

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Programa de Residência Médica em Mastologia

LUDMILA CADE GUERZET KAMIL

**Sobrevida De Pacientes Submetidas a Cirurgia Conservadora Após Quimioterapia
Neoadjuvante**

Rio de Janeiro

Ano 2018

LUDMILA CADE GUERZET KAMIL

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

**Sobrevida De Pacientes Submetidas a Cirurgia Conservadora Após Quimioterapia
Neoadjuvante**

**Relatório Preliminar Do Projeto De Pesquisa Sobrevida De Pacientes Submetidas
a Cirurgia Conservadora Após Quimioterapia Neoadjuvante**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva como requisito
parcial para a conclusão do programa de
residência médica em Mastologia

Orientador: Dr. Marcelo Adeodato Bello

Rio de Janeiro

Ano 2018

LUDMILA CADE GUERZET KAMIL

**Relatório Preliminar Do Projeto De Pesquisa Sobrevida De Pacientes Submetidas
a Cirurgia Conservadora Após Quimioterapia Neoadjuvante**

Avaliado e Aprovado por:

Orientador: Dr. Marcelo Adeodato Bello

Ass. _____

Avaliador: Dr. Aleksandr Salamanca

Ass. _____

Avaliador: Dr. Pedro Senise Maroun

Ass. _____

Rio de Janeiro, ____/____/____.

Rio de Janeiro

Ano 2018

RESUMO

Devido às inúmeras transformações sociais e econômicas ocorridas nas últimas décadas, o câncer tornou-se um grave problema de saúde pública, causando importantes mudanças no perfil de morbi-mortalidade da população brasileira. A incidência de câncer de mama no Brasil em 2016 foi de 56.960 casos e estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), preveem 59700 novos casos para cada ano do biênio 2018-2019. Na Unidade III do INCA (responsável pelo atendimento às pacientes com carcinoma mamário), no ano de 2016, foram atendidas 1510 pacientes com novos casos de câncer de mama, representando 39% dos casos tratados no município do Rio de Janeiro, mostrando a importância da instituição no diagnóstico e tratamento da doença. O uso da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama operável vem sendo amplamente utilizado com o intuito de facilitar o tratamento cirúrgico conservador ou em criar condições para este. Além de permitir a avaliação "in vivo" da resposta tumoral a terapia sistêmica. A fim de avaliar a sobrevida das pacientes nesse contexto foi desenhado um estudo observacional de coorte prospectiva em mulheres portadoras de câncer de mama submetidas a quimioterapia neo-adjuvante no Hospital do Câncer III (HCIII/INCA). As mulheres foram pré-selecionadas no período anterior a realização da quimioterapia neoadjuvante onde foram avaliados os critérios de elegibilidade para esta pesquisa. Após o término da quimioterapia neoadjuvante foram avaliadas a ocorrência de resposta tumoral parcial ou total e a possibilidade de cirurgia conservadora. Foi então aplicado o MDAPI e permaneceram no estudo aquelas com escore entre 0 a 2. Todas as pacientes serão acompanhadas por um período de 5 anos. Os dados foram coletados através de análise de prontuários, entrevista, exame físico, coleta de sangue periférico e coleta de fragmento do tecido tumoral. Serão considerados os seguintes desfechos: Sobrevida livre de doença; Recidiva local; Sobrevida global; Qualidade de vida. Serão coletadas as seguintes variáveis descritivas e independentes: Idade; Estado civil; Nível educacional; Ocupação; Cor da pele; Tabagismo; Etilismo; Classificação nutricional; Atividade Física; Estado de saúde;

Quimioterapia neoadjuvante; Tratamento cirúrgico; Tratamento adjuvante; Localização do tumor; Tamanho do tumor; Estadiamento clínico; Estadiamento cirúrgico; "Status" do Linfonodo sentinela; níveis do esvaziamento axilar, número de linfonodos axilares retirados; morfologia dos linfonodos axilares antes e depois da quimioterapia avaliados pela ultrassonografia; citologia da punção por agulha fina do linfonodo axilar com critérios morfológicos de malignidade; Expressão de receptor hormonal de estrogênio e progesterona; Citoqueratinas; p53; Antígeno nuclear Ki67; Complicações do tratamento cirúrgico (Hematoma, Infecção do sítio cirúrgico, Seroma, Necrose tecidual, Linfedema); Variáveis moleculares (CYP2B6, CYP3A5, ABCB1, CBR3, GSTP1, CYP17 e CYP19, PTGS2, VEGF-a, VEGF-c, EGFR, HER2). Os dados serão submetidos à análise estatística para posterior avaliação dos resultados.

Palavras-Chave: CÂNCER DE MAMA; QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE; RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA; CIRURGIA CONSERVADORA DA MAMA

LISTA DE ABREVIATURAS

A – DOXORRUBICINA

C – CICLOFOSFAMIDA

INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CANCER

NCCN – NATIONAL COMPREHANSIVE CANCER NETWORK

NSABP - NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT

RPC – RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA

T- DOCETAXEL

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. JUSTIFICATIVA	6
3. OBJETIVOS	7
3.1. <i>Objetivo Principal</i>	7
3.2. <i>Objetivos Secundários</i>	7
4. METODOLOGIA	8
5. CRONOGRAMA	10
5.1. <i>Cronograma de Execução</i>	10
6. CUSTOS DO PROJETO	10
7. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	11
8. RELATÓRIO PRELIMINAR DO PROJETO	11
REFERÊNCIAS	13

1. INTRODUÇÃO

Devido às inúmeras transformações sociais e econômicas ocorridas nas últimas décadas, o câncer tornou-se um grave problema de saúde pública, causando importantes mudanças no perfil de morbi-mortalidade da população brasileira. A incidência de câncer de mama no Brasil em 2016 foi de 56.960 casos. Na Unidade III do INCA (responsável pelo atendimento às pacientes com carcinoma mamário), no ano de 2016, foram atendidas 1510 pacientes com novos casos de câncer de mama, representando 39% dos casos tratados no município do Rio de Janeiro, mostrando a importância da instituição no diagnóstico e tratamento da doença. Vale ressaltar que para o Brasil, estimativas do INCA apontam 59.700 casos novos de câncer de mama, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o primeiro mais frequente nas mulheres das Regiões Sul (73,07/100 mil), Sudeste (69,50/100 mil), Centro-Oeste (51,96/100 mil) e Nordeste (40,36/100 mil). Na Região Norte, é o segundo tumor mais incidente (19,21/100 mil).

Nos países de baixa e média renda, o diagnóstico do câncer de mama ocorre em estágios mais avançados da doença, aumentando a morbidade relacionada ao tratamento e comprometendo a qualidade de vida e reduzindo a sobrevida das pacientes. Nesse cenário a quimioterapia neoadjuvante tem um papel que merece destaque. Em pacientes com câncer de mama operável vem sendo amplamente utilizada com o intuito de facilitar o tratamento cirúrgico conservador ou em criar condições para este. Além de permitir a avaliação "in vivo" da resposta tumoral a terapia sistêmica.

Nas pacientes com tumores inoperáveis, o uso da quimioterapia neoadjuvante tem como um dos objetivos reduzir o volume tumoral e também criar condições de operabilidade para mastectomias ou cirurgias conservadoras. Entretanto, sabe-se que o risco de recidiva local pode ser bem superior em alguns casos onde o tratamento cirúrgico conservador possa ser realizado.

Diversos estudos avaliaram a utilização da quimioterapia neoadjuvante comparativamente a adjuvante, o esquema de drogas associado a maior taxa de resposta patológica completa (RPC) a associação com aumento da taxa de cirurgias conservadoras. Destacam-se os resultados obtidos pelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 (NSABP-B18), estudo que comparou a utilização de quatro ciclos de Doxorubicina + Ciclofosfamida (AC) neoadjuvante ou adjuvante. Foram randomizadas 1523 pacientes, sendo 759 para o grupo de tratamento pós-operatório e 747 para tratamento pré-operatório. No grupo onde o tratamento foi administrado antes da cirurgia houve redução tumoral em 80% das pacientes, resposta clínica completa em 36% e resposta clínica axilar em 89% das pacientes com axila clinicamente positiva. Houve aumento de 12% na taxa de cirurgias conservadoras no grupo submetido a tratamento neoadjuvante, notadamente nas pacientes com tumores iniciais maiores de 5,1 cm, onde houve aumento de 175% na taxa de tratamento cirúrgico conservador. Não houve diferença estatisticamente significativa em sobrevida global ($p=0,83$), sobrevida livre de doença ($p=0,70$) e sobrevida livre de metástases ($p=0,79$) nos dois braços do estudo e a taxa de recorrência pós-cirurgia conservadora foi similar em ambos os grupos ($p=0,23$). Conclui-se desse estudo que a quimioterapia neoadjuvante deve ser considerada como tratamento inicial para tumores mamários que não permitam cirurgia conservadora, visto que aumenta a taxa desse tipo de cirurgia, sem comprometer a segurança do tratamento oncológico.

Nesse contexto, outro estudo de grande importância, o NSABP-B27, avaliou o efeito da adição de Docetaxel (T) ao esquema AC e as taxas de resposta tumoral, sobrevida livre de doença e sobrevida global. Os 2411 pacientes selecionados foram alocados em 3 braços, sendo que 784 pacientes receberam 4 ciclos de AC pré operatório seguido de cirurgia (braço A); 783 4 ciclos de AC seguido de 4 ciclos de T e cirurgia (braço B) e 777 4 ciclos de AC seguido de cirurgia e posteriormente 4 ciclos de T (braço C). Chegou-se a conclusão que a adição de T ao esquema neoadjuvante de AC não alterou a sobrevida livre de doença ou global, entretanto, aumentou significativamente a taxa de RPC comparado ao AC isolado (26% x 13%; $p=0,0001$). Tanto no estudo NSABP-B18 quanto no NSABP-B27, os paciente com RPC apresentam sobrevida livre de doença e sobrevida global superiores àqueles sem RPC.

Em pacientes que apresentam câncer de mama localmente avançados com superexpressão do receptor HER 2, o estudo fase III NOAH randomizou pacientes para receber 1 ano de Trastuzumabe neoadjuvante (e adjuvante) + quimioterapia neoadjuvante ou somente quimioterapia neoadjuvante (sem trastuzumabe). Os pacientes que receberam a terapia anti-HER2 neoadjuvante e adjuvante apresentaram melhor sobrevida livre de eventos, sobrevida global e maior taxa de RPC quando comparados ao grupo que não recebeu terapia alvo.

O perfil de expressão genética do câncer de mama demonstrou que os cânceres de mama triplo negativos compartilham características moleculares com os tumores BRCA-1 basal-like, que são muito sensíveis aos agentes de cruzamento do DNA, como a cisplatina. Isso levou a um interesse renovado quanto ao papel dos agentes da platina no câncer de mama. O estudo GeparSixto demonstrou que em pacientes com tumor triplo negativos a adição de carboplatina ao regime neoadjuvante de taxano e antraciclina elevou a taxa de RPC, quando comparado ao grupo que não recebeu carboplatina (53% x 37%, respectivamente). Vale lembrar que a resposta patológica completa é um poderoso indicador de benefício da quimioterapia pré-operatória e está associada com melhor prognóstico clínico (maior sobrevida livre de doença e de sobrevida global). A associação positiva entre resposta patológica completa e o melhor prognóstico foi constatada para todos os subtipos de câncer de mama, sendo que tumores receptor hormonais positivos apresentavam menor probabilidade de obter resposta patológica completa comparados aos tumores triplo negativos e HER 2 positivos.

Resultados de 20 anos de seguimento do estudo NSABP B 04 demonstram que a cirurgia conservadora quando seguida de radioterapia total da mama alcançou sobrevida livre de doença, sobrevida global e sobrevida livre de doença a distância equivalente à mastectomia mantendo um resultado cosmético aceitável. O fator mais importante da decisão de optar por uma cirurgia conservadora é a relação entre tamanho do tumor e tamanho da mama. O tumor deve ser pequeno o suficiente em relação ao tamanho da mama, para permitir a sua ressecção com margens livres e um resultado cosmético. Em pacientes com câncer de mama cuja relação tamanho tumoral e tamanho da mama seja desfavorável, a quimioterapia pré-operatória pode ser

utilizada para reduzir o tamanho do tumor de forma suficiente para permitir a cirurgia conservadora.

As diretrizes do NCCN 2017.4 para tratamento do câncer de mama apontam algumas contra indicações para cirurgia conservadora que requerem radioterapia, sendo as absolutas: Irradiação durante a gravidez; microcalcificações difusas ou de aparência suspeita de malignidade; Doença extensa que não pode ser removida através de incisão única atingindo as margens negativas com um resultado cosmético satisfatório; Margens difusamente positivas; Mutação em homozigose de ATM; e as relativas: Irradiação prévia da mama ou parede torácica; doença ativa do tecido conjuntivo envolvendo a pele (especialmente esclerodermia e lúpus); Tumores maiores que 5 cm; margem focalmente comprometida; mulheres com predisposição genética suspeita de câncer de mama.

Estudos sobre a melhor abordagem cirúrgica axilar para as pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante vêm sendo realizados, avaliando a viabilidade da biopsia do linfonodo sentinela e seu significado no contexto de quimioterapia neoadjuvante. Estudos como SENTINA, FNAC e ACOZOG Z 1071 demonstraram que a realização de marcação do linfonodo sentinela com dois traçadores e a retirada de pelo menos três linfonodos garantem taxas de falso negativo próximas a 10%, o que já é aceito em situações sem quimioterapia neoadjuvante.

Outro fator de relevância científica atual é a avaliação dos fatores associados ao prognóstico do câncer de mama. Estudos moleculares têm revelado diversos alvos de carcinogênese, incluindo oncogenes, genes supressores de tumor, genes envolvidos no reparo de DNA e na susceptibilidade à carcinogênese. Variações individuais na ativação ou detoxificação de carcinógenos exógenos, no metabolismo de hormônios e no reparo do DNA contribuem para diferentes perfis de susceptibilidade ao câncer. De forma semelhante, variações na sensibilidade aos fármacos antineoplásicos ou na capacidade de metabolização dos mesmos podem afetar a eficácia e a segurança de tratamentos quimioterápicos. Finalmente, outros processos fisiológicos como inflamação e angiogênese podem ainda contribuir para a variabilidade no risco de complicações associadas ao tratamento antineoplásico. Todos estes processos são mediados por genes polimórficos, cujas variações alélicas podem resultar em fenótipos

distintos. A avaliação de correlação entre genótipo e fenótipo é essencial para o estabelecimento de uma terapêutica personalizada, baseada na caracterização de perfis genômicos individuais.

A partir da análise dessas variáveis citadas anteriormente desenvolvemos um estudo observacional de coorte prospectiva em mulheres portadoras de câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante no Hospital do Câncer III (HCIII/INCA).

2. JUSTIFICATIVA

O presente estudo é de extrema relevância para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado, nas quais a cirurgia conservadora não seria inicialmente uma opção aceitável do ponto de vista estético ou oncológico. Nessa situação, a quimioterapia neoadjuvante é uma estratégia que pode permitir a futura preservação da mama; além de em alguns casos levar à redução da realização de linfadenectomia axilar e fornecer informação prognóstica valiosa quanto à resposta tumoral *in vivo*. Entretanto, devem ser estabelecidos critérios para identificar as pacientes que apresentem risco aumentado de recorrência local, com possível impacto negativo na sobrevida global e que dessa forma, não se beneficiariam dessa conduta. Do mesmo modo, o incremento das biópsias do linfonodo sentinela neste grupo de pacientes necessita ser avaliado e validado no sentido de predizer o status axilar e a segurança oncológica dessa conduta. Diante disso se faz necessário tal estudo para que a preservação da mama não influencie de maneira negativa a sobrevida dessas pacientes.

Os benefícios da pesquisa referem-se a aquisição de conhecimentos e consequente aplicação destes nos futuros planejamentos terapêuticos de novos pacientes, visando tratamentos menos agressivos e igualmente seguros para as pacientes incluídas nos protocolos dos estudos.

3. OBJETIVOS

3.1 *Objetivo Principal*

Avaliar a sobrevida livre de doença e sobrevida global de pacientes com câncer de mama sem indicação primária de cirurgia, submetidas a quimioterapia neoadjuvante e tratadas com cirurgia conservadora da mama.

3.2 *Objetivos Secundários*

- Analisar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global após 5 anos do início do tratamento oncológico em paciente com câncer de mama sem indicação primária de cirurgia e submetidas a quimioterapia neoadjuvante.
- Analisar a incidência de recidiva local e/ou regional após cirurgia conservadora em mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante.
- Avaliar a validade da predição do status axilar através da biópsia do linfonodo sentinela nas pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante.
- Avaliar a validade das características ultrassonográficas morfológicas para detecção de metástases em linfonodos axilares em mulheres com câncer de mama.
- Avaliar a resposta terapêutica a quimioterapia neoadjuvante por meio da variação da morfologia dos linfonodos axilares obtido por ultrassonografia axilar.
- Avaliar a validade da punção por agulha fina guiada por ultrassonografia do linfonodo axilar na predição do status axilar, comparando com o linfonodo sentinela.
- Avaliar a associação entre a sobrevida livre de doença e sobrevida global, com as variáveis sóciodemográficas, clínicas, moleculares, do tumor e do tratamento realizado.

- Avaliar as alterações da qualidade de vida nos diferentes momentos do tratamento oncológico e associação com a sobrevida livre de doença e sobrevida global em mulheres com câncer de mama localmente avançado submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

4. METODOLOGIA

Estudo observacional de coorte prospectiva em mulheres portadoras de câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante no Hospital do Câncer III (HCIII/INCA). As mulheres foram pré-selecionadas no período anterior a realização da quimioterapia neoadjuvante onde foram avaliados os critérios de elegibilidade para esta pesquisa. As elegíveis foram convidadas a participar do estudo e para as recusas, foi oferecido o tratamento conforme rotina institucional. As mulheres participantes foram submetidas à avaliação do volume tumoral seguida de quimioterapia neoadjuvante conforme rotina institucional. Após o término da quimioterapia neoadjuvante foram avaliadas a ocorrência de resposta tumoral parcial ou total e a possibilidade de cirurgia conservadora. Foi então aplicado o MDAPI e permaneceram no estudo aquelas com escore entre 0 a 2. Todas as pacientes serão acompanhadas por um período de 5 anos. Em cada consulta, será realizada a avaliação clínica de rotina. As perdas relacionadas a óbito por outras causas não relacionadas ao câncer e a ocorrência de outro tumor primário serão censuradas. As perdas não recuperáveis terão dados coletados do prontuário, considerando censura, a última data de avaliação na instituição. Serão considerados os seguintes desfechos: Sobrevida livre de doença; Recidiva local; Sobrevida global; Qualidade de vida.

Foram coletadas as seguintes variáveis descritivas e independentes: Idade; Estado civil; Nível educacional; Ocupação; Cor da pele; Tabagismo; Etilismo; Classificação nutricional; Atividade Física; Estado de saúde; Quimioterapia

neoadjuvante; Tratamento cirúrgico; Tratamento adjuvante; Localização do tumor; Tamanho do tumor; Estadiamento clínico; Estadiamento cirúrgico; "Status" do Linfonodo sentinela; níveis do esvaziamento axilar, número de linfonodos axilares retirados; morfologia dos linfonodos axilares antes e depois da quimioterapia avaliados pela ultrassonografia; citologia da punção por agulha fina do linfonodo axilar com critérios morfológicos de malignidade; Expressão de receptor hormonal de estrogênio e progesterona; Citoqueratinas; p53; Antígeno nuclear Ki67; Complicações do tratamento cirúrgico (Hematoma, Infecção do sítio cirúrgico, Seroma, Necrose tecidual, Linfedema); Variáveis moleculares (CYP2B6, CYP3A5, ABCB1, CBR3, GSTP1, CYP17 e CYP19, PTGS2, VEGF-a, VEGF-c, EGFR, HER2).

A hipótese sugerida pelo estudo é de que mulheres submetidas à cirurgia conservadora após quimioterapia neoadjuvante tem sobrevida livre de doença e sobrevida global similar aqueles relatados na literatura, ao controlar pela idade e estadiamento clínico. Os critérios de inclusão são: mulheres com tumores diagnosticados nos estádios IIB, IIIA, IIIB, IIIC; sem indicação de cirurgia primária e submetidas a quimioterapia neoadjuvante; com resposta tumoral parcial ou total; com possibilidade de cirurgia conservadora após avaliação clínica da mama por equipe de mastologistas em consulta de deliberação, conforme rotina institucional. Já os critérios de exclusão são: Carcinoma inflamatório de mama; Pacientes submetidas a radioterapia neoadjuvante ou hormonioterapia neoadjuvante previamente a quimioterapia; Multicentricidade; Idade igual ou maior que 71 anos; Mulheres com contra indicação clínica/cardiológica a cirurgia; Câncer de mama bilateral; Gestantes; Tumores não epiteliais; Mulheres com contra indicação para radioterapia adjuvante.

Para cálculo do tamanho amostral foi considerado como desfecho principal a sobrevida livre de doença. Estimando uma diferença de 15% entre os grupos expostos e não exposto, com poder de 80% e intervalo de confiança de 5%, será necessária a inclusão de 165 mulheres. Nesta instituição são matriculadas em média, 50 mulheres com indicação de tratamento neoadjuvante por mês. Considerando-se os critérios de exclusão adotados, estima-se a inclusão de aproximadamente 15 pacientes por mês no estudo. O período para seleção e inclusão dos pacientes foi de novembro de 2012 a dezembro de 2013.

5. CRONOGRAMA

O projeto iniciará após aprovação no CEP-INCA, com duração de 5 anos.

5.1 Cronograma de execução:

A duração total da pesquisa, a partir da aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa, deverá ser de aproximadamente 5 anos, divididos da seguinte maneira:

Meta/Atividade						
	1	2	3	4	5	6
Selecao e inclusão de pacientes	X					
Seguimento das pacientes		x	x	x	x	x
Tabulação dos dados				x	x	x
Análise dos resultados						x
Redação						x

6. CUSTOS DO PROJETO

Não existirão custos extras para o Sistema Único de Saúde em decorrência da pesquisa, pois os exames e tratamentos propostos no projeto já são empregados na rotina assistencial dos pacientes no INCA III.

7. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Os dados serão coletados através de análise de prontuários, entrevista, exame físico, coleta de sangue periférico e coleta de fragmento do tecido tumoral

8. RELATÓRIO PRELIMINAR DO PROJETO

Foram coletadas as seguintes variáveis descritivas e independentes nos prontuários e em consultas realizadas nos ambulatórios do INCA das pacientes que preenchem os critérios previamente descritos no período de novembro de 2012 a dezembro de 2013: Idade; Estado civil; Nível educacional; Ocupação; Cor da pele; Tabagismo; Etilismo; Classificação nutricional; Atividade Física; Estado de saúde; Quimioterapia neoadjuvante; Tratamento cirúrgico; Tratamento adjuvante; Localização do tumor; Tamanho do tumor; Estadiamento clínico; Estadiamento cirurgico; "Status" do Linfonodo sentinela; níveis do esvaziamento axilar, número de linfonodos axilares retirados; morfologia dos linfonodos axilares antes e depois da quimioterapia avaliados pela ultrassonografia; citologia da punção por agulha fina do linfonodo axilar com critérios morfológicos de malignidade; Expressão de receptor hormonal de estrogênio e progesterona; Citoqueratinas; p53; Antígeno nuclear Ki67; Complicações do tratamento cirúrgico (Hematoma, Infecção do sítio cirúrgico, Seroma, Necrose tecidual, Linfedema); Variáveis moleculares (CYP2B6, CYP3A5, ABCB1, CBR3, GSTP1, CYP17 e CYP19, PTGS2, VEGF-a, VEGF-c, EGFR, HER2).

Os pacientes atendidos, em mais de 90% dos casos eram provenientes da região metropolitana do Rio de Janeiro e 56% eram brancos, 28% pardos e 16% negros. Percentual superior a 50% dos pacientes apresentava história familiar de

câncer. No momento da primeira consulta 55% dos pacientes apresentava diagnóstico, porém não havia começado tratamento e 42% não apresentava nem mesmo o diagnóstico. O subtipo histológico predominante era o carcinoma ductal infiltrante, respondendo por mais de 75% dos casos e o estadiamento III era o mais comum. Os dados referentes à sobrevida livre de doença, sobrevida global, complicações cirúrgicas e análise da resposta a quimioterapia e subtipos moleculares ainda encontra-se em andamento.

REFERÊNCIAS

- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro: INCA, 2017.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN)- Clinical Practice Guideline in Oncology – Breast Cancer- 2017.4
- BEAR, H.D. et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* Nov 15;21(22):4165-74, 2003
- BOILEAU, J.F. et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study. *JCO*; 33 (3), 2015
- BOUGHEY, J.C. et al. Sentinel Lymph Node Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 Clinical Trial. *JAMA*, 310(14): 1455–1461,2013
- FISHER, B. et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18, *J Clin Oncol.* Jul;15(7):2483-93, 1997
- FISHER, B. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* Oct 17;347(16):1233-41, 2002
- GIANNI, L. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*, Jan 30;375(9712):377-84, 2010
- KUEHN, T. et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*, 14: 609–18, 2013
- VON MINCKWITZ, G. et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* Jun;15(7):747-56, 2014