert R.; LANGER, Amy S.; SLEDGE, George W.; WHELAN, Timothy J.; PFISTER, David G. Postmastectomy Radiotherapy: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology, Vol 19, Issue 5(March), 2001: 1539-1569.

SHIMAZU, Kenzo, M.D., Yasuhiro Tamaki, M.D., Tetsuya Taguchi, M.D., Kenji Akazawa, M.D., Tomoo Inouue,M.D., Shizaburo Noguchi, M.D. Sentinel Lymph Node Biopsy Using PeriareolarInjection of Radiocolloid for patients with neoadjuvant Chemotherapy – Treated Breast Carcinoma. Cancer 2004; 100: 2555- 61.

SILVA, Leal M; BIANCH, Fernando; RODRIGUES, Tereza; MAURICIO, Joaquina. Cancro da Mama – Estadiamento, Orientação terapêutica e Follow-up. IPOFG –Porto . Oncologia Medica. Sector de cancro da mama.

SINGLETARY, SE.; TAYLOR SH et al. Ocurrence and Prognosis of contralateral breast Cancer. J Am Coll Surg 1994; 178:390-6.

SKELL, Roland T. Handbook of cancer chemotherapy. Lippincott Willians e Wilkins; 6a edição; 2003.

SLEDGE GW, Jr. Is HER-2 neu a predictor of anthracycline utility..No. J. Natl Cancer Inst. Monogr 2001;30:85)

STEWART, Bernard W. World Cancer Report. IARC Press. Lyon 2003.

TANNOCK,R L Souchaml; HORIOT, J. C; HOHANBERGER, P. Oxford Textbook of Oncology. Hardcover; 2a edição; 2002.

TAVASSOELI, FA; DEVILLE ,P .World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics Tumours of the breast and female genital organs. Edited by July 2001.

VOROBIOF, D.A., B.L. Rapoport, M. R. Chansen, C. Slabber, G. McMihael, R. Eek, C. Mohammed. First line therapy with paclitaxel (Taxol®) and pegylated liposomal

doxorubicin (Caelyx®) in patients with metastatic breast cancer: a multicentre phase II study. The Breast 2004; 13: 219-226.

WHITTEMORE, Alice S.; GONG, Gail.; ITNYRE, Jacqueline. Prevalence and contribution of BRCA-1 Mutations in Breast Cancer and Ovarian Cancer: Results from Three US population- Base- Control Studies of Ovarian cancer. Am. J. Hum. Genet. 60: 496-504, 1997.

WINER, Eric P et al, ASCO tecnology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor positive.J Clin Oncol 20:3317-3327,2002.

SITES PESQUISADOS E REFERNDADOS

AJCC – www.cancerstaging.org

ASCO – www.asco.org

ASCO – www.asco.org

CALGB – www.calgb.org

EBCTCG – www.ctsv.ox.ac.uk

EORTC – www.eortc.be

IARC – www.iarc.fr

ICC - www.hospcancer-icc.org.br

INCA – www.inca.gov.br

IPO – www.ipoporto.min-saude.pt

NCI – www.cancer.gov

NEJM – www.nejm.org

NSABP – www.nsabp.pitt.edu

OMS – www.who.int

SUS – www.saude.gov.br

Questionário Cancer de Mama

Estudo retrospectivo comparativo entre IPO e ICC - Ano 2003

Características Demográficas e populacionais

Idade	..... anos	
Sexo	masculino - 1 Feminino -2	|___|
Procedência	Capital - 1; interior -2	|___|
Profissão	.....	
Co - morbidades	tabagismo sim -1; não - 2	|___|
	etilismo sim -1; não - 2	|___|
	obesidade sim -1; não - 2	|___|
	Menarca ..... anos	
	Numero de gestações ..... Abortos	
	1a gestaçao ..... anos	
	Menopausa ..... anos	
		|___|
	THS -Terapia Hormonal de substituição sim -1; não - 2	|___|
Antec. Pessoais		
	Historia de cancer -1 Localização.....	|___|
	Exposiçao a radiações -2	|___|
	Patologia benigna mama -3	|___|
	Diabetes -4	|___|
Antec.Familiares	Historia familiar positiva em parentes do 1o grau sim -1; não - 2	|___|
	Mutações nos genes BRCA 1 e/ou 2 sim -1; não - 2	|___|
	Outras formas hereditarias de cancro da mama	

Sintomatologia	Assintomático	1	|___|
	Nodulo mamario	2	|___|
	Corrimento Mamilar	3	|___|
	Dor na mama	4	|___|
	Aumento de volume	5	|___|
	Retração da pele ou mamilo	6	|___|
	Ulceração da pele	7	|___|
Data do diagnóstico	(dd/mm/aa)	...../...../.....	
Detecção	auto - exame	1	|___|
	Consulta Medica	2	|___|
	Rastreio	3	|___|
Métodos Diagnosticos (Exames Complementares)			
Mamografia		1	|___|
USG		2	|___|
Biopsia	Agulha Fina	.....3.1	|___|
	Excisional	.....3.2	|___|
	Estereotaxica	.....3.3	|___|
Lateralidade	Direita .1 Esquerda.2 Bilateral.3		
Localizaçao TU	QSE	1	|___|
	QSI	2	|___|
	QIE	3	|___|

QII .....4 |___|
outros .....5 |___|

Questionário Cancer de Mama

Estudo retrospectivo comparativo entre IPO e ICC

Histopatológico

Carcinoma NOS (sim -1; não - 2) |___|

Ductal intraductal (in situ) -1; invasivo com componente intraductal predominante -2; Invasivo NOS - 3; comedo - 4; inflamatorio -5; medular - 6; mucinoso - 7; papilar- 8;cirroso - 9; tubular -10; outro - 11. |___|

Lobular in situ - 1; invasivo com componente intraductal in situ - 2; invasivo - 3 |___|

Mamilo Doença de Paget NOS - 1; Doença de Paget com carcinoma intraductal - 2 Doença de Paget com carcinoma ductal invasivo - 3 |___|

Outro Carcinoma Indiferenciado (sim -1; não - 2) |___|

Grau de diferenciação |___|

G 1 G 2 G 3 G 9

Estadiamento	**Descriçao**	**T**	**N**	**M**
Patológico	»»»»»»»»»»»»»			

Estadio |___|

Receptores Hormonais **Positivo** (sim -1; não - 2) |___|

Estrogenio **(%)**

Progestagenio **(%)**

C-erb -B2 Imunohistoquimica (sim -1; não - 2) |___|

Fish (sim -1; não - 2) |___|

p53 (sim -1; não - 2) |___|

outros marcadores (sim -1; não - 2) |___|

Se decorrente de protocolos especificar .....

Estadiamento Exame fisico .....1 |___|

Hemograma e bioquimica .....2 |___|

Rx de torax .....3 |___|

Mamografia .....4 |___|

Marcador tumoral -CA 15-3 .....5 |___|

Cintilograma Osseo .....6 |___|

ECO hepatico .....7 |___|

TAC abdominal .....8 |___|

Tratamento de acordo com estadiamento

Cirurgia Tumorectomia .....1 |___|

Quadrantectomia .....2 |___|

Mastectomia radical modificada .....3 |___|

Esvaziamento Axilar .....4 |___|

Ganglio sentinela .....5 |___|

Quimioterapia

Adjuvante -1; neoadjuvante - 2; Paliativa - 3 |___|

Esquemas e doses: .....

No de ciclos _____

Radioterapia Adjuvante -1; neoadjuvante - 2; Paliativa - 3 |___|

RTE -1 Braquiterapia -2 |___| |___|

Campos .....

Hormonioterapia

Tamoxifeno 1 ; anastrozol - 2; letrozole - 3; exemestano - 4 ; Analogo LHRH -5 |___|