



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA**

Pós-Graduação em Oncologia

ISABELLA CRISTINA SANTOS SOARES

**PERFORMANCE DO SISTEMA DE ESTADIAMENTO CPS+EG NA PREDIÇÃO DO
PROGNÓSTICO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

Orientadores: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Co-orientadora: Prof(a). Dr(a). Anke Bergmann

RIO DE JANEIRO

2020



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA**

Pós-Graduação em Oncologia

ISABELLA CRISTINA SANTOS SOARES

**PERFORMANCE DO SISTEMA DE ESTADIAMENTO CPS+EG NA PREDIÇÃO DO
PROGNÓSTICO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva para obtenção do título de Mestre em Oncologia.

Orientadores: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Co-orientadora: Prof(a). Dr(a). Anke Bergmann

**RIO DE JANEIRO
2020**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA**

Pós-Graduação em Oncologia

ISABELLA CRISTINA SANTOS SOARES

**PERFORMANCE DO SISTEMA DE ESTADIAMENTO CPS+EG NA PREDIÇÃO DO
PROGNÓSTICO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

Orientadores: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Co-orientadora: Prof(a). Dr(a). Anke Bergmann

Aprovada em: 27/03/2020

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Gabriela Villaça Chaves
Prof. Dra. Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos
Prof. Dra. Rejane de Souza Reis
Prof. Dra. Renata Brum Martucci
Prof. Dra. Mariana Emerenciano Cavalcanti de Sá

RIO DE JANEIRO

2020

iii

S676p Soares, Isabella Cristina Santos
Performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição do prognóstico de mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante / Isabella Cristina Santos Soares. – Rio de Janeiro, 2020.
41 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2020.

Orientadores: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler
Profª. Drª. Anke Bergmann

1. Neoplasia da Mama. 2. Quimioterapia Combinada. 3. Prognóstico. 4. Estadiamento de Neoplasias. I. Thuler, Luiz Claudio Santos (Orient.). II. Bergmann, Anke (Orient.). III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 616.99449061

Catálogo na fonte
Kátia Simões CRB7/5952

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família que é eterno alicerce para meus sonhos e projetos.

Sem ela, nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família que é base de incentivo diário. A paz e tranquilidade que me mantém confiante que dias melhores sempre virão.

Ao meu irmão que mesmo em dias turbulentos conseguiu me ouvir e ajudar.

Aos meus amigos que são minha segunda família.

Aos pacientes que lutam arduamente contra o câncer e nos mostram que esperança e força são as melhores armas para seguir em frente.

Ao Dr. Marcelo Belo por ter me aberto portas para a pós-residência.

À Dra. Anke Bergman pela ajuda e empenho frente ao projeto.

À Suzana Aguiar pelo apoio e carinho em todos os momentos.

Aos funcionários do arquivo médico pela ajuda com a coleta dos dados de prontuários médicos.

Aos funcionários da Pós-graduação, Rodrigo e Daniele, pelo auxílio e disponibilidade.

Aos colegas do mestrado pelo companheirismo.

Ao meu querido orientador, Dr. Thuler, pela paciência e dedicação.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

**PERFORMANCE DO SISTEMA DE ESTADIAMENTO CPS+EG NA PREDIÇÃO DO PROGNÓSTICO
DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

**RESUMO
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
Isabella Cristina Santos Soares**

Introdução: A quimioterapia neoadjuvante para o tratamento do câncer de mama vem sendo utilizada, atualmente, nos casos de tumores inoperáveis, em pacientes com doença localmente avançada, em pacientes com tumores operáveis para possibilitar a indicação de cirurgia conservadora, na tentativa de reduzir as taxas de linfadenectomia axilar e para permitir a avaliação da resposta tumoral clínica e patológica. Em meio a diversas indicações desse tratamento inicial é importante prever o prognóstico dessas pacientes. Nesse contexto, o escore de estadiamento CPS+EG (sigla em inglês para *clinical-pathologic scoring system* (CPS) acrescido do *estrogen receptor status and tumor grade* (EG) foi proposto para estimar o risco de recorrência locorregional e posteriormente de metástase à distância. O CPS+EG considera o estadiamento clínico pré tratamento, o grau tumoral, os resultados para receptor de estrogênio e o estadiamento patológico pós tratamento. Este estudo tem como objetivo avaliar a performance do CPS+EG na predição do prognóstico de mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante. **Metodologia:** Trata-se de uma coorte retrospectiva de mulheres diagnosticadas com câncer de mama, matriculadas no HCIII/INCA, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015. Foram incluídas aquelas submetidas à quimioterapia neoadjuvante e posteriormente a cirurgia. A performance do CPS+EG foi considerada variável independente e as sobrevidas livre de doença local, livre de doença locorregional, livre de doença à distância e global foram os desfechos de interesse. Foi realizada análise descritiva das características das pacientes por meio da média (\pm desvio padrão) para as variáveis contínuas e distribuição de frequência para as categóricas. A análise das sobrevidas foi realizada pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com os valores obtidos no escore CPS+EG. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA em 10 de dezembro de 2012 (parecer 166.838). **Resultados:** Foram elegíveis para esse estudo, 803 mulheres. A maioria das pacientes tinha menos de 65 anos (88,0%), apresentava tumores avançados (estádio clínico \geq IIB 77,1%), com receptor de estrogênio positivo (71,2%) e o HER2 negativo (75,7%). Houve recorrência local em 47 pacientes (5,9%) e progressão de doença à distância em 201 casos (25,0%). Durante o período de seguimento 143 pacientes (17,8%) evoluíram para óbito. Após a estratificação, por meio do escore utilizado CPS+EG, as pacientes foram classificadas nos grupos de baixo risco (22,9%), risco intermediário 60,5% e alto risco (16,6%). As sobrevidas livre de doença local, livre de doença locorregional, livre de doença à distância e global, em 5 anos, apresentaram diferenças estatisticamente significantes de acordo com os grupos do sistema de estadiamento CPS+EG. No grupo 0 foram identificados valores de sobrevida livre de doença local, livre de doença locorregional, livre de doença à distância e global de 96,7%, 96,7%, 87,0% e 100%, respectivamente, enquanto valores bem inferiores (80,6%, 80,6%, 38,1%, 41,1%) foram encontrados no grupo 5. **Conclusão:** O sistema de estadiamento CPS+EG mostrou-se capaz de prever o prognóstico de pacientes que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

Palavras chave: Câncer de mama, Quimioterapia neoadjuvante, Prognóstico, CPS+EG.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

**PERFORMANCE OF THE STAGING SYSTEM CPS+EG IN THE DESCRIPTION OF THE
PROGNOSIS OF BREAST CANCER AMONG WOMEN WHO UNDERWENT NEOADJUVANT
CHEMOTHERAPY**

ABSTRACT

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Isabella Cristina Santos Soares

Introduction: Nowadays, neoadjuvant chemotherapy is being used to treat breast cancer in some specific cases, that is: inoperable cancer, locally advanced disease, operable tumors in order to enable conservative surgery, to reduce the rates of lymphadenectomy in the armpits as well as to evaluate the clinical and pathological response on tumors. Amid so many possibilities for initial treatment indications, it is important to reveal patients prognosis. In this sense, the clinical-pathologic scoring system (CPS) add to estrogen receptor status and tumor grade (EG) was proposed to estimate the risk of locoregional recurrence and distant metastasis. The CPS+EG considers the pre-treatment clinical stage, the grade, the results for estrogen receptor and the post treatment pathological prognosis. The present study aims to evaluate the performance of CPS+EG in the prognosis of breast cancer in women who underwent neoadjuvant chemotherapy in Cancer Hospital III – National Cancer Institute (HCIII -INCA) located in Rio de Janeiro- Brazil. **Methods:** The research covers a longitudinal cohort study of women diagnosed with breast cancer, registered at HCIII/INCA from January 2013 to December 2015. The patients included in this study are those who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. The epidemiological and clinicopathologic characteristics were considered independent variables. A descriptive analysis of patient's characteristics was conducted through the mean (\pm standard deviation) to continuous variables as well as frequency distribution for the categorical ones. The Kaplan-Meier Method, according to the values obtained in the score CPS+EG, was applied to the analysis of disease-specific survival, distant metastasis-free survival and overall survival. This study has been approved by the Inca Research Ethics Committee on December 10, 2012 (report No. 166.838). **Results:** 1106 patients registered at INCA who underwent neoadjuvant chemotherapy treatment were considered to participate in the research. After exclusions (n=303), 803 women were considered eligible. Most of them were under 65 years old (88.0%), had advanced tumors (clinical stage \geq IIB 77.1%), with positive estrogen receptor (71.2%) and negative HER2 (75.7%). There was local recurrence in 47 patients (5.9%) and distant progressive disease in 201 cases (25.0%). During the follow up, 143 patients (17.8%) evolved to death. After the risk stratification, using the score CPS+EG, patients were classified in low (22.9%), intermediate (60.5%) and high risk groups (16.6%). The disease-specific survival, distant metastasis-free survival and overall survival, in 5 years, showed statistically significant differences according to the groups of CPS+EG staging system. In the group 0 were observed local, locoregional, distant disease free survival and overall survival values of 96.7%, 96.7%, 87.0% and 100%, respectively, while lower values were detected in group 5 (80.6%, 80.6%, 38.1%, and 41.1%, respectively). **Conclusion:** The staging system CPS+EG proved itself to be able to predict the prognosis of patients who underwent neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: Breast Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Prognosis, CPS+EG.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1. O câncer de mama.....	3
2.2. Epidemiologia do câncer de mama no Brasil.....	3
2.3. Epidemiologia do câncer de mama no mundo.....	5
2.4. Tratamento do câncer de mama.....	8
2.5. Quimioterapia neoadjuvante.....	8
2.6. Sistema de estadiamento CPS+EG.....	9
3. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	13
4. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS	14
5. ARTIGO.....	15
6. REFERÊNCIAS	28
7. ANEXOS.....	32

LISTA DE TABELAS

Artigo

Tabela 5.1 - Características sociodemográficas da população.....	19
Tabela 5.2 - Variáveis clínicas e terapêuticas da população.....	20
Tabela 5.3 - Frequência dos desfechos de acordo com o risco medido pelo CPS+EG.....	21
Tabela 5.4 - Sobrevida em 5 anos de acordo com os escores obtidos no sistema de estadiamento CPS+EG.....	22
Tabela 5.5 - Sobrevida em 5 anos de acordo com os grupos obtidos no sistema de estadiamento CPS+EG.....	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020, por sexo, no Brasil..	4
Figura 2.2 – Taxas de mortalidade por câncer de mama, padronizadas por idade, sexo feminino, no Brasil, de 1980 a 2016.....	4
Figura 2.3 – Estimativa ajustada pela idade da incidência de câncer em mulheres no mundo em 2018.....	5
Figura 2.4 – Estimativa ajustada pela idade da incidência por câncer de mama no mundo em 2018.....	6
Figura 2.5 – Estimativa ajustada pela idade da taxa de mortalidade por câncer de mama no mundo em 2018.....	6
Figura 2.6 – Número estimado de casos incidentes e mortes por câncer em mulheres no mundo em 2018.....	7
Figura 2.7 – Estimativas ajustadas pela idade das taxas de incidência e de mortalidade por câncer em mulheres no mundo em 2018.....	7
Quadro 2.1– Pontuação do sistema de estadiamento CPS+EG.....	10
 Artigo	
Figura 5.1 – Pacientes excluídas do estudo.....	16
Figura 5.2 – Performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição de Recidiva local.....	23
Figura 5.3 – Performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição de Recidiva locorregional.....	23

Figura 5.4 – Performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição de Sobrevida livre de doença.....	24
Figura 5.5 – Performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição de metástase à distância.....	24
Figura 5.6 – Performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição de óbito.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

CPS+EG – sigla em inglês para *clinical-pathologic scoring system* (CPS) acrescido do *estrogen receptor status and tumor grade* (EG)

DP – desvio padrão

HC III – Hospital do Câncer III

HER2 – receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano

IMC – índice de massa corpórea

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

RE – receptor de estrogênio

RP – receptor de progesterona

RPC – resposta patológica completa

SG - Sobrevida global

SLD - Sobrevida livre de doença

SN FNAC - sigla em inglês para *Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer*

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença complexa que vem sendo cada vez mais estudada devido a sua elevada incidência. A cirurgia está entre as técnicas terapêuticas mais frequentemente empregadas atualmente. Em relação às técnicas cirúrgicas, cirurgias menos extensas têm sido cada vez mais implementadas, como a ressecção segmentar da mama e a biópsia do linfonodo sentinela, que eventualmente só são possíveis com indicação inicial de quimioterapia (KUEHN, *et al.*, 2013; HOUSSAMI; MACASKILL; MARINOVICH; MORROW, 2014; BOILEAU *et al.*, 2015).

A quimioterapia neoadjuvante foi por muito tempo empregada apenas para tumores inoperáveis e pacientes com doença localmente avançada, porém, atualmente também tem sido utilizada para pacientes com tumores operáveis para possibilitar a indicação de cirurgia conservadora após o seu uso (FISHER *et al.*, 1997), reduzir as taxas de linfadenectomia axilar e permitir a avaliação da resposta tumoral clínica e patológica (JERUSS *et al.*, 2008; MITTENDORF *et al.*, 2011; ABDELSATTAR *et al.*, 2016; MICHEL *et al.*, 2019).

A resposta ao tratamento quimioterápico, principalmente a resposta patológica completa, tem impacto na sobrevida livre de doença (SLD) e na sobrevida global (SG) (MITTENDORF *et al.*, 2011; XU *et al.*, 2018; MICHEL *et al.*, 2019). A quimioterapia com a adição da terapia alvo nos tumores positivos para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) mostrou aumento da taxa de resposta patológica e, no caso de tumores com receptores hormonais negativos, a resposta patológica completa tem forte associação com aumento na sobrevida livre de metástases e SG (MICHEL *et al.*, 2019).

O desenvolvimento de um sistema de estadiamento que considera parâmetros clínicos, marcadores tumorais e resposta tumoral tem possibilitado a avaliação do prognóstico de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Os parâmetros incluídos nesse escore são estadiamento clínico pré tratamento, grau tumoral, receptor de estrogênio e estadiamento patológico pós tratamento e é identificado como CPS+EG (sigla em inglês para *clinical-pathologic scoring system* (CPS) acrescido do *estrogen receptor status and tumor grade* (EG)) (JERUSS *et al.*, 2008; MITTENDORF *et al.*, 2011).

CPS+EG estratifica as pacientes em sete grupos e dessa forma consegue demonstrar diferenças na sobrevida livre de doença específica, promovendo uma informação mais precisa sobre o prognóstico e facilitando as indicações de estratégias terapêuticas (MITTENDORF *et al.*, 2011).

Pioneiramente, este escore será utilizado numa coorte de pacientes que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante numa instituição pública brasileira, localizada na cidade do Rio de Janeiro.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. O câncer de mama

O câncer de mama ocorre quando células anormais se multiplicam de forma desordenada, levando a uma variedade de características que determinam sua forma de apresentação. É raro em homens, representando 1% do total de casos da doença (THULER; BERGMANN, 2014). O câncer de mama é uma doença multifatorial, sendo a idade um dos fatores de risco mais importantes. Os fatores de risco incluem os ambientais, comportamentais, a história reprodutiva e hormonal e os fatores genéticos e hereditários (TURKOZ *et al.*, 2013; LAHART *et al.*, 2015; MØRCH *et al.*, 2017). Pacientes com alterações genéticas são consideradas com risco elevado para desenvolver a doença, porém correspondem a apenas 5 a 10% do total de casos (CLAUS *et al.*, 1996). Para essas pacientes, o rastreamento para o câncer de mama implementado é diferente devido ao risco aumentado para o desenvolvimento da doença (MONTICCIOLO *et al.*, 2018).

A adoção de hábitos de vida saudáveis, como prática de atividade física, alimentação saudável, evitar consumo de bebidas alcoólicas, manter o peso corporal adequado, evitar o uso de anticoncepcionais e de terapias de reposição hormonal e amamentar pode evitar parte dos casos de câncer de mama (INCA, 2020). Arthur *et al.*, em 2018, descreveram em seu estudo a associação de fatores de risco modificáveis (dieta, álcool, atividade física, índice de massa corpórea (IMC) e tabagismo) com o risco de câncer de mama invasivo. Seus achados nesse estudo mostraram que estilo de vida saudável reduz o risco de câncer de mama em mulheres na pós menopausa (ARTHUR *et al.*, 2018).

2.2. Epidemiologia do câncer de mama no Brasil

Estimam-se 66.280 casos novos de câncer de mama para cada ano do triênio 2020-2022. O câncer de mama em mulheres é o segundo mais frequente em todas as regiões brasileiras, excetuando-se o tumor de pele não melanoma. O risco estimado na região Sudeste é de 81,06 por 100 mil, 71,16 por 100 mil na região Sul, 45,24 por 100 mil na região Centro-Oeste, 44,29 por 100 mil na região Nordeste e de 21,34 por 100 mil na região Norte. Os óbitos por câncer de mama feminina foram, em 2017, no Brasil, 16.724, o que equivale a um risco de 16,16 por 100 mil; em homens ocorreram 203 óbitos (INCA, 2019).

O câncer de mama, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma, será o câncer mais incidente no Brasil na população feminina em 2020, seguido do câncer de cólon e reto e o câncer de colo do útero (Figura 2.1).

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma*

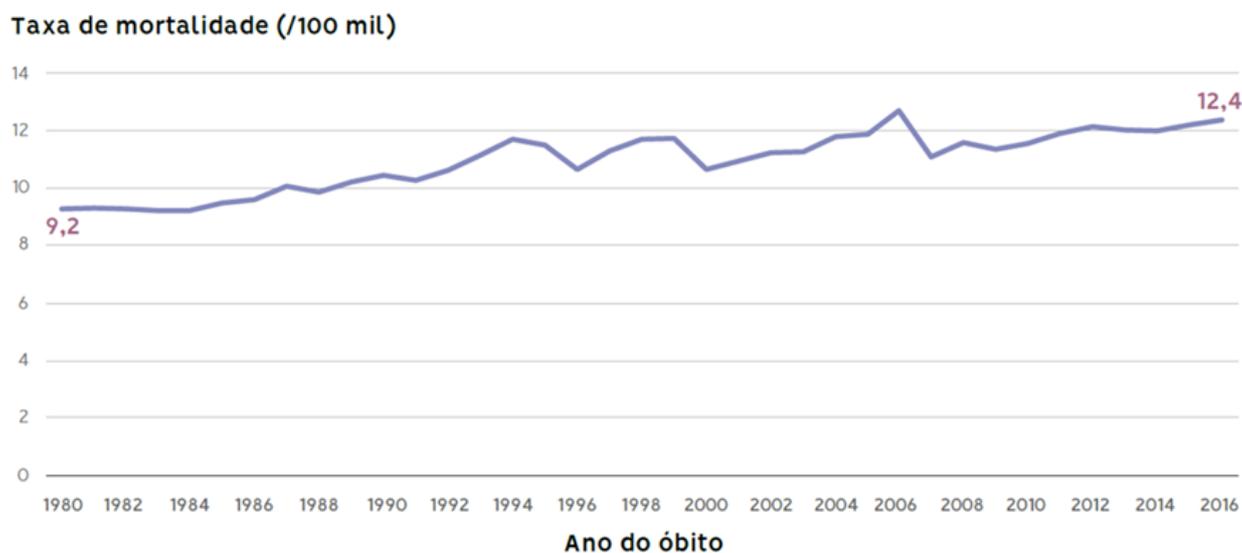
	Localização Primária	Casos	%
Mulheres 	Mama feminina	66.280	29,7%
	Cólon e reto	20.470	9,2%
	Colo do útero	16.590	7,4%
	Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
	Glândula tireoide	11.950	5,4%
	Estômago	7.870	3,5%
	Ovário	6.650	3,0%
	Corpo do útero	6.540	2,9%
	Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
	Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Adaptado de INCA, 2020

Figura 2.1. Dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020, no sexo feminino, no Brasil

As taxas de mortalidade por câncer de mama no sexo feminino, entre 1980 e 2016, variaram de 9,2 a 12,4 por 100 mil mulheres (Figura 2.2).



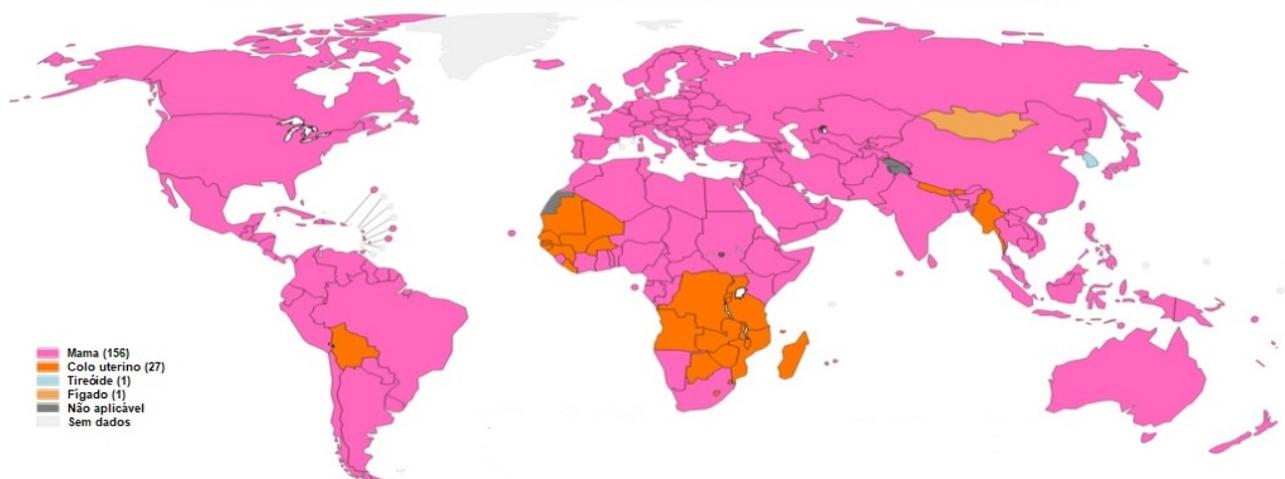
Fonte: INCA, 2019.

Figura 2.2. Taxas de mortalidade por câncer de mama, padronizadas por idade, sexo feminino, no Brasil, de 1980 a 2016

2.3. Epidemiologia do câncer de mama no mundo

Em 2018, estimativas da incidência e mortalidade por câncer em mulheres, no mundo, foram, respectivamente, 8.622.539 e 4.169.387. Em relação ao câncer de mama, em ambos os sexos, no mundo, as estimativas foram de 2.088.849 (IARC, 2018).

No mundo, o câncer de mama é a neoplasia mais frequente em mulheres e, em 2018, foi o câncer mais incidente em 156 países (Figura 2.3) (IARC, 2018).



Fonte: IARC, 2018

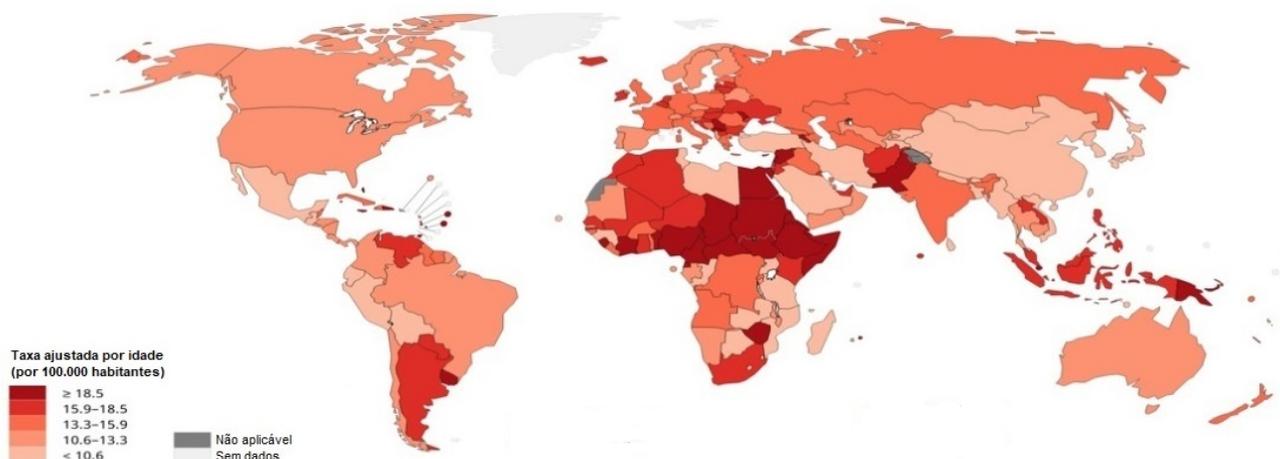
Figura 2.3. Estimativa ajustada pela idade da incidência de câncer em mulheres no mundo em 2018

A incidência do câncer de mama, no mundo, é heterogênea (Figura 2.4), assim como a mortalidade (Figura 2.5) (IARC, 2018). A taxa de mortalidade por câncer de mama, em 2018, atingiu os maiores valores no continente africano (Figura 2.5) (IARC, 2018).



Fonte: IARC, 2018

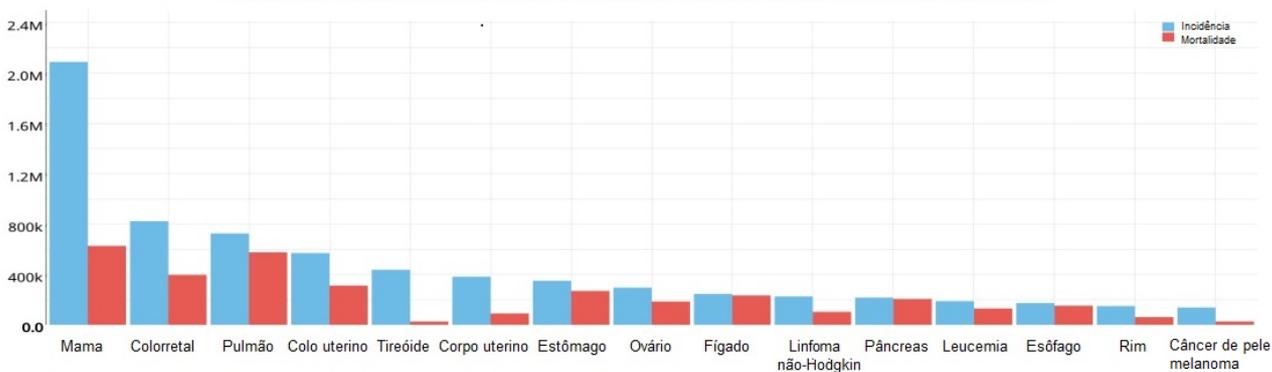
Figura 2.4. Estimativa ajustada pela idade da incidência por câncer de mama, no mundo, em 2018



Fonte: IARC, 2018

Figura 2.5. Estimativa ajustada pela idade da taxa de mortalidade por câncer de mama no mundo em 2018

Estimativas mundiais apontam que, seguido do câncer de mama, os cânceres mais incidentes na população feminina são o câncer cólon e reto e o câncer de pulmão (Figura 2.6) (IARC, 2018).

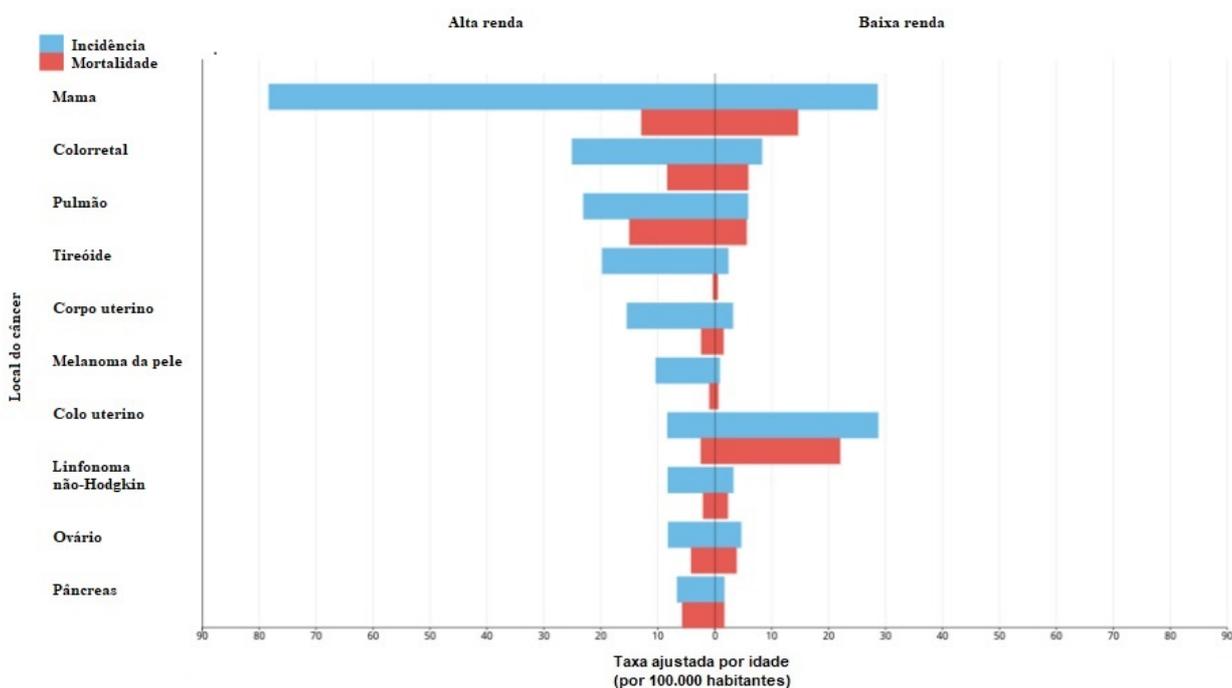


Fonte: IARC, 2018

Figura 2.6. Número estimado de casos incidentes e mortes por câncer em mulheres no mundo em 2018

A depender da renda da população de mulheres, nota-se diferenças entre a taxas de incidência e mortalidade nos diferentes tipos de câncer no mundo, inclusive, no câncer de

mama que apresenta incidência mais alta em pacientes com alta renda (Figura 2.7) (IARC, 2018).



Fonte: IARC, 2018

Figura 2.7. Estimativas das taxas de incidência e de mortalidade, ajustadas pela idade, por câncer em mulheres no mundo em 2018, segundo a renda

2.4. Tratamento do câncer de mama

O tratamento do câncer de mama sofreu grandes mudanças devido ao reconhecimento da doença como uma doença heterogênea e passou a se basear não apenas na extensão da doença como também na biologia tumoral (LIBSON; LIPPMAN, 2014).

O tratamento da doença, inicialmente, independente do volume da mesma, se limitava a cirurgias extensas como a mastectomia radical, porém foram propostas outras opções cirúrgicas como a mastectomia radical modificada, mastectomia simples, ressecção segmentar e a mastectomia com reconstrução imediata (HO; MORROW, 2011). A cirurgia conservadora, inclusive com técnicas de oncoplastica, permite a ressecção de tumores sem comprometer a forma natural da mama (LIBSON; LIPPMAN, 2014).

A biópsia do linfonodo sentinela, quando indicada, diminui a morbidade da dissecação axilar sendo um tratamento menos radical (LIBSON; LIPPMAN, 2014). Em certos casos, a

linfadenectomia axilar só pode ser evitada com a indicação da quimioterapia neoadjuvante e posterior biópsia do linfonodo sentinela (BOILEAU *et al.*, 2015).

2.5. Quimioterapia neoadjuvante

O tratamento quimioterápico neoadjuvante foi proposto inicialmente para tratamento de tumores avançados e inoperáveis. Cirurgias conservadoras são mais frequentemente indicadas após o tratamento quimioterápico neoadjuvante já que o volume tumoral diminui e possibilita um tratamento cirúrgico menos radical (HAGE *et al.*, 2001). Atualmente, além dessas indicações, sua utilização permite avaliação da resposta do tratamento *in vivo* (MARMÉ *et al.*, 2015; ABDELSATTAR *et al.*, 2016; XU *et al.*, 2018).

A resposta patológica completa, caracterizada pela ausência de células malignas invasivas na mama e na axila, quando atingida, influencia positivamente a SLD e a SG (MARMÉ *et al.*, 2015; ABDELSATTAR *et al.*, 2016; XU *et al.*, 2018). Parte das pacientes que são submetidas ao tratamento quimioterápico neoadjuvante obtêm resposta patológica completa axilar e a dissecação axilar nesses casos pode ser evitada, diminuindo a morbidade (BOILEAU *et al.*, 2015). O estudo *Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer* (SN FNAC) descreve que em 30,3% das pacientes com linfonodo positivo para malignidade antes do tratamento, submetidas à quimioterapia neoadjuvante, a linfadenectomia axilar poderia ter sido evitada. A taxa de falso negativo foi baixa (8,4%) na biópsia do linfonodo sentinela pós quimioterapia neoadjuvante com a utilização de critérios como a imuno-histoquímica e a definição que metástases de qualquer tamanho indicariam um linfonodo positivo, e nesse caso a dissecação axilar deveria ser realizada (BOILEAU *et al.*, 2015).

O subtipo biológico tumoral e a resposta à terapia sistêmica influenciam no prognóstico de pacientes com câncer de mama (ABDELSATTAR *et al.*, 2016).

Tradicionalmente, o estadiamento do câncer de mama tem sido classificado conforme o tamanho do tumor primário, comprometimento dos linfonodos locorreionais e metástase à distância (sistema de estadiamento TNM). Porém, com a implementação da quimioterapia neoadjuvante, houve uma limitação desse sistema que não incorpora a resposta patológica. Além da resposta patológica, a biologia tumoral também determina diferenças nos desfechos e sobrevida das pacientes (ABDELSATTAR *et al.*, 2016).

2.6. Sistema de estadiamento CPS+EG

Jeruss *et al.*, em 2008, discutiram os desfechos de pacientes que foram submetidas ao tratamento neoadjuvante com quimioterapia e a combinação do estadiamento clínico e patológico para a avaliação do prognóstico. A hipótese era que o uso de parâmetros clínicos e patológicos e marcadores tumorais pudessem determinar melhor o prognóstico dos pacientes submetidos à terapia quimioterápica neoadjuvante. Entre 1997 e 2003, 932 pacientes que foram tratados com quimioterapia neoadjuvante foram incluídos. O escore utilizado nesse artigo permitiu a avaliação do prognóstico de pacientes que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante. O escore criado inicialmente foi o *Clinical-Pathologic Scoring System (CPS)*, que utiliza o estadiamento clínico pré tratamento e pós tratamento. Posteriormente, houve a inclusão de dois marcadores biológicos (receptor de estrogênio e grau tumoral), gerando o CPS+EG. Isso possibilitou o aumento do valor preditivo do escore, ao incorporar parâmetros importantes para estimar o prognóstico das pacientes (JERUSS *et al.*, 2008).

Mittendorf *et al.*, em 2011, validaram o CPS+EG tanto interna quanto externamente por meio de duas coortes. Na coorte interna com a identificação de 804 pacientes e na externa 165 pacientes foi demonstrada a utilidade do CPS+EG. O CPS+EG pontua de 0 a 2 as características referentes ao estadiamento clínico pré tratamento, status do receptor de estrogênio, grau nuclear e estadiamento patológico pós tratamento (estadiamento clínico I = 0 ponto, IIA = 0, IIB = 1, IIIA = 1, IIIB = 2, IIIC = 2 ; estadiamento patológico 0 = 0 ponto, I = 0, IIA = 1, IIB = 1, IIIA = 1, IIIB = 1, IIIC = 2; receptor de estrogênio positivo = 0, receptor de estrogênio negativo = 1; grau nuclear 1 e 2 =0 e grau nuclear 3 =1 (Quadro 2.1). As pacientes foram estratificadas em três grupos de risco: baixo risco (0 e 1 pontos), risco intermediário (2 e 3 pontos) e alto risco (4, 5 e 6 pontos) (MITTENDORF *et al.*, 2011).

Quadro 2.1 – Pontuação do sistema de estadiamento CPS+EG

Características	Pontuação
Estádio clínico	
I	0
IIA	0
IIB	1
IIIA	1
IIIB	2
IIIC	2
Estádio patológico	
0	0
I	0
IIA	1
IIB	1

III A	1
III B	1
III C	2
Receptor de estrogênio	
Positivo	0
Negativo	1
Grau nuclear	
1 ou 2	0
3	1

Fonte: JERUSS *et al.*, 2008

Marmé *et al.*, em 2015, desenvolveram um estudo para avaliarem especificamente um subgrupo (receptor hormonal positivo e HER2 negativo) de pacientes. As pacientes com tumores com essas características quanto à biologia tumoral foram selecionadas (2454 pacientes) e comparadas com 6637 participantes em 8 estudos alemães que foram realizados entre 1998 e 2010. O CPS+EG foi capaz de diferenciar o prognóstico dos grupos quanto à SLD (MARMÉ *et al.*, 2015).

Abdelsattar *et al.*, em 2016, validaram o CPS+EG para a avaliação da sobrevida livre de doença específica. Para tal, utilizaram uma coorte externa revisando 769 pacientes que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante e cirurgia entre 1988 e 2014. A sobrevida livre de doença específica em 5 anos nos diferentes grupos que foram estratificados por meio do CPS+EG mostrou diferença significativa e o estudo concluiu que o sistema de estadiamento estima bem a sobrevida em pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante (ABDELSATTAR *et al.*, 2016).

Em 2018, Xu *et al.* validaram o CPS+EG em um centro de tratamento para câncer de mama na China. Para tal, dados de 403 pacientes com diagnóstico de câncer de mama não metastático que foram tratadas com quimioterapia neoadjuvante e cirurgia entre janeiro de 2008 e dezembro de 2014 foram revisados e SLD, sobrevida livre de doença específica e SG foram calculadas. Foram encontrados dados das sobrevidas estatisticamente significantes após a estratificação das pacientes por meio do CPS+EG. O Neo-Bioscore, outro escore de estadiamento que usa uma nova definição da positividade do receptor de estrogênio e incorpora o HER2, também foi avaliado e validado nesse estudo devido a sua capacidade de prever o prognóstico de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante seguida de tratamento cirúrgico (XU *et al.*, 2018).

Xu *et al.*, em 2018, descreveram um protocolo para um estudo de coorte multicêntrico na China, em pacientes com câncer primário de mama tratadas com terapia sistêmica pré-operatória e cirurgia para validar sistemas de avaliação prognóstica, incluindo o CPS+EG e

também o Neo-Bioscore e o Neo-Bioscore modificado. Dentre os objetivos, pretendem testar o Neo-Bioscore modificado que computa 2 pontos para pacientes HER2 positivo que não receberam tratamento anti HER2. O Neo-Bioscore computa 1 ponto para pacientes com HER2 positivo pois essas apresentam melhor prognóstico quando recebem tratamento com Trastuzumabe. Porém para muitas pacientes na China, devido ao alto custo, esse tratamento não é disponibilizado. Como segundo objetivo, hipotetizam que o Neo-Bioscore modificado é superior ao Neo-Bioscore e ao CPS+EG para avaliação de pacientes que apresentam o HER2 positivo e não receberam tratamento com Trastuzumabe (XU *et al.*, 2018).

Michel *et al.*, em 2019, propuseram a utilização do CPS+EG não apenas para prever a recorrência à distância, como inicialmente o escore foi designado, mas também para avaliar a recorrência locorregional. Para tal, foram avaliadas 432 pacientes com câncer de mama primário que foram tratadas com quimioterapia neoadjuvante entre 2003 e 2011. Foram analisados o risco de recorrência local e a distância de acordo com o escore CPS+EG, estratificado pelo tipo de cirurgia. Para avaliar o escore quanto à capacidade de prever a recorrência locorregional foram excluídos pacientes com metástases a distância prévia ou simultânea. O estudo mostrou a capacidade do escore não só de prever metástases à distância mas também o risco de recorrência locorregional (MICHEL *et al.*, 2019).

3. JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é um problema de saúde pública em escala global, sendo o tipo de câncer mais comum entre as mulheres, depois do câncer de pele não melanoma. No triênio 2020-2022, a incidência estimada no Brasil será de 66.280 casos por ano.

Desde que o tratamento para câncer de mama foi implementado, inúmeras mudanças ocorreram com o intuito de tratar a doença e diminuir a morbidade relacionada à terapia. A quimioterapia neoadjuvante foi incorporada ao tratamento e é indicada nos casos de tumores inoperáveis, doença avançada, para reduzir as dimensões do tumor e possibilitar cirurgias conservadoras e permitir a avaliação da resposta tumoral clínica e patológica.

A importância de melhor estimar o prognóstico de pacientes submetidas a tratamento quimioterápico neoadjuvante é devido ao fato de avaliar propostas de tratamento adjuvantes e seguimento em grupos de maior risco a recidivas locais, locorregionais, à distância e, consequentemente, óbito. Para isso, a estratificação do risco das pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante por meio de um escore objetivo e de fácil utilização pode trazer benefícios na condução clínica dos casos. Esse escore será pioneiramente avaliado no Brasil e futuramente outros estudos poderão ser realizados para a estratificação de risco em sub-grupos de pacientes e nas diferentes regiões do nosso país.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral:

Avaliar a performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição do prognóstico de mulheres com câncer de mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

4.2. Objetivos específicos:

- Descrever as características epidemiológicas, clínicas e anatomopatológicas da população de estudo
- Analisar a frequência de recidiva local, recidiva locorregional, metástases e óbito
- Estimar a sobrevida livre de doença local de acordo com o sistema CPS+EG
- Estimar a sobrevida livre de doença locorregional de acordo com o sistema CPS+EG
- Estimar a sobrevida livre de doença à distância de acordo com o sistema CPS+EG
- Estimar a sobrevida global de acordo com o sistema CPS+EG

5. ARTIGO

Performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição do prognóstico de mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante

Introdução

Com o emprego cada vez mais frequente da quimioterapia neoadjuvante como parte do tratamento de pacientes com câncer de mama primário, faz-se necessário que métodos para avaliação do prognóstico dessas pacientes sejam empregados (JERUSS *et al.*, 2008). Inicialmente, a quimioterapia neoadjuvante era indicada apenas para pacientes com tumores avançados ou doença inoperável, porém, atualmente, além dessas indicações, também vem sendo proposta com intuito de avaliar a resposta clínica e patológica in vivo, aumentar indicações de cirurgias conservadoras e prevenir a linfadenectomia axilar (JERUSS *et al.*, 2008; MITTENDORF *et al.*, 2011; MICHEL *et al.*, 2019).

Um sistema de estadiamento baseado no estadiamento clínico, estadiamento patológico pós tratamento quimioterápico, status do receptor de estrogênio e grau tumoral demonstrou a capacidade de prever o risco de doença à distância em mulheres com câncer de mama em uso de quimioterapia neoadjuvante. O mesmo foi denominado CPS+EG (sigla em inglês para *pre-treatment clinical stage* (CS), *post-treatment pathologic stage* (PS), *estrogen receptor status* (E) e *tumor grade* (G)) (JERUSS *et al.*, 2008; MICHEL *et al.*, 2019). Sua principal utilidade baseia-se na premissa de que a recorrência locorregional impacta a SLD e a SG, já que a recorrência locorregional está associada ao aumento de risco de metástases (MICHEL *et al.*, 2019).

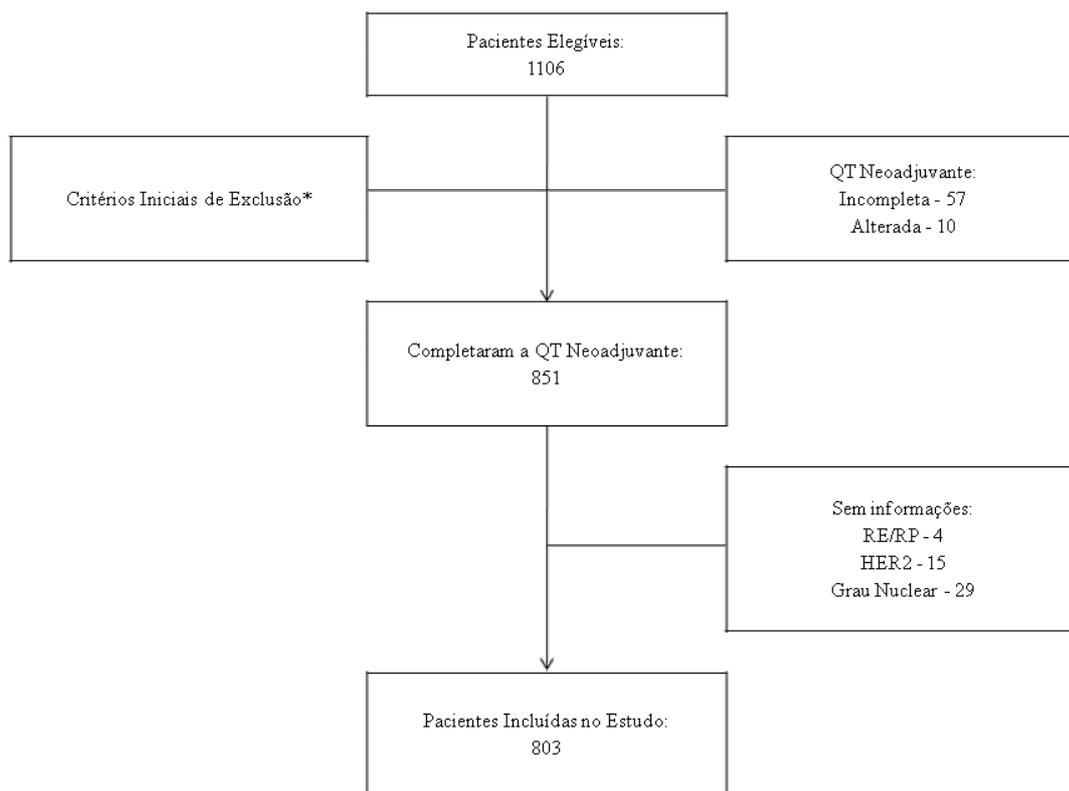
O objetivo deste estudo foi avaliar a performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição do prognóstico de mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

Métodos

Foi realizado um estudo de uma coorte retrospectiva de mulheres diagnosticadas com câncer de mama (classificação da CID-10 C50), matriculadas no Hospital do Câncer III/INCA, na cidade do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015.

Foram incluídas no estudo pacientes submetidas à quimioterapia seguida de cirurgia, a depender da indicação do mastologista (mastectomia radical a Halsted, mastectomia radical modificada a Madden, mastectomia radical modificada a Patey, mastectomia simples, cirurgia

conservadora mamária, biópsia do linfonodo sentinela ou linfadenectomia axilar). Foram excluídas mulheres com câncer de mama bilateral, carcinoma inflamatório, gestantes, doença em estágio clínico IV, câncer de mama prévio, radioterapia ou hormonioterapia prévios à quimioterapia, tumores não epiteliais, contraindicação clínica ou cardiológica para cirurgia, pacientes que não completaram a quimioterapia neoadjuvante e aquelas sem informações completas necessárias para elaboração do escore (Figura 5.1).



* Câncer de mama bilateral 45, carcinoma inflamatório 17, tumores não epiteliais 01, carcinoma oculto de mama 01, gestante 07, câncer prévio 09, tratamento oncológico prévio 15, contra indicação para cirurgia 02, evolução para estágio IV em vigência de neoadjuvância 57, outros protocolos de quimioterapia neoadjuvante 32, biópsia de linfonodo sentinela pré quimioterapia neoadjuvante 02 (total= 188).

QT= Quimioterapia; RE= Receptor de estrogênio; RP= Receptor de Progesterona; HER2 = receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano

Fig. 5.1 Diagrama de fluxo da seleção de pacientes participantes do estudo.

Para o presente estudo as pacientes foram classificadas em grupos, por meio do CPS+EG. O CPS+EG pontua de 0 a 2 as características referentes ao estadiamento clínico pré-tratamento (estadiamento I = 0 ponto, IIA = 0, IIB = 1, IIIA = 1, IIIB = 2, IIIC = 2), status

do receptor de estrogênio (positivo = 0 ponto, negativo = 1), grau nuclear (graus 1 e 2 = 0 ponto e 3 = 1) e estadiamento patológico pós tratamento (0 = 0 ponto, I = 0 ponto, IIA = 1, IIB = 1, IIIA = 1, IIIB = 1, IIIC = 2). As pacientes foram estratificadas em três grupos de risco: baixo risco (0 e 1 pontos), risco intermediário (2 e 3 pontos) e alto risco (4, 5 e 6 pontos) (JERUSS *et al.*, 2008).

Foram estudadas, ainda, as seguintes variáveis: idade, escolaridade, estado civil, raça/cor da pele, consumo de álcool e tabaco, índice de massa corpórea, subtipos histopatológicos, estadiamento clínico inicial e resposta patológica.

Os desfechos foram recorrência local, recorrência locorregional, metástases à distância e óbito, obtidos por meio de busca ativa em prontuários físico e eletrônico, encerrando-se o seguimento no dia 28 de fevereiro de 2019.

Conforme definido por Michel *et al.*, a sobrevida livre de doença local foi definida como o intervalo de tempo entre o tratamento (início da quimioterapia neoadjuvante) e o reaparecimento do câncer na mama preservada ou na parede torácica (plastrão) ipsilateral; a sobrevida livre de doença locorregional foi definida como o intervalo de tempo entre o tratamento (início da quimioterapia neoadjuvante) e o envolvimento tumoral dos linfonodos axilares ou câncer na mama preservada ou na parede torácica (plastrão) ipsilateral; a sobrevida livre de doença à distância foi definida como o intervalo de tempo entre o tratamento (início da quimioterapia neoadjuvante) e o diagnóstico da extensão da doença para as demais estruturas do organismo (MICHEL *et al.*, 2019). Além disso, sobrevida livre de doença (SLD) foi definida como o intervalo de tempo entre a cirurgia e o diagnóstico do reaparecimento da doença local, locorregional ou a progressão de doença à distância. Por fim, SG foi definida como o tempo entre a matrícula da paciente na instituição até a data do óbito ou censura.

A resposta patológica completa (RPC) foi definida como a ausência de carcinoma invasivo na mama e na região axilar (ypT0ypN0), por meio da análise histopatológica do sítio primário e dos linfonodos axilares após o término da quimioterapia neoadjuvante. A presença de carcinoma *in situ* na ausência de carcinoma invasivo não exclui a definição de RPC. O estadiamento clínico foi descrito de acordo com a *American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union Against Cancer (UICC)*, 7ª edição – 2010.

Análise estatística

Foi realizada a análise descritiva da população do estudo, por meio de medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão (desvio padrão ou valor interquartil) para as variáveis contínuas, e distribuição de frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas.

Para avaliação exploratória inicial da sobrevida foi realizada análise de Kaplan-Meier. A comparação entre os estratos foi realizada pelo teste de *log-rank*. Foram considerados como estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$.

O programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 24 foi utilizado para a realização das análises estatísticas do estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA em 10 de dezembro de 2012 (CAAE 06794512.3.0000.5274; parecer 166.838).

Resultados

Entre janeiro de 2013 a dezembro de 2015, 1106 pacientes que foram matriculadas no INCA e submetidas a tratamento quimioterápico neoadjuvante foram elegíveis para este estudo. Foram excluídas pacientes com câncer de mama bilateral (45), carcinoma inflamatório (17), tumores não epiteliais (01), carcinoma oculto de mama (01), gestantes (07), câncer prévio (09), tratamento oncológico prévio (15), contra indicação para cirurgia (02), evolução para estágio IV em vigência de neoadjuvância (57), pacientes que foram submetidas a outros protocolos de quimioterapia neoadjuvante (32), biópsia de linfonodo sentinela pré quimioterapia neoadjuvante (02), pacientes que não completaram o tratamento quimioterápico (67) ou que não tinham informações quanto ao grau tumoral, receptores hormonais ou HER2 (48). Portanto, 803 pacientes foram incluídas neste estudo (Figura 5.1).

A maioria das pacientes tinha menos de 65 anos (88%), era não brancas (66,1%), vivia sem companheiro (57,9%), apresentava 8 ou mais anos de estudo (69,6%), era não etilistas (71,4%), não tabagistas (66,6%) e apresentava sobrepeso ou obesidade (76,2%) (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 - Características sociodemográficas da população (N=803)

Variáveis	Total N (%)
Idade no diagnóstico	
< 65 anos	707 (88,0)
≥ 65 anos	96 (12,0)
Estado conjugal	
Com companheiro	329 (41,0)
Sem companheiro	465 (57,9)
Sem informação	9 (1,1)
Raça/Cor da pele	
Branca	268 (33,4)
Não branca*	531 (66,1)
Sem informação	4 (0,5)
Anos de estudo	
0 a 7 anos de estudo	230 (28,7)
≥ 8 anos de estudo	559 (69,6)
Sem informação	14 (1,6)
Consumo de bebida alcoólica	
Sim (atual/ex etilista)	179 (22,2)
Não	573 (71,4)
Sem informação	51 (6,4)
Consumo de tabaco	
Sim (atual/ex tabagista)	220 (27,4)
Não	535 (66,6)
Sem informação	48 (6,0)
Índice de massa corporal	
Baixo peso (<18,5)	3 (0,4)
Normal (18,5 a 24,9)	214 (26,7)
Sobrepeso (25 a 29,9)	291 (36,2)
Obesidade Grau 1 (30 a 34,9)	177 (22,0)
Obesidade Grau 2 (35 a 39,9)	83 (10,3)
Obesidade Grau 3 (≥ 40)	33 (4,1)
Sem informação	2 (0,2)

*Não branca = preta (147), parda (382), indígena (1) e amarela (1).

Grande parte das pacientes encontrava-se, no momento da matrícula, com tumores avançados (estádio clínico \geq IIB 77,1%). O tipo histológico mais frequente foi carcinoma ductal invasor (CDI) (92,7%), assim como o grau tumoral 2 (64,5%). Pacientes com tumores com receptor de estrogênio positivo e o HER2 negativo se destacaram, sendo a frequência de 71,2% e 75,7%, respectivamente (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 - Variáveis clínicas e terapêuticas da população (N=803)

Variáveis	Total N (%)
Estadiamento	
I	20 (2,5)
IIA	164 (20,4)
IIB	192 (23,9)
IIIA	168 (20,9)
IIIB	251 (31,3)
IIIC	8 (1,0)
Tipo Histológico	
CDI	744 (92,7)
Lobular invasivo	43 (5,4)
Mucinoso	8 (1,0)
Papilífero	5 (0,6)
Apócrino	1 (0,1)
Metaplásico	1 (0,1)
Carcinoma invasivo pouco diferenciado	1 (0,1)
Grau Histológico	
Grau 1	48 (6)
Grau 2	518 (64,5)
Grau 3	237 (29,5)
Receptor estrogênio	
Negativo	231(28,8)
Positivo	572 (71,2)
HER2	
Negativo	606 (75,5)
Positivo	197 (24,5)
Tipo de cirurgia	
Mastectomia radical a Halsted	5 (0,6)
Mastectomia radical modificada a Madden	570 (71,0)
Mastectomia radical modificada a Patey	17 (2,1)
Mastectomia simples	71 (8,8)
Cirurgia conservadora	140 (17,4)
Biópsia do linfonodo sentinela	
Não	574 (71,5)
Sim	229 (28,5)
Linfadenectomia axilar	
Sim	664 (82,7)
Não	139 (17,3)
Resposta patológica completa	
Sim	115 (14,3)
Não	689 (85,7)
Recorrência local	
Sim	47 (5,9)
Não	756 (94,1)
Recorrência locorregional	
Sim	53 (6,6)
Não	750 (93,4)
Metástase à distância	
Sim	201 (25,0%)

Não	602 (75,0%)
Óbito	
Sim	143 (17,8%)
Não	660 (82,2%)

HER2 = receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano

Em relação ao tipo de cirurgia, a mastectomia radical modificada a Madden foi a mais realizada (71,0%) e conseqüentemente o esvaziamento axilar foi muito empregado (82,7%) e a biópsia do linfonodo sentinela foi realizada apenas em 28,5%. Houve recorrência local em 47 pacientes (5,9%) e progressão de doença à distância em 201 casos (25,0%), sendo o osso o órgão mais acometido. Durante o período de seguimento 143 pacientes (17,8%) evoluíram para óbito. Atingiram resposta patológica completa 115 (14,3%) pacientes (Tabela 5.2).

Foi realizada a estratificação, por meio do escore CPS+EG, em grupos de baixo risco (22,9%), risco intermediário (60,5%) e alto risco (16,6%).

A incidência dos desfechos recidiva local, locorregional, metástase e óbito encontra-se na Tabela 5.3. No grupo de baixo risco, 6,5% das pacientes evoluíram com metástase enquanto o de alto risco apresentou valores bem mais elevados (48,9%). Em relação ao óbito, no grupo de baixo risco apenas 2,7% evoluiu para tal evento, em contrapartida no grupo de alto risco os valores atingiram 41,4% (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 – Frequência dos desfechos de acordo com o risco medido pelo CPS+EG

Características	Frequência de acordo com o escore de risco do CPS+EG			
	Baixo	Intermediário	Alto	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Recidiva local	5 (2,7%)	24 (4,9%)	18 (13,5%)	47 (5,9%)
Recidiva locorregional	5 (2,7%)	26 (5,3%)	22 (16,5%)	53 (6,6%)
Metástase	12 (6,5%)	124 (25,5%)	65 (48,9%)	201 (25,0%)
Óbito	5 (2,7%)	83 (17,1%)	55 (41,4%)	143 (17,8%)
Total	184 (22,9%)	486 (60,5%)	133 (16,6%)	803 (100%)

A sobrevidas livre de doença local, livre de doença locorregional, livre de doença à distância e global, em 5 anos, foram calculadas e evidenciou-se diferença estatisticamente significativa na subdivisão dos grupos baseada no sistema de estadiamento CPS+EG. No grupo 0 foram identificados valores de sobrevida livre de doença local, livre de doença locorregional, livre de doença à distância e global de 96,7%, 96,7%, 87,0% e 100%, respectivamente, enquanto valores bem inferiores (80,6%, 80,6%, 38,1%, 41,1%) foram encontrados no grupo 5. O grupo 6 teve apenas 1 paciente que evoluiu com metástase e óbito aos 14 meses, não sendo possível o cálculo das sobrevidas nesse grupo (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 – Sobrevida em 5 anos de acordo com os escores obtidos no sistema de estadiamento CPS+EG

Escore CPS+EG	N (%)	Sobrevida livre de doença local % (±DP)	Sobrevida livre de doença locorregional % (±DP)	Sobrevida livre de doença à distância % (±DP)	Sobrevida livre de doença % (±DP)	Sobrevida global % (±DP)
0	50 (6,2)	96,7 (3,3)	96,7 (3,3)	87,0 (9,6)	80,1 (11,5)	100
1	134 (16,7)	96,2 (2,0)	96,2 (2,0)	90,0 (3,2)	88,2 (3,2)	95,8 (1,8)
2	229 (28,5)	97,2 (1,1)	96,7 (1,2)	75,1 (3,3)	68,5 (4,6)	80,8 (3,6)
3	257 (32,0)	92,1 (1,8)	91,7 (1,9)	63,9 (3,8)	58,2 (3,8)	75,3 (3,2)
4	98 (12,2)	85,4 (4,0)	80,4 (4,5)	45,5 (6,1)	42,4 (5,9)	54,4 (6,9)
5	34 (4,2)	80,6 (7,3)	80,6 (7,3)	38,1 (9,6)	34,4 (9,0)	41,1 (9,5)
6	1 (0,1)	*	*	*	*	*
Valor de p	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

*Não foi possível calcular; DP= Desvio Padrão

Em negrito valores estatisticamente significantes

As curvas de sobrevida livre de doença local, livre de doença locorregional, livre de doença, livre de doença à distância e global, nos grupos de baixo, intermediário e alto risco estão representadas nas figuras de 5.2 a 5.6.

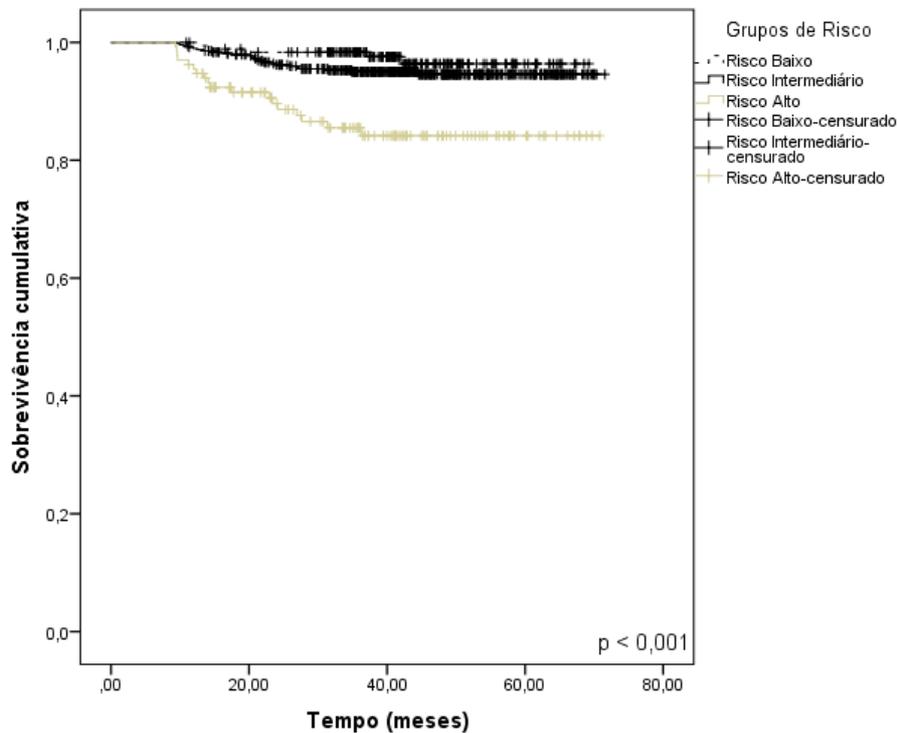


Fig. 5.2. Performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição de recidiva local

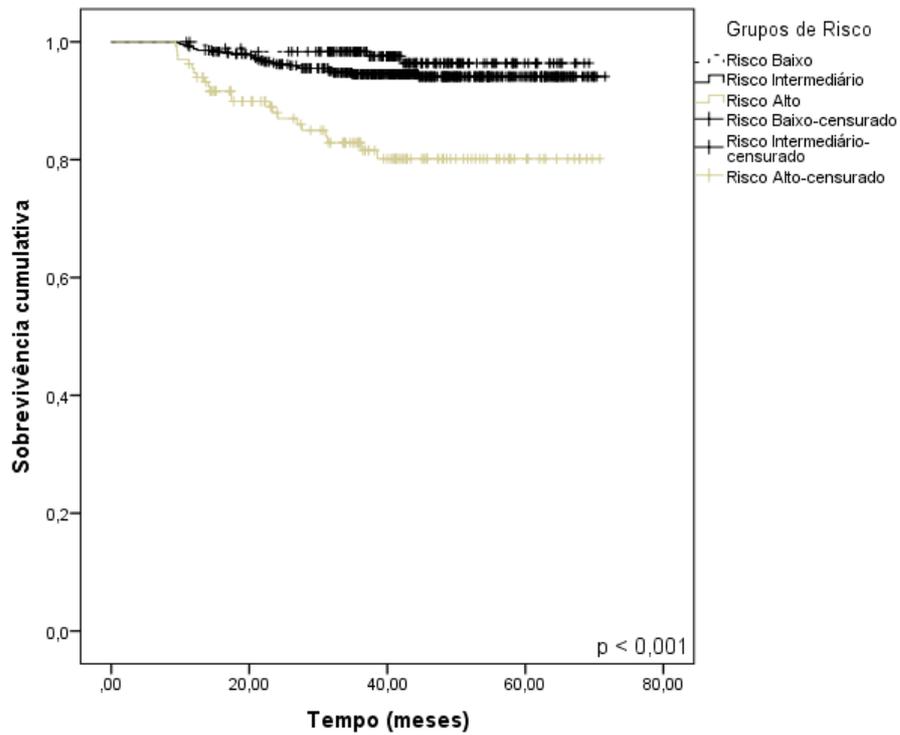


Fig. 5.3. Performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição de recidiva locorregional

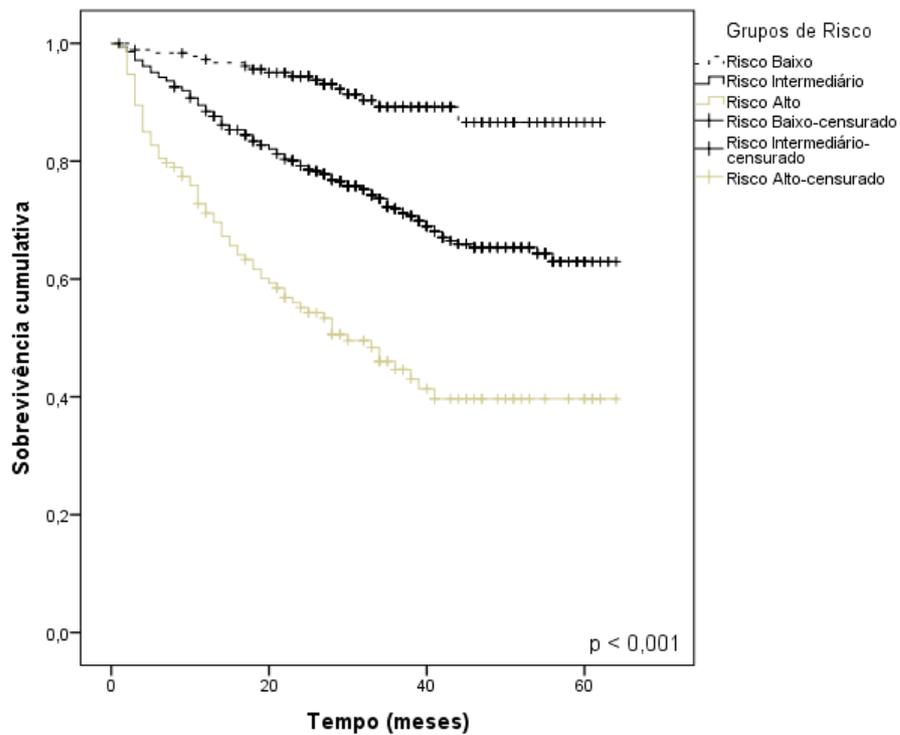


Fig. 5.4. Performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição de Sobrevida livre de doença

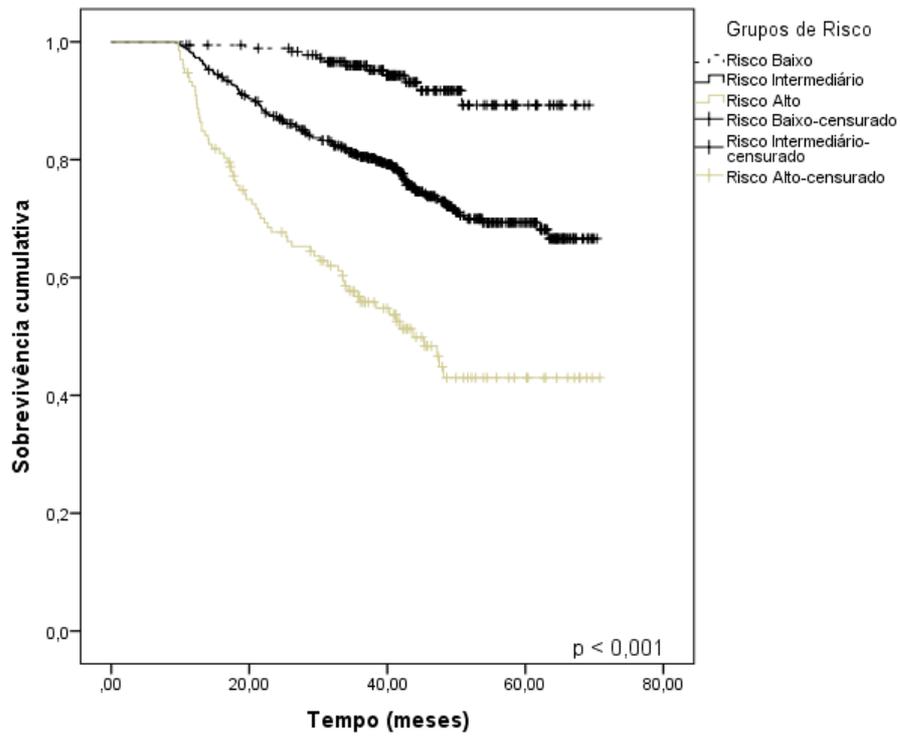


Fig. 5.5. Performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição de metástase à distância

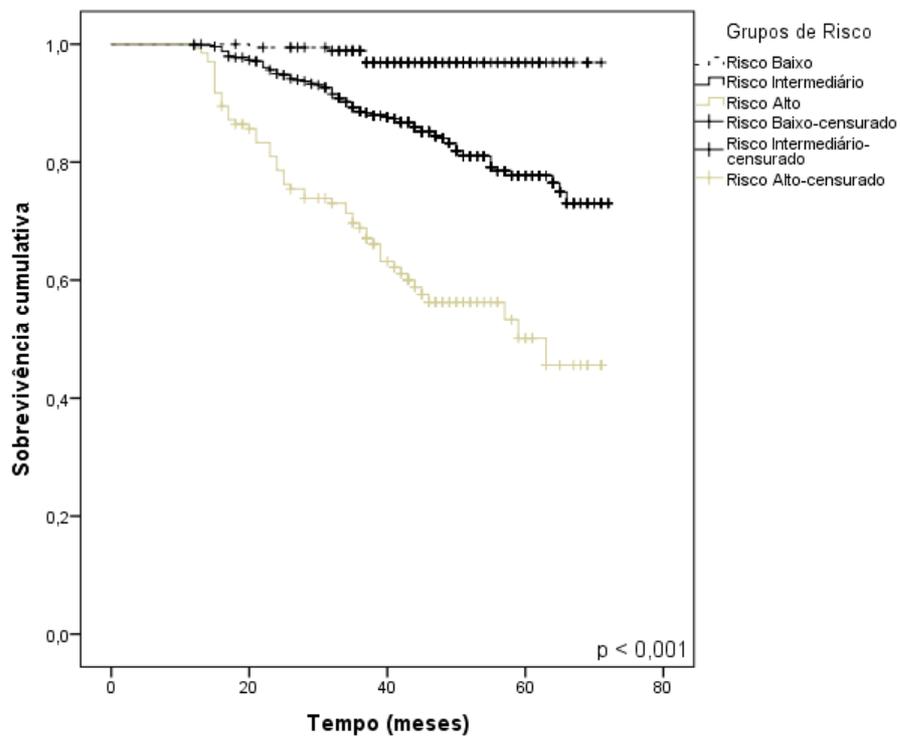


Fig. 5.6. Performance do sistema de estadiamento CPS+EG na predição de óbito

A sobrevida em 5 anos dos diferentes grupos de risco de risco obtidos por meio do CPS+EG estão demonstrados na figura 5.5.

Tabela 5.5 – Sobrevida em 5 anos de acordo com os grupos obtidos no sistema de estadiamento CPS+EG

Grupos do Escore CPS+EG	N (%)	Sobrevida livre de doença local %	Sobrevida livre de doença locorregional %	Sobrevida livre de doença à distância %	Sobrevida livre de doença %	Sobrevida global %
Baixo risco	184 (22,9)	96,4	96,4	89,3	86,6	96,9
Risco intermediário	486 (60,5)	94,6	94,1	69,3	63,0	77,5
Alto risco	133 (16,6)	84,2	80,1	43,0	39,7	50,2

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou a capacidade do CPS+EG em estratificar o prognóstico de pacientes com câncer de mama que foram submetidas a tratamento quimioterápico neoadjuvante e cirurgia.

Em relação ao estadiamento clínico inicial, grande parte das pacientes encontrava-se no momento da matrícula com tumores avançados (estádio clínico \geq IIB 77,1%) e dados bem inferiores foram encontrados por Xu *et al.*, sendo o estágio clínico mais descrito IIA em 34,7% (XU *et al.*, 2018). Michel *et al.*, em 2019, descrevem maior porcentagem das pacientes no estágio II, 72,5% enquanto apenas 24,1% encontravam-se no estágio III (MICHEL *et al.*, 2019).

Semelhante à frequência do tipo histológico encontrado neste estudo (carcinoma ductal invasor em 92,7%), Abdelsattar *et al.* descrevem 82,1% e Marmé *et al.* 87,8%. Em relação ao grau tumoral, o grau 3 se destaca em 59% dos casos no estudo de Abdelsattar *et al.*, enquanto no atual estudo o grau tumoral 2 é o mais prevalente (64,5%), assim como no de Marmé *et al.* com o grau 2 sendo descrito em 54,9%. Abdelsattar *et al.* e Marmé *et al.* encontraram dados idênticos em relação ao receptor de estrogênio positivo (61,9%) e neste estudo sua frequência foi de 71,2% (MARMÉ *et al.*, 2015; ABDELSATTAR *et al.*, 2016).

Diferente dos dados encontrados neste estudo em relação ao tipo de cirurgia realizada, Xu *et al.* demonstraram 56,8% de cirurgia conservadora e 43,2% de mastectomia, enquanto 71,0% de mastectomia radical modificada a Madden foi realizada nas pacientes do presente estudo (XU *et al.*, 2018). Abdelsattar *et al.* encontraram dado idêntico ao aqui descrito com a mastectomia sendo realizada em 71% dos casos (ABDELSATTAR *et al.*, 2016).

A aplicação do escore CPS+EG mostrou dados semelhantes aos encontrados por Abdelsattar *et al.*, que demonstraram porcentagens menores de pacientes nos grupos 0, 5 e 6 (5,3%, 11,7% e 0,4%, respectivamente) enquanto neste estudo 6,2% encontravam-se no grupo 0, 4,2% no grupo 5 e 0,1% no grupo 6 (ABDELSATTAR *et al.*, 2016). Michel *et al.* descreveram apenas 3 pacientes (0,7%) no grupo 5 e nenhum no grupo 6 e comparam seus resultados com valores superiores encontrados por Jerus *et al.* (MICHEL *et al.*, 2019). Explicam tal fato pelas diferenças no tratamento quimioterápico, já que a seleção das pacientes foi feita em momentos muito distintos (Jerus *et al.*: 1997 a 2003 e Michel *et al.*: 2003 a 2011), pela mudança do perfil das pacientes em que foi indicado o tratamento (anteriormente a quimioterapia era indicada na maioria dos casos para doença inoperável e tumores avançados) e pela implementação de novas terapias (como o Trastuzumabe) (JERUSS *et al.*, 2008; MICHEL *et al.*, 2019).

Neste estudo recorrência local, locorregional e à distância ocorreram em 47 (5,9%), 53 (6,6%) e 201 (25,0%) pacientes, respectivamente. Dados semelhantes foram evidenciados por Michel *et al.* com 26 pacientes (6,0%) evoluindo com recidiva local, 39 (9,0%) com recidiva locorregional e 87 (20,1%) com metástase à distância (MICHEL *et al.*, 2019).

Contrariamente ao encontrado neste estudo em relação à SG, dados bem inferiores foram encontrados no trabalho de Xu *et al.*, principalmente nos grupos 5 e 6, com sobrevida de 28,9%, enquanto no grupo 5 do atual estudo a sobrevida foi de 41,1% (XU *et al.*, 2018). Marmé *et al.* também encontraram dados de SG inferiores, sendo a SG de 27% no grupo 5 e no grupo 6 de 6% (MARMÉ *et al.*, 2015).

Marmé *et al.* demonstraram dados de SLD que variaram de 91% no grupo 0 e 21% no grupo 5, enquanto este estudo demonstrou valores de 80,1% e 34,4%, respectivamente (MARMÉ *et al.*, 2015). A resposta patológica completa no estudo de Marmé *et al.* foi 21,2% enquanto no presente estudo a RPC ocorreu em 115 pacientes (14,3%). Michel *et al.* encontraram dados semelhantes aos de Marmé *et al.* com resposta patológica completa em 22,5% (MICHEL *et al.*, 2019).

Este estudo teve algumas limitações como a análise ser retrospectiva, o número limitado de pacientes no grupo 6 do CPS+EG e o curto tempo de seguimento. Entretanto,

limitações similares foram encontradas em outros estudos (ABDELSATTAR *et al.*, 2016; XU *et al.*, 2018). Os pontos fortes desse estudo são o fato de ter sido realizado em uma única instituição de saúde, a boa qualidade dos prontuários médicos, os rigorosos critérios de inclusão e exclusão e o tamanho da população analisada que foi considerável inclusive quando comparado a outros estudos com números de casos inferiores (Xu *et al.* em 2018: 403 pacientes, Michel *et al.* em 2019: 432 pacientes).

Concluindo, este estudo, pioneiro no Brasil, evidencia o benefício da utilização do CPS+EG na estratificação de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante e cirurgia para a predição da recorrência local, locorregional, metástases à distância e óbito.

6. REFERÊNCIAS

ABDELSATTAR, Jad M. *et al.* **Validation of the CPS + EG Staging System for Disease-Specific Survival in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy.** *Annals Of Surgical Oncology*, [s.l.], v. 23, n. 10, p.3206-3211, 21 jun. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-016-5324-y>.

ARTHUR, Rhonda *et al.* **The Combined Association of Modifiable Risk Factors with Breast Cancer Risk in the Women's Health Initiative.** *Cancer Prevention Research*, [s.l.], v. 11, n. 6, p.317-326, 26 fev. 2018. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.capr-17-0347>.

BOILEAU, Jean-francois *et al.* **Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study.** *Journal Of Clinical Oncology*, [s.l.], v. 33, n. 3, p.258-264, 20 jan. 2015. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.55.7827>.

CLAUS, Elizabeth B. *et al.* **The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer.** *Cancer*, [s.l.], v. 77, n. 11, p.2318-2324, 1 jun. 1996. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19960601\)77:113.0.co;2-z](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19960601)77:113.0.co;2-z).

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.** *Journal Of Clinical Oncology*, [s.l.], v. 15, n. 7, p.2483-2493, jul. 1997. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.1997.15.7.2483>.

HAGE, Jos A. van Der *et al.* **Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: Results From the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902.** *Journal Of Clinical Oncology*, [s.l.], v. 19, n. 22, p.4224-4237, 15 nov. 2001. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2001.19.22.4224>.

HO, Alice; MORROW, Monica. **The Evolution of the Locoregional Therapy of Breast Cancer.** *The Oncologist*, [s.l.], v. 16, n. 10, p.1367-1379, 29 set. 2011. Alphamed Press. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0223>.

HOUSSAMI, Nehmat *et al.* **The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis.** *Annals Of Surgical Oncology*, [s.l.], v. 21, n. 3, p.717-730, 29 jan. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3480-5>.

IARC, 2018. **Global Cancer Observatory-IARC.** <http://gco.iarc.fr/>. Acesso em 18/02/2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.** – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2020.

JERUSS, Jacqueline S. *et al.* **Combined Use of Clinical and Pathologic Staging Variables to Define Outcomes for Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Therapy.** *Journal Of Clinical Oncology*, [s.l.], v. 26, n. 2, p.246-252, 10 jan. 2008. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.11.5352>.

LAHART, Ian Matthew *et al.* **Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies.** *Acta Oncologica*, [s.l.], v. 54, n. 5, p.635-654, 9 mar. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/0284186x.2014.998275>.

LIBSON, Shai; LIPPMAN, Marc. **A review of clinical aspects of breast cancer.** *International Review Of Psychiatry*, [s.l.], v. 26, n. 1, p.4-15, fev. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/09540261.2013.852971>.

KUEHN, Thorsten *et al.* **Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study.** *The Lancet Oncology*, [s.l.], v. 14, n. 7, p.609-618, jun. 2013. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70166-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70166-9).

MARMÉ, Frederik *et al.* **Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.** *European Journal Of Cancer*, [s.l.], v. 53, p.65-74, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.022>.

MAURI, D.; PAVLIDIS, N.; IOANNIDIS, J. P. A.. **Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis.** *Jnci Journal Of The National Cancer Institute*, [s.l.], v. 97, n. 3, p.188-194, 1 fev. 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dji021>.

MICHEL, Laura L. *et al.* **Locoregional risk assessment after neoadjuvant chemotherapy in patients with primary breast cancer: clinical utility of the CPS + EG score.** *Breast Cancer Research And Treatment*, [s.l.], v. 177, n. 2, p.437-446, 24 jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-019-05314-9>.

MITTENDORF, Elizabeth A. *et al.* **Validation of a Novel Staging System for Disease-Specific Survival in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy.** *Journal Of Clinical Oncology*, [s.l.], v. 29, n. 15, p.1956-1962, 20 maio 2011. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.31.8469>.

MØRCH, Lina S. *et al.* **Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer.** *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 377, n. 23, p.2228-2239, 7 dez. 2017. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1700732>.

MONTICCIOLO, Debra L. *et al.* **Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR.** *Journal Of The American College Of Radiology*, [s.l.], v. 15, n. 3, p.408-414, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.11.034>.

THULER, Luiz Claudio Santos; BERGMANN, Anke. **Male breast cancer: clinical-epidemiological characteristics of 1189 Brazilian patients.** The Aging Male, [s.l.], v. 18, n. 2, p.118-123, 28 maio 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/13685538.2014.922532>.

TURKOZ, Fatma P. *et al.* **Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients.** The Breast, [s.l.], v. 22, n. 3, p.344-350, jun. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2012.08.005>.

XU, Ling *et al.* **Validation of CPS+EG, Neo-Bioscore, and modified Neo-Bioscore staging systems after preoperative systemic therapy of breast cancer: Protocol of a retrospective multicenter cohort study in China.** Thoracic Cancer, [s.l.], v. 9, n. 11, p.1565-1572, 17 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.12852>.

XU, Ling *et al.* **Validation of the CPS+EG and Neo-Bioscore staging systems after preoperative systemic therapy for breast cancer in a single center in China.** The Breast, [s.l.], v. 40, p.29-37, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2018.03.010>.

7. ANEXOS

ANEXO I - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Projeto: QT neo adjuvante (Dr Marcelo Bello) v12abril2017		Número no estudo: _____	
Data da coleta em prontuário: ____/____/____		Responsável: _____	
Critérios de inclusão			
Qt neoadjuvante	() sim	() não	
Critérios de exclusão			
Câncer de mama bilateral	() não	() sim	Câncer de mama prévio () não () sim
Carcinoma inflamatório	() não	() sim	Rxt ou Hmt prévio a QT neo () não () sim
Gestante	() não	() sim	Tumores não epiteliais () não () sim
Estádio clínico IV	() não	() sim	Contraindic. clínica/cárdio para cirurgia () não () sim
Paciente excluída do estudo? () não () sim		Observação: _____	

IDENTIFICAÇÃO (DADOS DA ABERTURA DE MATRÍCULA OU 1º RELATO EM PRONTUÁRIO)

Prontuário (PRONTUÁRIO) _____

Data matrícula (DATAMATR) ____/____/____

Data nascimento (DATANASCI) ____/____/____

Raça/Cor/Étnia: (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena (9) sem informação

Estado civil (ESTCIVIL) (1) casada (2) companheira (3) divorciada/separada (4) viúva (5) solteira (9) sem informação

E escolaridade (NIVELESCOL) (1) analfabeto (3) 1º completo (5) 2º completo (7) superior completo
(2) 1º incompleto (4) 2º incompleto (6) superior incompleto (9) sem informação

Profissão anterior (PROFANT) _____

Profissão atual no diagnóstico (PROFATU) (1) aposentado () outra _____ (9) sem informação

Relato de consumo de álcool (ETILIS) (0) não (1) eventual (2) frequente (3) ex-etilista (9) sem informação

Relato consumo de tabaco (TABACO) (0) não (1) eventual (2) frequente (3) ex-tabagista (9) sem informação

ESTADIAMENTO CLÍNICO (DADOS DA PRIMEIRA CONSULTA MÉDICA - TRIAGEM)

Tamanho do tumor (CLINTAM) (1) T0 (sem tumor) (5) T3 (> 5,0 cm)
(2) Tis (*in situ*) (6) T4 (extensão torácica/pele)
(3) T1 (< 2,0 cm) (6.1) T4a (pared e torácica)
(3.1) T1a (> 1mm e = 5mm) (6.2) T4b (pele)
(3.2) T1b (> 5mm e = 10mm) (6.3) T4c (ambos)
(3.3) T1c (> 10mm e = 20mm) (6.4) T4d (carcinoma inflamatório)
(4) T2 (> 2,0 e < 5,0 cm) (9) sem informação

Status dos linfonodos (CLINLFN) (1) N0 (ausência de metástases)
(2) N1 (meta axilar, homo, móvel)
(3) N2 (meta axilar homo, fixa ou mamária interna, homo)
(4) N3 (infraclavicular homo ou mamária interna homo e axilar homo ou supraclavicular homo)
(9) sem informação

Metástase (CLINMETA) (1) M0 (ausência de metástase) (2) M1 (presença de metástase) Local (METALOC) _____

Estadiamento Clínico (CLINEST) (1) 0 (2) I (3) II A (4) II B (5) III A (6) III B (7) III C (8) IV (9) sem informação

PRESENÇA DE COMORBIDADES (DESCRITAS EM PRONTUÁRIO ANTES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO)

COMORBIDADE	SIGLA	NAO (0)	SIM (1)
Hipertensão arterial	HAS		
Infarto do miocárdio (não inclui alterações do ECG sem antecedentes médicos)	IAM		
Doença coronariana	CORONARIA		
Doença vascular periférica (inclui aneurisma de aorta com 6 cm ou mais).	VASCULAR		
Doença cerebrovascular	CEREBRO		
Demência	DEMENCIA		
Doença Pulmonar Crônica (DPOC)	DPOC		
Doença do tecido conjuntivo	TEC_CONJ		
Úlcera péptica	ULCE RA		
Hepatopatia leve (sem hipertensão portal, inclui hepatite crônica).	HEPAT OLE VE		
Diabetes mellitus sem evidência de complicações	DM		
Hemiplegia ou paraplegia	HEMIPL E		
Doença renal moderada ou severa	RENAL		
Diabetes com complicações (retinopatia, nefropatia).	DMCOMPLIC		
Leucemia (aguda ou crônica)	LEUCEMIA		
Linfoma	LINF OMA		
Doença hepática moderada ou severa	HEPAT OMODE		
Tumor sólido com metástase	TUMETAS		
SIDA (AIDS)	AIDS		

EXAME LABORATORIAL PRE TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Data do exame	____/____/____	Neutrófilos	____	Linfócitos	____	Plaquetas	____	Leucócitos	____
Hepatite HbcIgG	(0)Negativo	(1)Positivo	(2)Inconclusivo	(9)Não realizado	Data do exame: ____/____/____				
C (E lisa)	(0)Negativo	(1)Positivo	(2)Inconclusivo	(9)Não realizado	Data do exame: ____/____/____				
C (RIBA)	(0)Negativo	(1)Positivo	(2)Inconclusivo	(9)Não realizado	Data do exame: ____/____/____				
HIV (E lisa ou Western Blot)	(0)Negativo	(1)Positivo		(9)Não realizado	Data do exame: ____/____/____				

DADOS DA PATOLOGIA (BIÓPSIA PRÉ -TRATAMENTO ONCOLÓGICO)

Tipo histológico (TIPOHISTOL)	(1) CDI (2) ductal in situ	(3) lobular in situ (4) lobular invasivo	(5) medular (6) inflamatório	(8) outros _____ (9) sem informação
Grauhistológico (HPTGRAU)	(1) Grau 1	(2) Grau 2	(3) Grau 3	(9) Sem informação
Receptor Estrogênio (RECEST)	(0) Negativo	(1) Positivo _____%		(9) Sem informação
Receptor Progesterona (RECPROG)	(0) Negativo	(1) Positivo _____%		(9) Sem informação
HER2	(0) Negativo	(1) Positivo		(9) Sem informação
Ki-67	_____%			(9) Sem informação

LINFONODO PRE QT NEO

PAAF Axila Homolateral:	(0) Não realizado	(1) Realizado	Data: ____/____/____
Resultado:	(0) Negativo	(1) Positivo	(9) Sem informação
PAAF Supraclavicular Homolateral:	(0) Não realizado	(1) Realizado	Data: ____/____/____
Resultado:	(0) Negativo	(1) Positivo	(9) Sem informação

TRATAMENTO NEO-ADJUVANTEQT Primeiro esquema

QT neo (NEOQT_1)	(1) AC	(2) Docetaxel/ TXT	(3) Paclitaxel/ TAXOL	(4) outros _____	
Número de ciclos (NEOQTICL_1)	_____	Data início (NEOQTINI_1)	____/____/____	Data término (NEOQTTER_1)	____/____/____
ESQUEMA NE O1:	(0) Completo	(1) Incompleto	(2) Alterado	(999) Não sabe informar	
Motivo ESQUEMA 1:	(0) Evolução de doença	(1) Toxicidade	(2) Comorbidades	(3) Outros _____	

QT Segundo esquema

QT neo (NEOQT_2)	(1) AC	(2) Docetaxel/ TXT	(3) Paclitaxel/ TAXOL	(4) outros _____	
Número de ciclos (NEOQTICL_2)	_____	Data início (NEOQTINI_2)	____/____/____	Data término (NEOQTTER_2)	____/____/____
ESQUEMA NE O2:	(0) Completo	(1) Incompleto	(2) Alterado	(999) Não sabe informar	
Motivo ESQUEMA 2:	(0) Evolução de doença	(1) Toxicidade	(2) Comorbidades	(3) Outros _____	

QT Terceiro esquema

QT neo (NEOQT_3)	_____				
Número de ciclos (NEOQTICL_3)	_____	Data início (NEOQTINI_3)	____/____/____	Data término (NEOQTTER_3)	____/____/____
ESQUEMA NE O3:	(0) Completo	(1) Incompleto	(2) Alterado	(999) Não sabe informar	
Motivo ESQUEMA 3:	(0) Evolução de doença	(1) Toxicidade	(2) Comorbidades	(3) Outros _____	

Herceptin

	(0) Não	(1) sim	
Número de ciclos (HERCEPCICL)	_____	Data início (HERCEPTIN)	____/____/____
		Data término (HERCEPTER)	____/____/____

Radioterapia NEO (NEORXT)

	(0) Não	(1) sim	
Data início (NEORXTINI)	____/____/____	Data término (NEORXTTER)	____/____/____

Hormonioterapia NEO (NEOHMT)

	(0) Não	(1) Arimidex	(2) Tamoxifeno	(9) Sem informação
Data início (NEOHMTINI)	____/____/____	Data término (NEOHMTTER)	____/____/____	

DADOS CIRÚRGICOS

Altura (serviço de nutrição) (ALTURA) _____ Peso (serviço de nutrição) (PE SO) _____

1ª Cirurgia realizada mama (TIPOCIRURG) (1) Halsted (2) MRM Madden (3) MRM Patey (4) Simples (5) Conservadora

Data da 1ª cirurgia (DATA CIRURG) ____/____/____ Lado da cirurgia (LADOCIRURG) (1) Direito (2) Esquerdo

BLS: (0) Não realizado (1) Realizado Data: ____/____/____

Técnica: (1) Azul patente (2) Técnico (3) Azul + Técnico (9) Sem informação

Nº de linfonodos sentinelas identificados: _____ Nº de linfonodos retirados (HPT): _____

BLS congexão (IMPRINT) (0) Negativo (1) Positivo (9) Não realizado

Linfadenectomia axilar (0) Não realizado (1) Sim Data: ____/____/____

Nível (relato cirúrgico): (1) I (2) I e II (3) I, II e III (4) Amostragem (9) Sem informação

Reabordagem cirúrgica mama (TIPOCIRURG) (0) não (1) Mastectomia (5) Ampliação de mamas Data: ____/____/____

LAUDO HISTOPATOLÓGICO AXILA

BLS (0) Não realizado

Nº de linfonodos sentinelas identificados: _____ Nº de linfonodos retirados (HPT): _____

BLS HE (0) Negativo (1) Positivo _____ (9) Não realizado

LA (0) Não realizado

Nº de linfonodos não sentinelas retirados (HPT): _____

LA HE (0) Negativo (1) Positivo _____ (9) Não realizado

LAUDO HISTOPATOLÓGICO MAMATipo histológico (TIPOHISTOL) (1) CDI (3) lobular in situ (5) medular (8) outros _____
(2) ductal in situ (4) lobular invasivo (6) inflamatório (9) sem informação

Grau histológico (HPTGRAU) (1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3 (9) Sem informação

Tamanho do tumor (CLINTAM) (1) T0 (sem tumor) (5) T3 (> 5,0 cm)
(2) Tis (*in situ*) (6) T4 (extensão torácica/pele)
(3) T1 (< 2,0 cm) (6.1) T4a (parade torácica)
(3.1) T1a (> 1mm e = 5mm) (6.2) T4b (pele)
(3.2) T1b (> 5mm e = 10mm) (6.3) T4c (ambos)
(3.3) T1c (> 10mm e = 20mm) (6.4) T4d (carcinoma inflamatório)
(4) T2 (> 2,0 e < 5,0 cm) (9) sem informaçãoStatus dos linfonodos (CLINLFN) (1) N0 (ausência de metástases)
(2) N1 (1-3 lfn axilar homo ou mama interna)
(3) N2 (4-9 lfn axilar homo ou mama interna)
(4) N3 (10 ou mais lfn axilar homo ou infradavicular ou mama interna e axilar ou supradavicular)
(9) sem informação

Receptor Estrogênio (RECEST) (0) Negativo (1) Positivo _____% (9) Sem informação

Receptor Progesterona (RECPROG) (0) Negativo (1) Positivo _____% (9) Sem informação

HER2 (0) Negativo (1) Positivo (9) Sem informação

Ki-67 _____% (9) Sem informação

RESPOSTA TUMORAL PÓS QT (conforme laudo histopatológico)

(1) Resposta completa: Ausência de tumor residual (nem sempre significa cura, uma vez que pode haver tumor indetectável)

(2) Resposta parcial: 30% ou 50% de redução do tumor, mas com evidência de algum tumor residual

(3) Doença estável: sem alteração (ou alteração mínima) no volume tumoral

(4) Doença em progressão: aumento do volume tumoral ou aparecimento de novos tumores secundários

(9) Não foi possível avaliar

TRATAMENTO ADJUVANTE (0) NÃO (1) SIM

QT esquema (0) Não se aplica

QT adj (QT_ADJ) _____

Número de ciclos (QT_ADJ_CICL) _____ Data início (QT_ADJ_INI) ___/___/___ Data término (QT_ADJ_TER) ___/___/___

Herceptin Adj (0) Não (1) sim

Número de ciclos (HERCADJCICL) _____ Data início (HERCADJIN) ___/___/___ Data término (HERCADJTER) ___/___/___

Radioterapia Adj (RXT_ADJ) (0) Não (1) sim

Data início (RXT_ADJ_INI) ___/___/___ Data término (RXT_ADJ_TER) ___/___/___

Hormônioterapia (HMT_ADJ) (0) Não (1) Arimidex (2) Tamoxifeno (9) Sem informação

Data início (HMT_ADJ_INI) ___/___/___ Data término (HMT_ADJ_TER) ___/___/___ Em curso: 999999

EVOLUÇÃO DE DOENÇA

Recidiva Mama/plastrão (RECIDLOC) (0) não (1) sim Data (REMAMACDT) ___/___/___

Recidiva Axilar (RECIDAXILA) (0) não (1) sim Data (REAXIDT) ___/___/___

Ca de mama contra-lateral (CAMACT) (0) não (1) sim Data (CAMADT) ___/___/___

Metástase Cutânea (METACUTAN) (0) não (1) sim Data (METACUTDT) ___/___/___

Metástase FSC (METAFSC) (0) não (1) sim Data (METAFSCAFDT) ___/___/___

Metástase Pulmão (METAPULM) (0) não (1) sim Data (PULMDATA) ___/___/___

Metástase Osso (METAOSSO) (0) não (1) sim Data (OSSODATA) ___/___/___

Metástase SNC (METASNC) (0) não (1) sim Data (SNCDATA) ___/___/___

Metástase Fígado (METAFIG) (0) não (1) sim Data (FIGDATA) ___/___/___

Outro local _____ Data (OUTDATA) ___/___/___

Síndrome de Compressão Medular (SCM) (0) não (1) sim Data diagnóstico (SCMDATA) ___/___/___

Fratura Patológica (FRAT) (0) não (1) sim Data diagnóstico (FRATDATA) ___/___/___

EVOLUÇÕES NO PRONTUÁRIO (OUTRAS INFORMAÇÕES)

Internações clínicas

Motivo: _____ data: ___/___/___

SEGUIMENTO

Óbito (ÓBITO) (0) não (1) sim

Motivo do óbito (MOTOBITO) (1) câncer avançado (2) Causas externas (3) outras doenças não relacionadas ao câncer

Data do óbito (OBITODATA) ___/___/___

Encaminhamento HC IV (HC4) (1) não (2) sim

Data do encaminhamento (HC4DATA) ___/___/___

Última consulta no HC III (ULT_CONS_HC3) ___/___/___ Clínica: (1) Mastologia (2) Oncologia (3) Equipe multiprofissional

Observações



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SOBREVIDA DE PACIENTES SUBMETIDAS A CIRURGIA CONSERVADORA APÓS QUIMOTERAPIA NEO-ADJUVANTE

Pesquisador: Marcelo Adeodato Bello

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 06794512.3.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer III

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 166.838

Data da Relatoria: 04/01/2013

Apresentação do Projeto:

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 serão pré-selecionadas no período anterior a realização da quimioterapia neoadjuvante onde será avaliado os critérios de elegibilidade para esta pesquisa. As elegíveis serão convidadas a participar do estudo e para as recusas, será oferecido o tratamento conforme rotina institucional.

As mulheres participantes serão submetidas a avaliação do volume tumoral seguida de quimioterapia neoadjuvante conforme rotina institucional. Após o término da quimioterapia neoadjuvante serão avaliadas a ocorrência de resposta tumoral parcial ou total e a possibilidade de cirurgia conservadora. Será então aplicado o MDAPI e permanecerão 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. Os dados serão 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.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



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 ultrasonografia; 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). O câncer, devido as transformações sociais e econômicas ocorridas nas últimas décadas, tornou-se um grave problema de saúde pública, causando importantes mudanças no perfil de morbi-mortalidade da população brasileira. No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 apontam a ocorrência de aproximadamente 385 mil casos novos de câncer (excluindo os casos de pele não melanoma), sendo 257.870 casos para devido as transformações sociais e econômicas ocorridas nas últimas décadas, tornou-se um grave problema de saúde pública, causando importantes mudanças no perfil de morbi-mortalidade da população brasileira. o sexo masculino e 260.640 para o sexo feminino. Entre as mulheres, o câncer de mama será o mais incidente, com aproximadamente 53 mil novos casos. O problema do câncer de mama sedescobertos em estádios avançados, tornando o seu tratamento mais agressivo e diminuindo, portanto, a possibilidade de cura. Entre as diferentes estratégias terapêuticas empregadas para o controle do câncer de mama, encontra-se o tratamento sistêmico. O uso da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama operável vem sendo amplamente utilizado com o intuito de facilitar o tratamento cirúrgico onservador ou em criar condições para este, nas pacientes com indicação para mastectomias, 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 cirurgia 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. Com o aumento da indicação de cirurgias conservadoras após a quimioterapia neoadjuvante, aumentou também o interesse na identificação apropriada das pacientes candidatas a preservação da mama agrava pelo momento em que esse diagnóstico é realizado, uma vez que grande parte poderão ser onde o controle local da doença não seja comprometido.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Neste sentido também, alguns estudos vem sendo realizados sobre qual a melhor abordagem cirurgica da axila para estas pacientes, avaliando a viabilidade da biopsia do linfonodo sentinela e seu significado nestas situações. 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.

-Hipótese:

As mulheres submetidas a cirurgia conservadora após quimioterapia neo adjuvante tem sobrevida livre de doença e sobrevida global similar aqueles relatados na literatura, ao controlar pela idade e estadiamento clínico.

Critério de Inclusão:

- 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.

Critério de Exclusão:

- Carcinoma inflamatório de mama;
- pacientes submetidas a radioterapia neoadjuvante ou hormonioterapia neoadjuvante previamente a quimioterapia;
- multicentricidade;

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



- 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 cerca de 15 pacientes por mês no estudo. O período estimado para seleção e inclusão dos pacientes será de novembro de 2012 a dezembro de 2013.

Objetivo da Pesquisa:

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.

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 a quimioterapia neoadjuvante.
- Avaliar a validade da predição do ζ status axilar ζ através da biópsia do linfonodo sentinela nas pacientes com câncer de mama submetidas a quimioterapia neo-adjuvante.
- Avaliar a validade das características ultrasonográficas morfológicas para detecção de metastases 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 ultrasonografia axilar.
- Avaliar a validade da punção por agulha fina guiada por ultrasonografia 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

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



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 a quimioterapia neoadjuvante.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

As pacientes que preencherem os critérios de inclusão serão informadas sobre o objetivo do estudo e a não obrigatoriedade de participação. Na aceitação em participar, receberão um consentimento informado contendo todos os dados relevantes da pesquisa. As condutas propostas nos estudos fazem parte das rotinas institucionais e não oferecem riscos adicionais às participantes, entretanto, na observação de qualquer complicação não prevista, um comitê de especialistas será consultado para avaliação e conduta individualizada.

Benefícios:

Os ganhos para o participante serão diretos e indiretos. Os benefícios indiretos referem-se à aquisição de conhecimentos e consequente aplicação destes nos futuros planejamentos terapêuticos de novos pacientes. Os benefícios diretos referem-se à possibilidade de tratamentos menos agressivos para as pacientes incluídas nos protocolos dos estudos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante para desenvolvimento de políticas públicas em saúde, cujos resultados poderão contribuir no acompanhamento clínico dos pacientes.

A cirurgia conservadora envolve a retirada do tumor sem a retirada total da mama. Este tipo de cirurgia só poderá ser realizada após a quimioterapia neoadjuvante, quando ocorre uma diminuição no tamanho do tumor que possibilite a retirada deste com margem de segurança adequada do ponto de vista oncológico. O objetivo deste estudo é selecionar aquelas pacientes que podem ter sua mama preservada sem comprometer os resultados do tratamento. Entretanto, o aumento desta indicação acarreta a necessidade de estabelecer critérios para identificar as pacientes que apresentam risco de recorrência local aumentado, com possível impacto na sobrevida global e que, portanto, poderiam não se beneficiar desta conduta. Da mesma forma, com o incremento das biópsias do linfonodo sentinela neste grupo de pacientes, faz-se necessário avaliar a sua validade no sentido de prever o status axilar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Projeto de pesquisa: adequado.
- TCLE: adequado.
- Folha de rosto: preenchida corretamente

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



- Formulário de submissão de estudo: preenchido corretamente
- currículos dos pesquisadores : contemplados

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96 e na Carta Circular CONEP 122/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

RIO DE JANEIRO, 10 de Dezembro de 2012

Assinador por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br