



**MESTRADO PROFISSIONAL EM
SAÚDE COLETIVA E CONTROLE DO CâNCER**

PPGCan

FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE

**ESTUDO DOS TUMORES DE MAMA NÃO INFLAMATÓRIOS, COM
ENVOLVIMENTO DE PELE (T4b): ELABORAÇÃO DE UM FLUXOGRAMA
INSTITUCIONAL INDIVIDUALIZADO DE CONDUTA CIRÚRGICA.**

FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE

Estudo dos tumores de mama não inflamatórios, com envolvimento de pele (T4b):

Elaboração de um fluxograma institucional individualizado de conduta cirúrgica.

Trabalho de Conclusão de Mestrado Profissional apresentada ao Instituto Nacional de Câncer, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Saúde Coletiva e Controle do Câncer.

Orientador(a): Prof.^a Dra. Anke Bergmann

Coorientadora: Prof.^a Dra. Susanne Crocamo

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

L126i Labre, Fernanda Janaina Cunha.

Estudo dos tumores de mama não inflamatórios, com envolvimento de pele (T4b): elaboração de um fluxograma institucional individualizado de conduta cirúrgica / Fernanda Janaina Cunha Labre. – 2025.

191 f.: il. color.

Orientadora: Dr.^a Anke Bergmann.

Coorientadora: Dr.^a Susanne Crocamo.

Dissertação (Mestrado Profissional) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Saúde Coletiva e Controle do Câncer, Rio de Janeiro, 2025.

1. Neoplasias da mama. 2. Estadiamento de neoplasias. 3. Prognóstico. 4. Sobrevida. I. Bergmann, Anke. II. Crocamo, Susanne. III. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva e Controle do Câncer. IV. Título.

CDD 616.99249

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta monografia/tese/dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE

Estudo dos tumores de mama não inflamatórios, com envolvimento de pele (T4b):

Elaboração de um fluxograma institucional individualizado de conduta cirúrgica.

Dissertação de mestrado apresentada ao Instituto Nacional de Câncer, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Saúde Coletiva e Controle do Câncer.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. Rafael Tavares Jomar
Instituto Nacional de Câncer

Prof. Dr. Marcelo Adeodato Bello
Instituto Nacional de Câncer

Prof.^a Dr.^a Viviane Ferreira Esteves de Mattos
Instituto Fernandes Figueiras

Rio de Janeiro

2025

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao meu pai, Francisco Mendonça Labre Filho, que sempre acreditou em mim, mesmo nos momentos mais desafiadores, e me ensinou a lutar pelos meus sonhos, enfrentando desafios com amor, coragem e determinação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às minhas orientadoras (Dra. Anke Bergman e Dra. Susanne Crocamo), a Suzana Aguiar e Eloá Marconi pela paciência, as valiosas sugestões e a disponibilidade para me auxiliar na superação dos desafios encontrados nesse projeto. Sem a expertise e dedicação de vocês, este trabalho não seria possível.

Agradeço também ao meu colega de curso, Luciano Mesentier, pelas valiosas discussões e colaboração durante o trabalho.

À minha mãe por me ajudar no dia a dia, e minha filha Luiza por me inspirar com amor e querer ser um exemplo para ela todos os dias da minha vida.

Agradeço também a cada um de vocês da banca examinadora, por me inspirar a seguir meus sonhos.

Só fazemos melhor aquilo que
repetidamente insistimos em melhorar.
A busca da excelência não deve ser um
objetivo, e sim um hábito.

Aristóteles

RESUMO

LABRE, Fernanda. **Estudo dos tumores de mama não inflamatórios, com envolvimento de pele (T4b)**: Elaboração de um fluxograma institucional individualizado de conduta cirúrgica. Anke Bergmann. 2025. 165f. Trabalho de Conclusão de Mestrado Profissional (Pós-graduação *Strictu Sensu* em Saúde Coletiva e Controle do Câncer) – Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2025.

Introdução: O câncer de mama, excluindo os de pele não melanoma, é o mais incidente em mulheres. Tumores T4b, caracterizados por invasão cutânea, historicamente requerem quimioterapia neoadjuvante e mastectomia. Com os avanços terapêuticos, surgiram alternativas conservadoras viáveis, mas ainda sem diretrizes padronizadas. **Objetivo:** Avaliar o perfil clínico, patológico e prognóstico das pacientes com diagnóstico de câncer de mama classificadas como T4b em uma instituição de referência e, a partir dos resultados, criar um fluxograma institucional que auxilie na decisão cirúrgica dessas pacientes. **Metodologia:** Este projeto foi desenvolvido em duas etapas: 1. Estudo de coorte retrospectiva com a inclusão de pacientes com diagnóstico de câncer de mama classificadas como T4b em uma instituição pública de referência; 2. Desenvolvimento de fluxograma institucional com intuito de auxiliar e organizar a tomada de decisão cirúrgica nos tumores T4b. **Resultados:** Foram identificadas 584 mulheres elegíveis, com predominância de pacientes acima de 50 anos, não brancas e com sobrepeso/obesidade. A maioria apresentava axila positiva e foi triada por mamografia. Tumores difusos foram mais prevalentes (76,8%). O subtipo luminal foi o mais frequente. A resposta patológica completa foi observada em 14,4% após neoadjuvância. A mastectomia radical modificada foi realizada em 98,6% dos casos, e 3,9% não receberam terapia adjuvante. Metástases e óbitos ocorreram em 41,2% e 30,6%, respectivamente. Tumores focais apresentaram melhor sobrevida livre de doença, embora sem diferença estatisticamente significativa na sobrevida global. O protocolo institucional para essas pacientes foi apresentado na forma de um fluxograma, sendo estruturado em duas seções principais: uma voltada para o manejo cirúrgico da mama e outra para a abordagem da região axilar. **Conclusão:** A extensão do acometimento cutâneo pode impactar o prognóstico, sugerindo a viabilidade de condutas menos agressivas em casos selecionados, com potencial benefício na qualidade de vida e na redução de espera para reconstrução mamária. O fluxograma elaborado pode auxiliar na tomada de decisão cirúrgica em pacientes com diagnóstico de câncer de mama T4b.

Palavras-chave: câncer de mama; estadiamento de neoplasias, sobrevida, prognósticos, mastectomia.

ABSTRACT

LABRE, Fernanda. Study of non-inflammatory breast tumors with skin involvement (T4b): Development of an institutional flowchart for surgical management. Anke Bergmann, 2025. 165f. Master's Thesis (Professional Master's in Public Health and Cancer Control – Strictu Sensu Graduate Program) – National Cancer Institute, Rio de Janeiro, 2025.

Introduction: Breast cancer, excluding non-melanoma skin cancers, is the most common cancer among women. T4b tumors, characterized by skin invasion, have historically required neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. With therapeutic advances, viable conservative alternatives have emerged, but standardized guidelines are still lacking. **Objective:** To evaluate the clinical, pathological, and prognostic profile of patients diagnosed with T4b breast cancer at a referral institution and, based on the results, to create an institutional flowchart to assist in the surgical decision-making for these patients. **Methodology:** This project was developed in two stages: 1. A retrospective cohort study including patients diagnosed with T4b breast cancer at a public referral institution; 2. Development of an institutional flowchart aimed at supporting and organizing the surgical decision-making process for T4b tumors. **Results:** A total of 584 eligible women were identified, with a predominance of patients over 50 years old, non-white, and overweight/obese. The majority had positive axillary lymph node and were screened by mammography. Diffuse tumors were more prevalent (76.8%). The luminal subtype was the most frequent. Pathological complete response was observed in 14.4% after neoadjuvant therapy. Modified radical mastectomy was performed in 98.6% of cases, and 3.9% did not receive adjuvant therapy. Metastases and deaths occurred in 41.2% and 30.6% of patients, respectively. Focal tumors showed better disease-free survival, although no statistically significant difference was observed in overall survival. The institutional protocol for these patients was presented in the form of a flowchart, structured into two main sections: one focused on surgical management of the breast and the other on axillary approach. **Conclusion:** The extent of skin involvement may impact prognosis, suggesting the feasibility of less aggressive approaches in selected cases, with potential benefits for quality of life and reduced waiting time for breast reconstruction. The developed flowchart may assist in surgical decision-making for patients diagnosed with T4b breast cancer.

Keywords: breast neoplasms; neoplasm staging; survival; prognostic; mastectomy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Mapa de distribuição das taxas de incidência de câncer de mama, por 100 mil mulheres, ajustadas por idade, estimadas para cada ano do triênio de 2023 a 2025, segundo Unidade da Federação do Brasil.....	23
Figura 2 –	Taxas de mortalidade por câncer de mama, ajustadas por idade pela população mundial, por 100 mil mulheres. Brasil e Regiões, 2000 a 2023...	24
Figura 3 –	Mapa de distribuição das taxas de mortalidade por câncer de mama em 2023, por 100 mil mulheres, ajustadas por idade ¹ , segundo Unidades da Federação do Brasil.....	25
Figura 4 –	Critérios para cobertura do teste genético BRCA1 e BRCA2 para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama.....	27
Figura 5 –	Mama, lobo e lóbulos mamários.....	42
Figura 6 –	Proporção de casos de câncer de mama feminina, segundo estádios, no Registro Hospitalar de Câncer. Brasil, 2000 a 2022.....	52
Figura 7 –	Fluxograma de identificação dos pacientes do estudo.....	77
Figura 8 –	Sobrevida livre de doença.....	94
Figura 9 –	Sobrevida livre de doença de acordo com o envolvimento cutâneo.....	95
Figura 10 –	Sobrevida global.....	97
Figura 11 –	Sobrevida global de acordo com o envolvimento cutâneo.....	98
Figura 12 –	Fluxograma sugerido inicialmente para condutas cirúrgicas na mama dos pacientes classificados como T4bN0M0 ou T4bN1M0.....	105
Figura 13 –	Fluxograma sugerido inicialmente para condutas cirúrgicas na axila dos pacientes classificados como T4bN0M0 ou T4bN1M0.....	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Taxas brutas e ajustadas* de incidência por neoplasia maligna da mama, por 100 mil mulheres, estimadas para cada ano do triênio 2023-2025, segundo Brasil, regiões e Unidades da Federação.....	22
Tabela 2 –	Frequência dos motivos de exclusão das participantes do estudo (n = 242)	78
Tabela 3 –	Características sociodemográficas e clínicas da população no início do estudo (n=284)	79
Tabela 4 –	Características clínicas dos tumores na triagem (n=284)	81
Tabela 5 –	Características radiológicas dos tumores na triagem (n-284)	83
Tabela 6 –	Características histopatológicas dos tumores (n-284)	85
Tabela 7 –	Características do tratamento neoadjuvante (n-284)	87
Tabela 8 –	Características da cirurgia oncológica e da análise histopatológica da peça cirúrgica (n-284)	89
Tabela 9 –	Características do tratamento adjuvante (n-284).....	90
Tabela 10 –	Características do seguimento após terapia adjuvante (n-284)	91
Tabela 11 –	Fatores associados ao focal e difuso (n-284)	92
Tabela 12 –	Resposta patológica pós quimioterapia neoadjuvante de acordo com o tamanho do tumor e com o envolvimento cutâneo (n-269)	93
Tabela 13 –	Fatores prognósticos para recidiva e metástase em pacientes com neoplasia de mama T4b (n-277)	96
Tabela 14 –	Fatores prognósticos para o óbito em pacientes com neoplasia de mama T4b (n-284).....	99
Tabela 15 –	O IVC de cada questão considerando as concordâncias.....	107

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Comparação e conduta entre risco médio e risco aumentado de câncer de mama no rastreio (NCCN).....	32
Quadro 2 –	Categorização de BI-RADS® 0 a 6.....	33
Quadro 3 –	Classificação do TNM: Tumores da mama.	36
Quadro 4 –	Estadiamento anatômico do câncer de mama.....	37
Quadro 5 –	Grade de fatores prognósticos do câncer de mama.....	38
Quadro 6 –	Classificação e interpretação prognóstica do grau histológico no câncer de mama.....	39
Quadro 7 –	Classificação e reações imuno-histoquímicas HER2.....	39
Quadro 8 –	Classificação histopatológica de tumores invasivos de mama pela OMS.....	43
Quadro 9 –	Perfil da análise de imuno-histoquímica para subtipos moleculares do câncer de mama.....	43
Quadro 10 –	Comparação de dados de alguns dos principais ensaios que relataram cirurgia conservadora em pacientes T4b.....	53
Quadro 11 –	Critérios de inclusão e exclusão para médicos mastologistas HCIII-INCA..	67
Quadro 12 –	Critérios de inclusão e exclusão para profissionais HCIII-INCA.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH	Enzima Álcool Desidrogenase
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BL	<i>Basal-Like</i>
BLS	Biópsia de Linfonodo Sentinela
BRCA1	<i>Breast Cancer gene 1</i>
BRCA2	<i>Breast Cancer gene 2</i>
CAP	Complexo Aréolo-Papilar
CI	Carcinoma Invasor
CDIS	Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CK5/6	Citoceratinas 5/6
CLI	Carcinoma Lobular Invasor
Clis	Carcinoma Lobular <i>In Situ</i>
CNB	<i>Core Needle Biopsy</i> (Biópsia por agulha grossa)
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
DBT	Digital Breast Tomosynthesis (Tomossíntese Digital da Mama)
DIPAT	Divisão de Patologia
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Doença Progressiva
EC	Estadiamento Clínico
ECM	Exame Clínico das Mamas
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico.
FISH	<i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> (Hibridização Fluorescente <i>In Situ</i>)
FNA	<i>Fine-Needle Aspiration</i> (Aspiração por agulha fina)
GTAP	Sistema de Gerenciamento de Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
HCIII	Hospital do Câncer III

HER-2	<i>Human Epidermal Growth Fator 2</i>
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Índice de Comorbidades de Charlson
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IGFBP5	Proteína 5 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IVC	Índice de Validade de Conteúdo
KPS	Karnofsky Performance Status
Ki67	Proteína Molecular Associada a Proliferação Celular
LAR	Receptor de Andrógeno Luminal
MPCAP	Mastectomia Poupadora de Pele e Complexo Aréolo-Papilar
MPP	Mastectomia Poupadora de Pele
MMG	Mamografia
MRM	Mastectomia Radical Modificada
NCCN	<i>Nacional Comprehensive Cancer Network</i>
OR	Odds Ratio
PAI-1	Inibidor de Ativação do Plasminogênio-1
PAPP-1	Protease Papalisina 1 (PAPP-A)
RBC	Índice de Carga Residual do Câncer
RC	Resposta Completa
RE	Receptor de Estrogênio
RECIST	Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RP	Receptor de Progesterona
RPC	Resposta Patológica Completa
RR	Risco Relativo
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results Program</i>
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SNC	Sistema Nervoso Central

SNP	Polimorfismos de Nucleosídeos Únicos
SOE	Sem Outra Especificação
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STC1	Estaniocalcinas 1 (STC1)
STC2	Estaniocalcinas (STC2)
SUS	Sistema Único de Saúde
TABNET	Tabulação de Dados na Internet
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNE	Tipo Não Especial
TNM	Sistema de Classificação de Tumores Malignos (Tumor – Nódulos Linfáticos – Metástases)
UICC	<i>International Union Against Cancer</i>
uPA	Plasminogênio Ativador
USG	Ultrassonografia
VAB	<i>Vacuum-Assisted Biopsy</i> (Biópsia assistida a vácuo)
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

@	Arroba
®	Logo de marca registrada
%	Percentual
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
<	Menor
>	Maior
c	Classificação clínica pré-tratamento do Sistema TNM (cTNM)
p	Classificação histopatológica pós-cirúrgica do Sistema TNM (pTNM)
m	Tumores primários múltiplos em uma única localização primária do Sistema TNM
y	Classificação realizada durante ou após uma terapêutica multimodal inicial no Sistema TNM
r	Tumores recidivados que foram estadiados pelo Sistema TNM após um intervalo livre de doença
a	Classificação realizada em sua primeira vez na autópsia.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
2.1	Epidemiologia do câncer de mama	21
2.2	Fatores de risco para câncer de mama.....	26
2.3	Rastreo e diagnóstico de câncer de mama.....	31
2.4	Estadiamento e fatores prognósticos do câncer de mama.....	35
2.5	Classificação histopatológica e imuno-histoquímica dos carcinomas invasivos de mama.....	41
2.5.1	Subtipos histológicos.....	41
2.5.2	Imuno-histoquímica e classificação molecular.....	43
2.6	Tratamento cirúrgico do câncer de mama	45
2.6.1	Cirurgia da mama.....	45
2.6.2	Cirurgia axilar.....	48
2.7	T4b definições e manejo terapêutico.....	51
3	JUSTIFICATIVA	58
4	OBJETIVOS	60
4.1	Objetivo geral	60
4.2	Objetivos específicos.....	60
5	METODOLOGIA	61
5.1	Tipo de estudo	61
5.2	Etapas 1: Estudo coorte retrospectiva.....	61
5.2.1	Delineamento, população de estudo, critérios de elegibilidades.....	61
5.2.2	Coleta de dados.....	62
5.2.3	Variáveis estudadas.....	62
5.2.4	Análise dos dados.....	66
5.2.5	Tamanho da amostra.....	67
5.2.6	Aspectos éticos.....	67
5.3	Etapas 2: Elaboração de um fluxograma institucional que auxilie na decisão cirúrgica das pacientes T4bN0M0 ou T4bN1M0.....	68
5.3.1	Confecção e avaliação em escala Likert.....	68

5.3.2	Validação do conteúdo do fluxograma institucional.....	69
5.3.3	Painel de especialistas.....	69
6	RESULTADOS	70
6.1	Artigo “Perfil Clínico, Patológico e Prognóstico Das Pacientes Com Diagnóstico De Câncer Com Tumores de Mama Não Inflamatórios, Com Envolvimento de Pele (t4b) em uma instituição de referência”	70
6.2	Produto técnico-tecnológico	104
7	DISCUSSÃO	108
8	CONCLUSÃO	119
	REFERÊNCIAS	120
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	133
	APÊNDICE B – CARTA DE SOLICITAÇÃO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	137
	APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MÉDICOS MASTOLOGISTAS PARA AVALIAÇÃO DO FLUXOGRAMA	138
	APÊNDICE D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PROFISSIONAIS HCIII – COMITÊ DE ESPECIALISTAS	139
	APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS	140
	APÊNDICE F – PRODUTO TÉCNICO-TECNOLÓGICO	166
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	182

1. INTRODUÇÃO

Em termos globais, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma, o câncer de mama constitui-se no mais frequente tumor maligno entre mulheres. Até o ano de 2025, estimam-se para o Brasil 74 mil casos novos de câncer de mama (Instituto Nacional de Câncer, 2022a). Esses tumores podem se apresentar clinicamente de diversas maneiras. Para auxílio da descrição clínica dessas lesões foi criada a Classificação TNN, onde T representa a extensão do tumor, N se relaciona ao status linfonodal local e M se refere a presença ou ausência de lesões a distância (Instituto Nacional de Câncer, 2022b). De acordo com a combinação de cada informação fornecida pelo T, N e M define-se o estadiamento clínico do tumor, que pode variar do mais inicial (estádio 0) ao mais avançado (estádio IV). Nos casos de câncer de mama, o estadiamento clínico juntamente com o tipo histológico, subtipo molecular, exames de imagem e comorbidades dos pacientes determinam a conduta terapêutica a ser seguida (Edge; Hortobagyi; Giuliano, 2019).

A primeira descrição de classificação TNM dos tumores de mama surgiu em 1958. No entanto, somente em 1972, o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e a *International Union Against Cancer (UICC)* colaboraram para produzir uma versão padronizada do câncer de mama (Fouad *et al.*, 2017). Desde então, essa classificação sofreu várias modificações (edições) e tem sido usada mundialmente para estadiar o câncer de mama. A oitava edição, atualizada em 2018, incorporou uma grade de fatores prognósticos ao estadiamento anatômico. Neste documento foram citados como elementos prognósticos: grau histológico, análise de expressão de receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), expressão dos receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP), e a assinatura genética (quando disponível) (Giuliano *et al.*, 2017a).

O *Nacional Comprehensive Cancer Network (NCCN)* é uma aliança sem fins lucrativos de 33 principais centros de câncer americano que fórmula diretrizes de prática clínica oncológica, baseados em artigos científicos mais atuais (NCCN, 2024). O NCCN descreve uma lesão como T4b quando há ulceração e/ou nódulos satélites macroscópicos ipsilaterais e/ou quando há edema de pele (incluindo edema em casca de laranja) que não atende aos critérios para carcinoma inflamatório (NCCN, 2025). Os tumores com características descritas como T4b são considerados como localmente avançados. Esses tumores eram classicamente tratados com quimioterapia neoadjuvante (quimioterapia antes do tratamento cirúrgico) e

posteriormente as pacientes eram submetidas a mastectomia radical modificada (MRM) (Murphy *et al.*, 2016).

Em 2014, a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) declarou que o tumor que não toca a tinta na borda da amostra pela análise histopatológica (área de carcinoma não presente nas bordas da peça cirúrgica ressecada) é aceitável para prevenir a recorrência local (Bundred *et al.*, 2022). Com esse dado, extrapolou-se esse conceito para as lesões T4b de pequenas dimensões.

O NCCN cita a possibilidade de preservação da mama em casos selecionados de T4b com base em uma avaliação multidisciplinar do risco de recorrência local. Inclusive utilizando-se a informação prognóstica fornecida pela diferenciação dos subtipos moleculares, ratificando a importância de respeitar os critérios de exclusão de conservação da mama (T4b antes da terapia sistêmica com resolução incompleta do envolvimento de pele após quimioterapia neoadjuvante) (NCCN, 2025). Entretanto, até o momento, não há estudos que validem essa conduta com segurança, avaliando o impacto na sobrevida livre de doença (SLD) e na sobrevida global (SG).

O acometimento da pele pelo tumor T4b pode ser difuso ou parcial da mama. O envolvimento cutâneo é o principal determinante para sua classificação, sobrepondo o tamanho e status nodal. Se o envolvimento cutâneo não fosse considerado, dados sugerem que cerca de 60% desses tumores seriam subclassificados como T1 ou T2. A simples denominação T4b não abrange a pluralidade de apresentação da doença, uma vez que acometimento pode ser de focal a difuso, e essa diferença pode impactar em prognósticos distintos (Silverman *et al.*, 2014).

Uma avaliação criteriosa (exame físico e de imagens) da lesão pouco extensa, pré e pós quimioterapia neoadjuvante, aliado a análise histopatológica precisa das margens cirúrgicas (envolvendo análise de pele ressecada) poderia possibilitar um tratamento individualizado para as lesões consideradas T4b menores. Sharma *et al.*, (2021) demonstra em seu estudo a resolução completa do envolvimento dérmicos pós quimioterapia. A maioria dos casos foi submetida a mastectomia e poderiam ter realizado uma cirurgia conservadora, se um planejamento cirúrgico pré terapia oncológica fosse instituído.

A cirurgia deve ser personalizada tanto na abordagem da mama, quanto da axila. O status axilar também é um importante fator prognóstico. A biópsia de linfonodo sentinela (BLS) pós-quimioterapia neoadjuvante já apresenta respaldo pela literatura. (Boughey *et al.*, 2013). A BLS é realizada em casos de estadiamento axilar N0 (sem evidência de metástase axilar ipsilateral a neoplasia de mama) e, para estadiamento axilar N1 (metástase em um ou mais linfonodos axilares homolaterais, níveis I e II, móveis) em que ocorra resposta a terapia

neoadjuvante (N0 pós quimioterapia). Neste último caso, recomenda-se técnica de BLS preferencialmente com dupla marcação, com uso de linfocintilografia com tecnécio e injeção de corante azul patente, associado a amostragem mínima de 3 linfonodos. Se N2 (metástase em um ou mais linfonodos axilares homolaterais, níveis I e II, clinicamente fixos ou confluentes, ou metástase detectada em cadeia mamária interna homolateral) ou superior, esvaziamento axilar está indicado, independente do estadiamento clínico após a neoadjuvância (Noguchi *et al.*, 2021). No caso de tumores localmente avançados, classicamente se realizava a linfadenectomia axilar de níveis I e II (linfonodos situados, respectivamente, abaixo e posterior a borda lateral do músculo pequeno peitoral) associado a mastectomia para tratamento local (Waks; Winer, 2018). Atualmente, por analogia, nos tumores T4b pós quimioterapia neoadjuvante em que a axila permanece, ou torna-se N0, a BLS dupla marcação é realizada. Entretanto, estudos sobre a viabilidade, especificamente nesse grupo, são insuficientes para fomentar seu uso na prática clínica (Peiyong *et al.*, 2023). A análise dados histopatológicos do produto de esvaziamento axilar pode ser um meio de se identificar se a técnica do BLS poderia ter sido aplicada aos tumores localmente avançados T4b (N0 ou N1 com resposta a quimioterapia).

De acordo com a classificação TNM, quanto maior a lesão tumoral, mais extenso o acometimento linfonodal, e se houver metástase, pior o prognóstico. Entretanto, conforme descrito anteriormente, outros fatores prognósticos não anatômicos (HER-2, RE, RP e assinatura genética) foram incorporados ao TNM e influenciam na evolução e comportamento do câncer de mama. A avaliação da proteína molecular associada a proliferação celular (Ki67) é muito utilizada no Brasil, mas não foi adicionada devido à falta de consenso na literatura sobre o ponto de corte. Os painéis mutagênicos não são obrigatórios, mas são ferramentas auxiliares para definir risco de recorrência e a necessidade de quimioterapia, especialmente no câncer de mama precoce (Mittendorf *et al.*, 2017).

Considerando a diversidade da apresentação dos tumores T4b, as grandes morbidades decorrentes das cirurgias radicais da mama, a prática da oncoplastia, os atuais conhecimentos moleculares prognósticos, as novas terapias locais de radioterapia e os tratamentos sistêmicos com imunoterapia e drogas alvo, questionar a prática de uma conduta cirúrgica mais individualizada nos tumores T4b mais focais, sem comprometer a sobrevida desse grupo de pacientes, é pertinente.

Diante desses novos conhecimentos acerca dos tumores invasivos de mama e das abordagens terapêuticas, o presente estudo teve como objetivo descrever as características demográficas, clínicas e patológicas, bem como analisar a SLD e SG em 5 anos em dois

períodos distintos (2012 e 2018) para criação de um fluxograma institucional baseado em uma subclassificação proposta dos tumores T4b (focal e difuso). A partir dos resultados, propor um fluxograma validado pelos cirurgiões mastologistas do Hospital do Câncer III (HCIII), visando auxiliar na decisão cirúrgica com uma abordagem mais individualizada, para essas pacientes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia do câncer de mama

O câncer é um problema de saúde pública mundial, sendo uma das principais causas de mortalidade. Na última década, houve um aumento de 20% na incidência das neoplasias malignas, e a expectativa é de mais de 25 milhões de casos novos para 2030 (Instituto Nacional de Câncer, 2022a).

O crescimento na incidência de neoplasias malignas está relacionado ao envelhecimento da população, à adoção de hábitos alimentares inadequados, à exposição a poluentes ambientais e aos fatores associados ao estilo de vida. Entre os principais exemplos, destacam-se o tabagismo, a exposição excessiva ao sol, o consumo de bebidas alcoólicas, obesidade e a ingestão frequente de alimentos ultra processados ou contaminados por agrotóxicos. Nos países em com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), há redução nas taxas de incidência e mortalidade desta patologia devido às estratégias eficazes de prevenção, detecção precoce e tratamento (Migowski *et al.*, 2018; Sung *et al.*, 2021).

Em 2022, o câncer de mama foi o tipo mais comum em mulheres em 157 dos 185 países. Nesse ano, cerca de 2,3 milhões de mulheres receberam o diagnóstico, e aproximadamente 670 mil perderam a vida devido à doença (WHO, 2024a). Seu prognóstico é considerado relativamente bom quando detectado de forma precoce, atingindo 90% de sobrevida em cinco anos em alguns países (Kamangar; Doros; Anderson, 2006). Dados do *The Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) de avaliação de sobrevida em 5 anos por câncer de mama em mulheres diagnosticadas entre 2014 e 2020 mostraram que em pacientes com tumores iniciais, sem acometimento da axila, essa taxa chegava a mais de 99%. Quando há acometimento nodal, a taxa era de 87% (American Cancer Society, 2025).

A *American Cancer Society* cita que o risco médio de desenvolver câncer de mama em algum momento da vida é de 13%. O que significa que há uma chance em oito de desenvolver essa neoplasia. Nos últimos anos, a incidência aumentou 1,0% ao ano. Esse aumento se mostrou mais acentuado em mulheres com menos de 50 anos (1,4%). Acredita-se que isso se deva aos fatores de risco: excesso de peso, ausência de filhos ou nascimento do primeiro filho após os 30 anos (American Cancer Society, 2025).

No Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente em mulheres. Para 2023-2025, estima-se 73.610 novos casos anuais, com uma taxa

ajustada de 41,89 por 100.000 mulheres (Instituto Nacional de Câncer, 2022a). As taxas brutas de incidência e os novos casos estimados são importantes para avaliar a magnitude da doença e planejar as ações. A taxa ajustada permite comparar as Regiões e as unidades federativas (UF), eliminando diferenças na composição etária das populações. As regiões Sul e Sudeste representam cerca de 70% dos casos incidentes. O Rio de Janeiro possui a maior taxa bruta, enquanto Santa Catarina apresenta a maior taxa ajustada (Tabela 1).

Tabela 1 - Taxas brutas e ajustadas¹ de incidência por neoplasia maligna da mama, por 100 mil mulheres, estimadas para cada ano do triênio 2023-2025, segundo Brasil, Regiões e Unidades da Federação.

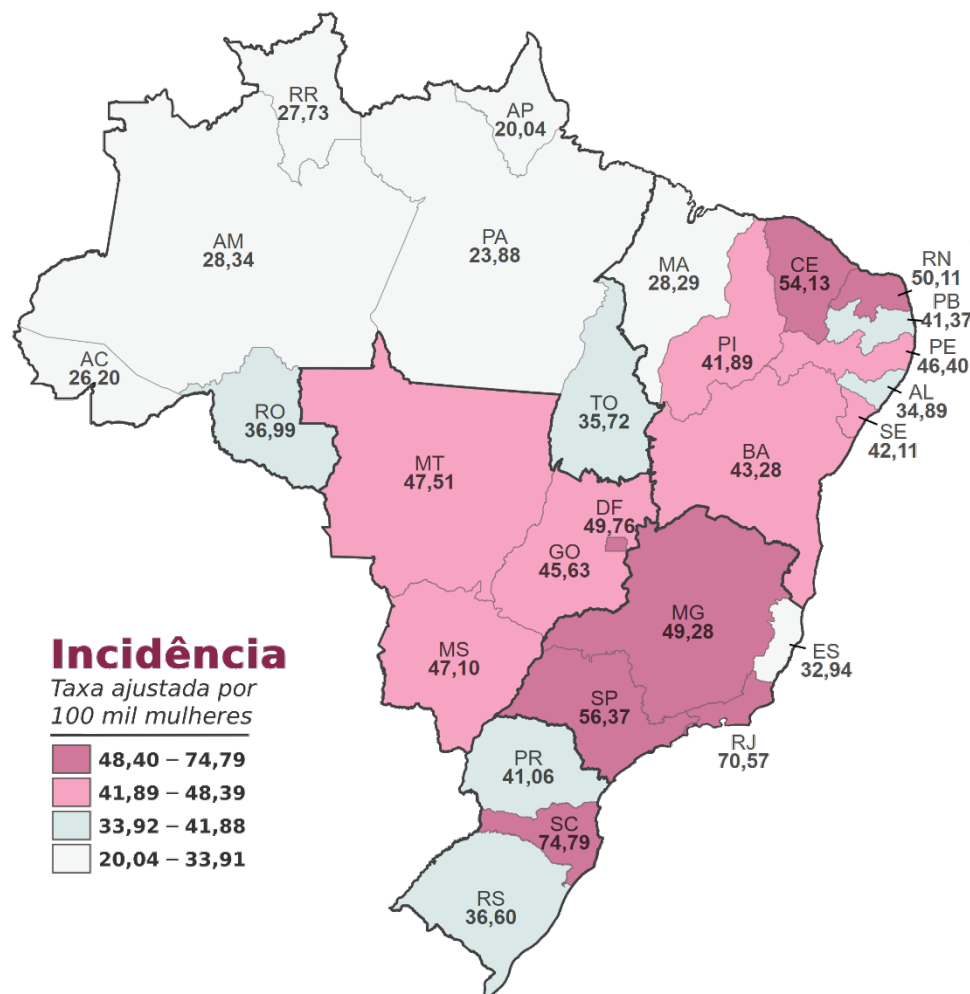
Região/UF	N.º de casos	Taxa bruta	Taxa ajustada ¹
Norte	2.410	24,99	27,73
Acre	100	22,21	26,20
Amapá	80	16,58	20,04
Amazonas	500	22,77	28,34
Pará	1.020	22,83	23,88
Rondônia	320	35,33	36,99
Roraima	70	22,09	27,73
Tocantins	320	38,58	35,72
Nordeste	15.690	52,20	42,11
Alagoas	690	39,23	34,89
Bahia	4.230	54,35	43,28
Ceará	3.080	63,92	54,13
Maranhão	1.060	28,76	28,29
Paraíba	1.180	55,40	41,37
Pernambuco	2.880	56,58	46,40
Piauí	860	50,31	41,89
Rio Grande do Norte	1.140	61,61	50,11
Sergipe	570	46,42	42,11
Sudeste	39.330	84,46	52,83
Espírito Santo	900	42,20	32,94
Minas Gerais	7.670	69,80	49,28
Rio de Janeiro	10.290	111,83	70,57
São Paulo	20.470	84,43	56,37
Sul	11.230	71,44	41,06
Paraná	3.650	60,76	41,06
Rio Grande do Sul	3.720	62,67	36,60
Santa Catarina	3.860	102,12	74,79
Centro-oeste	4.950	57,28	47,31
Distrito Federal	1.030	62,70	49,76
Goiás	1.970	52,74	45,63
Mato Grosso	1.040	57,70	47,51
Mato Grosso do Sul	910	62,22	47,10
Brasil	73.610	66,54	41,89

Fonte: Instituto Nacional de Câncer, 2022a.

Nota: ¹Taxa ajustada pela população mundial padrão.

Na Figura 1, é possível comparar as taxas ajustadas de incidência de câncer de mama, destacando variações entre as Regiões e UF do Brasil. O Sudeste apresenta a maior taxa regional (52,83), com destaque para o Rio de Janeiro (70,57) e São Paulo (56,37), enquanto o Norte tem a menor (27,73), com o Amapá (20,04) como o estado com menor incidência. O Centro-Oeste (47,31) supera a taxa do país (41,89), com destaque para o Distrito Federal (49,76). Nordeste (42,11) e Sul (41,06) mantêm taxas próximas à do Brasil, mas revelam cenários contrastantes: No Nordeste, os valores variam desde o Ceará (54,13) - quarto maior do país - até Maranhão (28,29), enquanto no Sul, Santa Catarina (74,79) se sobressai com a maior taxa entre todas as UF (Instituto Nacional de Câncer, 2022a).

Figura 1 - Mapa de distribuição das taxas de incidência de câncer de mama, por 100 mil mulheres, ajustadas por idade¹, estimadas para cada ano do triênio de 2023 a 2025, segundo Unidade da Federação do Brasil



Fonte: Adaptado pela autora (Instituto Nacional de Câncer, 2022a).

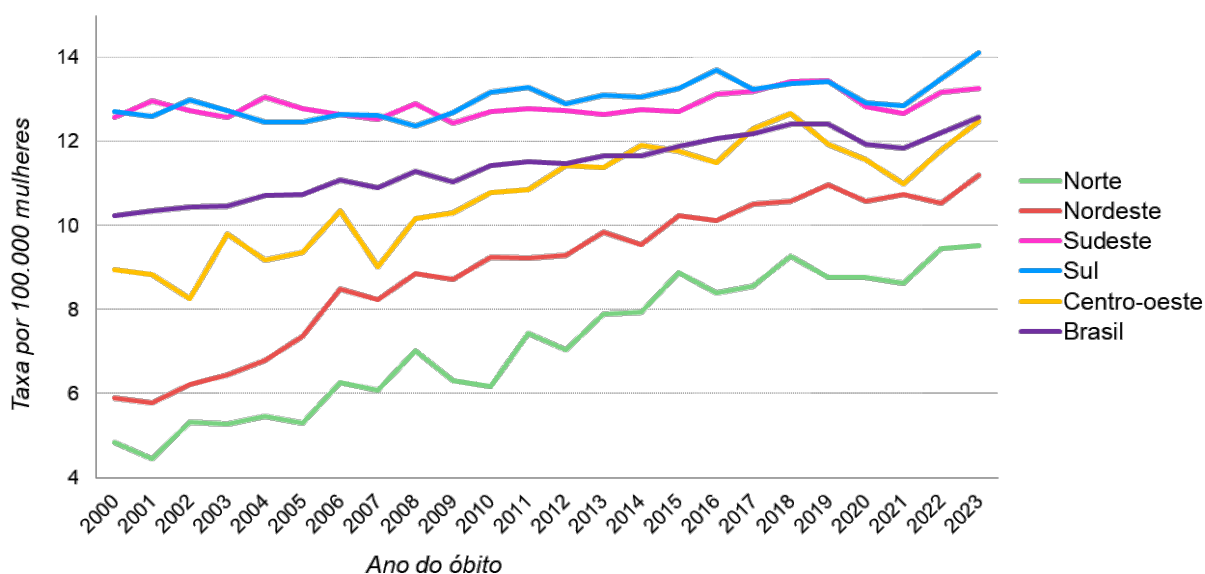
Nota: ¹Taxa ajustada pela população mundial padrão.

A incidência de câncer de mama aumenta com a idade, sendo mais comum após os 50 anos. Homens também podem desenvolver a doença, mas representam cerca de 1% de todos os casos (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019).

A incidência de neoplasia mamária é mais elevada após 50 anos; contudo, observa-se uma frequência considerável de diagnóstico em faixas etárias inferiores. Dados do Ministério da Saúde demonstraram que, entre 2018 e 2023, foram registrados 71.204 casos de câncer de mama em mulheres de 40 a 49 anos e 19.576 casos entre 35 e 39 anos, o que representa 33% dos diagnósticos no período. Entre as mulheres de 70 anos ou mais, foram identificados 53.240 casos (Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, 2025).

Historicamente, o câncer de mama apresenta variações de mortalidade entre as regiões do Brasil, sendo a principal causa de óbitos por câncer em mulheres (Instituto Nacional de Câncer, 2024a). As regiões Sul e Sudeste apresentam as maiores taxas, com 14,12 e 13,26 óbitos por 100.000 mulheres, respectivamente. Em seguida, estão Centro-Oeste, com 12,48 óbitos; Nordeste com 11,19 óbitos; e a região Norte, com 9,53 óbitos por 100.000 mulheres (Instituto Nacional de Câncer, 2025a) (Figura 2).

Figura 2 - Taxas de mortalidade por câncer de mama, ajustadas por idade¹, por 100 mil mulheres. Brasil e Regiões, 2000 a 2023.

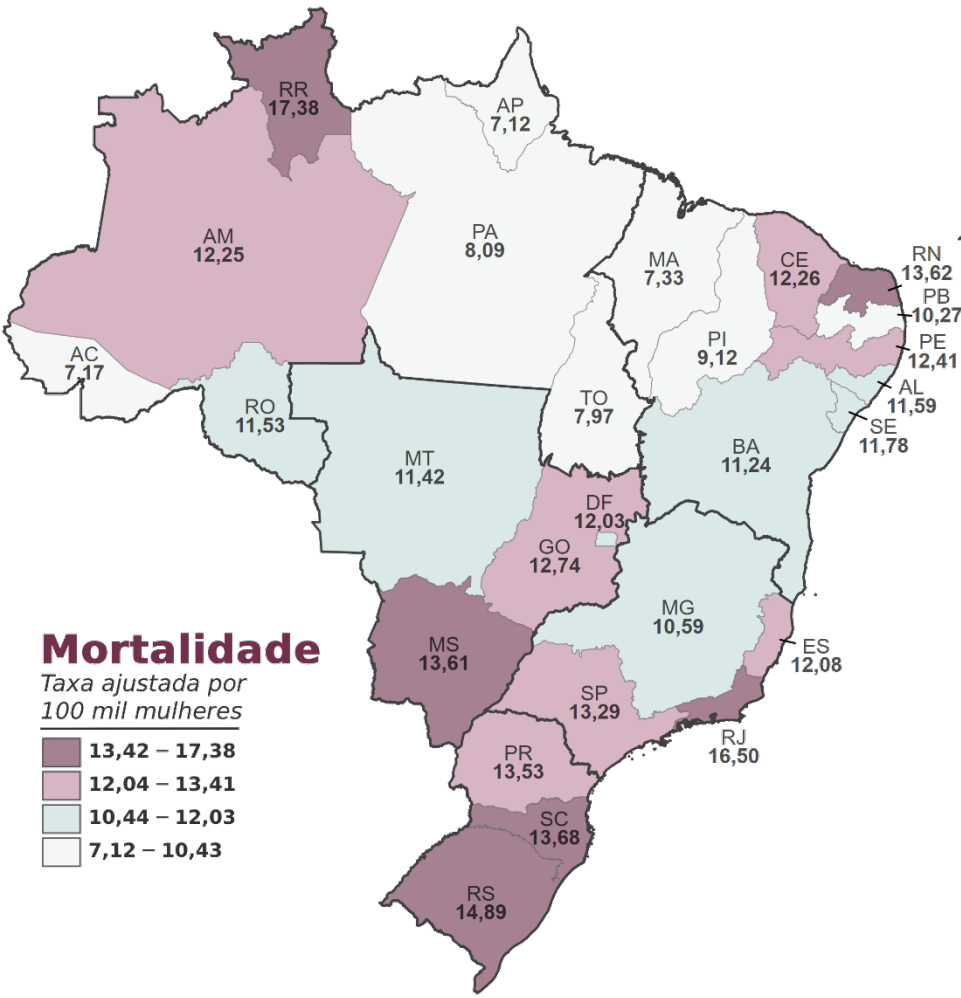


Fonte: Adaptado pela autora (Instituto Nacional de Câncer, 2025a).

Nota: ¹Taxa ajustada pela população mundial padrão.

Em 2023, o Brasil registrou mais de 20 mil óbitos por câncer de mama em mulheres. A Região com maior número de óbitos foi a Sudeste (9.706), seguida pelo Nordeste (4.517), Sul (3.599), Centro-oeste (1.408) e Norte (935) (Instituto Nacional de Câncer, 2025a). A Figura 3 mostra que as maiores taxas ajustadas de mortalidade por câncer de mama foram registradas em Roraima, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro. Roraima destacou-se com a maior taxa do país, atingindo 17,38 por 100 mil mulheres.

Figura 3 - Mapa de distribuição das taxas de mortalidade por câncer de mama em 2023, por 100 mil mulheres, ajustadas por idade¹, segundo Unidades da Federação do Brasil.



Fonte: Adaptado pela autora (Instituto Nacional de Câncer, 2025a).
Nota: ¹Taxa ajustada pela população mundial padrão.

2.2 Fatores de risco para câncer de mama

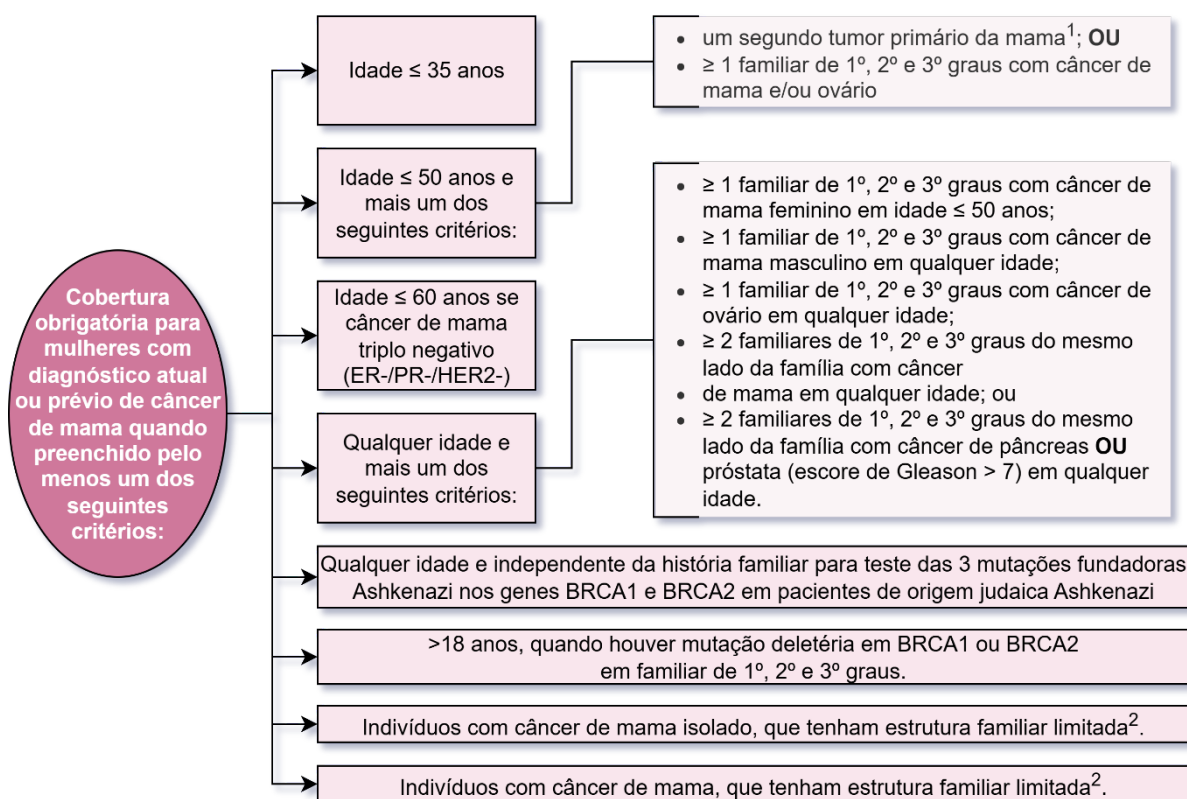
O câncer de mama é uma doença multifatorial com componentes genéticos, ambientais e comportamentais. Os fatores de risco associados ao câncer de mama, reconhecidos mundialmente, incluem: fatores genéticos e não genéticos como dieta, obesidade, consumo de álcool, exposição à radiação ionizante, aspectos reprodutivos e exposição a hormônios exógenos (Obeagu E.I.; Obeagu G.U., 2024).

Mutação genética é a alteração de um gene, e algumas dessas modificações podem aumentar a probabilidade de desenvolvimento de alguns tipos de câncer. As mutações genéticas herdadas podem ser transmitidas de um dos pais para seus filhos. Apenas 5 a 10% dos casos de câncer de mama são mutações genéticas herdadas (Obeagu E.I.; Obeagu G.U., 2024). Cerca de 15 genes estão associados a um aumento cumulativo de câncer de mama. Eles estão subdivididos em: Genes de alta penetrância, com 4 x mais risco de desenvolver câncer de mama que a população, cujos genes descritos nesse grupo são o BRCA1, BRCA2, PALB2, PTEN, STK11 e TP53; Genes de moderada penetrância, como ATM, CHEK2, RAD51C, RAD51D e BARD1; e de baixa penetrância que são definidas como polimorfismos de nucleosídeos únicos (SNP) que aumentam de forma discreta o risco do câncer de mama. Grandes consórcios internacionais identificaram mais de 3000 SNP, e seu efeito combinado em modelos multigênicos parece exercer um papel modulador de risco em portadoras BRCA-1 e BRCA-2 (Valentini *et al.*, 2024).

Os genes BRCA1 e BRCA2 são considerados supressores tumorais devido ao seu papel na regulação do crescimento de células cancerígenas. No entanto, mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2 podem fazer com que eles percam a capacidade de reparo de danos ao DNA, regulação da expressão gênica e controle do ciclo celular, favorecendo o desenvolvimento do câncer (Obeagu E.I.; Obeagu G.U., 2024). Essas mutações são raras, ocorrendo em cerca de 1 em cada 500 pessoas. Mulheres que herdam mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2 têm um risco de até 85% ao longo da vida de desenvolver câncer de mama e de até 45% de câncer de ovário. Além disso, essas mulheres têm maior probabilidade de desenvolver câncer de mama em idade mais precoce do que aquelas sem a mutação. Mulheres com histórico pessoal de câncer de mama apresentam um risco aumentado de ocorrência de novas neoplasias malignas de mama (Obeagu E.I.; Obeagu G.U., 2024).

O teste genético para BRCA1 e BRCA2 deve ser oferecido a mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama, quando se enquadrarem em pelo menos um dos seguintes critérios apresentados no Figura 4:

Figura 4 - Critérios para cobertura do teste genético BRCA1 e BRCA2 para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama.



Fonte: Adaptado pela autora (Brasil, 2025).

Notas: ¹ No caso de câncer de mama bilateral ou duas neoplasias primárias na mesma mama (comprovado por laudos anatomopatológicos), cada um dos tumores deve ser considerado independentemente.

² Estrutura familiar limitada é a ausência, em pelo menos um dos ramos (materno ou paterno) da família, de pelo menos 2 mulheres familiares de 1º, 2º ou 3º graus que tenha vivido além dos 45 anos de idade no momento da avaliação. Incluem-se nesta descrição indivíduos que desconhecem dados de sua família biológica.

Quando analisado os fatores comportamentais, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) recomenda hábitos de vida saudáveis para reduzir o risco de câncer de mama, incluindo a prática regular de atividade física, manutenção de um peso corporal saudável, adoção de uma alimentação balanceada e evitar o consumo de bebidas alcoólicas.

Em relação a hábitos alimentares, o estudo de modificação alimentar do *Women's Health Initiative* (WHI) mostrou que a redução de ingestão de alimentos gordurosos e aumento de consumo de frutas, verduras, folhas e grãos causam uma redução de 5% no risco de câncer de mama no acompanhamento a longo prazo (19,6 anos) (Britt; Cuzick; Philips, 2020).

O alto índice de massa corpórea (IMC) pós-menopausa está associado a um aumento de risco de câncer de mama, com risco relativo (RR) de 82% maior para tumores com receptor de estrogênio positivo quando comparadas as mulheres com peso normal ou baixo peso. Os mecanismos propostos para explicar esse risco baseiam na conversão de androgênios em estrogênios, inflamação crônica do obeso e pelo fato de os fatores de risco para câncer de mama (obesidade, síndrome de *Klinefelter* e ginecomastia) estarem associados ao aumento dos níveis de estrogênio (Britt; Cuzick; Philips, 2020).

A prática de atividade física moderada a vigorosa está associada há uma redução de cerca de 20% do risco de câncer de mama independente do IMC da mulher, quando comparadas aos indivíduos menos ativos. Os mecanismos responsáveis por essa redução são os efeitos protetores da atividade física no metabolismo do estrogênio, na sensibilidade à insulina, no baixo nível de inflamação crônica, no estresse oxidativo e na função imunológica (Britt; Cuzick; Philips, 2020).

Uma coorte prospectiva australiana (Arriaga *et al.*, 2019) demonstrou que o consumo regular de álcool é a principal causa modificável do risco de câncer de mama para mulheres na pré-menopausa e correlaciona essa bebida a 12,6% dos casos de câncer de mama. A ingestão de 5 a 10 g de álcool por dia (3 a 6 taças de vinho por semana) aumenta a probabilidade de desenvolver câncer de mama em 15% (RR 1,15) quando comparada as mulheres que não bebiam. As que consumiam 30g por dia (2 doses de bebidas alcoólicas por dia) tinham 50% mais chance (RR 1,5). A Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) de mama considera o álcool um carcinógeno de classe I (classe em que há evidência suficiente de que a substância, agente ou exposição causa câncer em humanos). O mecanismo de ação do etanol sobre a predisposição a neoplasia mamária inclui estimular a proliferação celular e atividade transcricional do receptor de estrogênio (RE) ativado por ligante, aumentando os níveis de estrogênio circulante. Outra via de ação é que no fígado, onde o etanol é metabolizado e oxidado em acetaldeídos pelas enzimas álcool desidrogenase (ADH), essas enzimas também estão presentes na mama. Os acetaldeídos estão associados a deleções de fitas de DNA, sem considerado mutagênico e carcinogênico.

O efeito supressor do álcool na imunidade refere-se à diminuição de células T citotóxicas CD8 (que matam células tumorais) e à redução das respostas das células T, incluindo células T *natural killer* invariáveis CD3+, que ajudam o sistema imune a reconhecer e destruir células tumorais. A recomendação do IARC é de um consumo alcoólico limitado a, no máximo, duas doses por dia para homens e uma dose por dia para mulheres (Britt; Cuzick; Philips, 2020).

Quando avaliado fatores relacionados a história ginecológica, a menarca precoce e menopausa tardia são consideradas como fatores de risco para câncer de mama. A primeira menstruação é esperada entre 9 e 15 anos, quando ocorre com 8 anos ou menos é considerada precoce. De meados do século XIX, a idade média da menarca reduziu de 17 anos para 12 anos. O RR de câncer de mama aumenta em 5% para cada ano mais jovem em que a mulher tem a menarca. Fatores que afetem a idade da menarca incluem: exposição gestacional à fumaça do cigarro, dieta, ganho de peso na gravidez e IMC entre 39 e 45 (Britt; Cuzick; Philips, 2020).

Segundo dados do Ministério da Saúde, a menopausa marca o fim da fase reprodutiva da mulher e ocorre, geralmente, entre 45 e 55 anos. Ela é definida pela ausência de menstruação (amenorreia) por 12 meses consecutivos. Quando o ciclo menstrual se prolonga além dos 55 anos, as células mamárias ficam expostas a hormônios, como o estrogênio, por períodos mais longos. O que aumenta a probabilidade de neoplasia maligna de mama (Obeagu; Obeagu, 2024). O momento da menopausa pode ser afetado pelo status socioeconômico, uso de pílulas anticoncepcionais e tabagismo (Britt; Cuzick; Philips, 2020).

Gestação após 35 anos e nuliparidade estão associados a risco de tumores mamários malignos. Jindal (2014) demonstrou que o tecido mamário de mulheres que já tiveram filhos apresenta proliferação reduzida. Ter filhos antes de 35 anos confere uma proteção a longo prazo contra o câncer de mama, sendo a idade do primeiro parto importante. Se a mulher tem 20 anos no primeiro filho, o RR a longo prazo é reduzido em 70% em comparação às nulíparas. Após 35 anos, o risco é maior que nas nulíparas. A proteção gerada pela gravidez não é imediata, inicialmente há um período de risco (período de involução da mama para retornar ao seu estado pré-gestacional, que leva em média 10 anos). O risco basal de câncer de mama com aumento da idade associado a esse aumento transitório do RR das primíparas mais velhas explicaria esse fenômeno. Apesar dos dados relacionados aos subtipos moleculares serem mistos, essa proteção associada a paridade demonstrou ser mais efetiva nos tumores de mama com RE positivos (Britt; Cuzick; Philips, 2020).

A amamentação é considerada um fator de proteção contra a neoplasia mamária. A cada 12 meses de lactação, há uma redução de 4% no RR para câncer de mama, independente do subtipo molecular. Durante a aleitação são produzidas as glicoproteínas estaniocalcinas 1 (STC1) e estaniocalcinas (STC2), que inibem a protease papalisina 1 (PAPP-A) e a proteína 5 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP5). O oncogene PAPP-A e a IGFBP5 aumentam na gestação e estimulam a formação de tumores (Britt; Cuzick; Philips, 2020).

O risco de câncer mamário com RE positivo aumenta com o uso generalizado de estrogênios exógenos. As usuárias de anticoncepcional oral têm um risco maior de neoplasia de mama, mas essa chance se atenua após a cessação e não se mostra evidente após 10 anos sem uso. A duração do uso também impacta no risco. Um aumento de 5% no RR está associado ao uso por 5 anos ininterruptos. Se 10 a 13 anos o RR vai, respectivamente, para 12% e 18%. Em mulheres jovens (apresentam risco basal baixo – pouca chance de ter câncer nessa idade), o risco absoluto de câncer de mama associado ao uso de contraceptivos hormonais é baixo. Entretanto, em mulheres na pré-menopausa, mais velhas e/ou com forte histórico familiar da doença, o risco basal é elevado. Com isso, o aumento do risco absoluto tende a ser mais relevante. Estima-se que 7% da carga de câncer de mama em mulheres pré-menopáusicas seja atribuível ao uso de contraceptivos hormonais por 5 anos ou mais (Chlebowski *et al.*, 2020).

Todos os tipos de terapia hormonal, com exceção dos estrogênios vaginais, aumentaram o risco de câncer de mama quando comparadas com não usuárias. O risco aumenta progressivamente com a duração do uso e é maior com a terapia combinada (estrogênio com progesterona) em relação ao uso isolado de estrogênio. A reposição hormonal combinada foi associada a um aumento de risco de 60% no risco de câncer de mama (RR 1,6) se usada por 1 a 4 anos. Com estrogênio isolado essa elevação de risco é de 17% (RR 1,17). Se usada terapia combinada por 5 a 14 anos, o risco duplica (RR de 2,08) e é 33% maior que se uso de estrógeno isolado (RR 1,33). Esses riscos são mais significativos para tumores com RE positivos. Após a suspensão da reposição de hormônios, um excesso de risco persistiu por mais de 10 anos, mas a magnitude desse risco residual depende da duração do uso prévio (Chlebowski *et al.*, 2015).

A densidade mamária elevada, mama extremamente densa na mamografia (MMG), é um importante fator de risco para o câncer de mama. Essa característica vem surgindo como um potencial biomarcador para prevenção, devido a sua forte associação com a exposição endócrina, a possibilidade de ser mensurada de forma não invasiva e potencial incorporação no manejo clínico. Para ser utilizada amplamente será necessário determinar qual variação na densidade mamária melhor prediz desfechos favoráveis; identificar o parâmetro preditivo mais preciso (percentual de densidade, medida absoluta ou classificação categórica como BI-RADS®, *Boyd* ou *Wolfe*); e definir como a densidade deve ser interpretada (por avaliação visual, assistida por computador ou métodos totalmente automatizados) (Bodewes *et al.*, 2022).

Uma redução superior a 10% na densidade mamária após o tratamento com tamoxifeno (um modulador seletivo dos RE) foi associada a uma redução de 63% no risco de câncer de mama (*Odds ratio*, (OR) = 0,37). Quando avaliado os inibidores de aromatase (que reduzem a

síntese de estrogênio em mulheres pós-menopáusicas) as evidências não são tão robustas (Britt; Cuzick; Philips, 2020).

2.3 Rastreio e diagnóstico de câncer de mama

O rastreamento do câncer de mama é uma medida eficaz para detectar a doença em estágio inicial, ainda sem sinais e sintomas, contribuindo para a redução das taxas de morbidade e mortalidade. Diversas diretrizes de rastreamento do câncer de mama foram implementadas em muitos países desenvolvidos. No entanto, as recomendações quanto à idade para início do rastreamento, aos métodos e aos intervalos variam entre as diretrizes. Ren (2022) revisou um total de 23 diretrizes emitidas entre 2010 e 2021, em 11 países ou regiões. O *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II) é instrumento internacionalmente reconhecido para avaliar a qualidade metodológica de diretrizes clínicas (*guidelines*). As pontuações médias no AGREE II variaram de 33,3% a 87,5%. A maior parte recomendou rastreamento mamográfico anual ou bienal entre os 40 e 74 anos para populações de risco médio, e MMG anual ou ressonância nuclear magnética (RNM) de mamas anual iniciando em idade mais jovem para populações de alto risco (Ren *et al.*, 2022).

No Brasil, o INCA recomenda que o rastreamento seja bienal com MMG em mulheres de 50 a 69 anos. Incluem-se também nessa indicação os homens trans e pessoas não-binárias assignadas no feminino ao nascer, que mantêm as suas mamas. A MMG é o único exame cuja aplicação em programas de rastreamento apresenta eficácia comprovada na redução da mortalidade por câncer de mama (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2021; Instituto Nacional de Câncer, 2024b).

Os componentes da avaliação para rastreamento do câncer de mama dependem da idade e de outros fatores, como o histórico médico e familiar, e podem incluir: consciência mamária (isto é, familiaridade da mulher com suas próprias mamas); consultas clínicas regulares, que envolvem avaliação do risco de câncer de mama e exame clínico das mamas (ECM); imagem mamária, com MMG de rastreamento; E em casos selecionados RNM das mamas e ultrassonografia (USG) mamária (NCCN, 2025).

Pelo NCCN, para fins de recomendações de rastreamento, os indivíduos são classificados em duas categorias básicas de risco de desenvolver câncer de mama, risco médio e aumentado. O Quadro 1 resume as categorias, suas definições, grupos inseridos e suas recomendações de rastreio (NCCN, 2025):

Quadro 1 - Comparação e conduta entre risco médio e risco aumentado de câncer de mama no rastreio (NCCN).

Critério	Risco médio	Risco aumentado
Definição	Mulheres sem fatores de risco significativos além da idade e sexo feminino.	Mulheres com histórico pessoal, familiar ou clínico que aumenta significativamente a probabilidade de desenvolver câncer de mama.
Faixa etária ≥ 25 e < 40 anos	- Consulta clínica a cada 1–3 anos - Consciência mamária.	- Avaliação individualizada conforme o fator de risco presente.
Faixa etária ≥ 40 anos	- Consulta clínica anual - Mamografia anual (preferência por tomossíntese) - Consciência mamária	- Mamografia anual e Ressonância magnética anual (se indicado) - Início precoce do rastreamento, dependendo do risco
Modelos de risco utilizados	Não se aplica	- BRCAPRO - Tyrer-Cuzick - BOADICEA/CanRisk - Modelo de Gail
Critérios específicos de risco aumentado	Não se aplica	1. Risco de vida $\geq 20\%$ por modelos baseados em histórico familiar 2. Radioterapia torácica entre 10 e 30 anos 3. Risco de 5 anos $\geq 1,7\%$ (modelo de Gail, idade ≥ 35 anos) 4. ADH com risco residual $\geq 20\%$ 5. CLIS ou HLA com risco residual $\geq 20\%$ 6. Predisposição genética conhecida ou árvore genealógica sugestiva
Mamas densas (na mamografia)	Avaliar densidade, mas sem indicação adicional se não houver outros riscos	Pacientes com tecido mamário denso na mamografia - mamas heterogêneas ou extremamente densas (BSCR-3) - Pode justificar imagem adicional (Ex.: RM ou USG)
Encaminhamento para genética	Não indicado rotineiramente	Indicado para: - Predisposição genética conhecida - Árvore genealógica sugestiva de mutações (Ex.: BRCA)
Modalidades de imagem	- Mamografia anual ou bienal - Tomossíntese preferida, se disponível	- Mamografia anual + RM anual - USG mamária complementar em casos selecionados
Objetivo do rastreamento	Detectar precocemente o câncer em população geral	Deteção precoce e vigilância intensificada em populações com risco elevado

Fonte: Adaptado pela autora (NCCN 2025).

Legenda: ADH (Hiperplasia Ductal Atípica); CLIS (Carcinoma Lobular In Situ); ALH (Atypical Lobular Hyperplasia/Hiperplasia Lobular Atípica).

Os modelos de risco, citados no Quadro 1 são ferramentas estatísticas usadas por profissionais de saúde para estimar a probabilidade de uma mulher desenvolver câncer de mama, com base em diferentes fatores clínicos, familiares e genéticos. O modelo BRCAPRO e BOADICEA/CanRisk apresentam foco genético (mutações BRCA e outras), Tyrer-Cuzick

enfoque clínico e familiar combinado (risco de vida) e Gail risco mais limitado, usado para decisões clínicas de curto prazo (ex: medicamentos preventivos).

Uma MMG de rastreamento é destinada a uma paciente que não apresenta queixas. Se houver qualquer motivo de preocupação, como dor, um nódulo palpável ou secreção, a paciente não se qualifica para uma MMG de rastreamento e deve ser colocada na categoria diagnóstica (Magny; Shikhman; Keppke, 2025).

O *Breast Imaging-Reporting and Data System* (BI-RADS®) é um sistema de classificação criado pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR) em 1986 e publicado em 1993. O sistema original do BI-RADS® incluía estrutura sugerida para o laudo mamográfico. O sistema foi evoluindo conforme novas técnicas e pesquisas surgiram. Em 2003, foram incluídos léxicos para ultrassom e em 2006, léxicos para RNM. Na edição BI-RADS® 5, de 2013, foram inclusas sete categorias para classificar lesões (Magny; Shikhman; Keppke, 2025).

O laudo padrão BI-RADS® contém densidade da mama (classificação da composição da mama); achados da imagem (usando o léxico padronizado), avaliação final (categorias BI-RADS® 0 a 6) e recomendações para manejo. Esse padrão facilita a interpretação uniforme dos laudos por médicos não radiologistas e entre diferentes centros (Magny; Shikhman; Keppke, 2025). De forma resumida o Quadro 2 mostra as categorias, seus significados, suspeição e se há necessidade de biópsia (ACR, 2013).

Quadro 2 - Categorização de BI-RADS® 0 a 6.

Categoria	Significado	Risco de Malignidade	Ações/Recomendações
0	Avaliação incompleta	Necessita exames de imagem adicionais para compreender o achado.	Realizar mais imagens
1	Negativo, sem lesões suspeitas de malignidade	0%	Sem achados suspeitos, manter rastreamento normal
2	Achados benignos Inclui calcificações secretoras, cistos simples, lesões contendo gordura, fibroadenomas calcificados, implantes e linfonodos intramamários).	0%	Sem achados suspeitos, manter rastreamento normal
3	Provavelmente benigno - Uma massa não palpável e circunscrita em uma mamografia basal; - Uma assimetria focal que se torna menos densa em imagens de compressão localizada; - Um grupo solitário de calcificações puntiformes.	<2%	Seguimento curto (6 meses) para garantir estabilidade
4	Achado suspeito, subdividido em: - 4A: baixa probabilidade de malignidade (2% a 10%); - 4B: chance intermediária (10% a 50%); - 4C: alta probabilidade (50% a 95%).	2–95%	Indicação para biópsia, subdivisão conforme risco (4a baixo, 4b intermediário, 4c alto)
5	Altamente sugestivo de malignidade	>95%	Necessita biópsia e possível tratamento cirúrgico mesmo se biópsia negativa
6	Malignidade comprovada por biópsia	100%	Confirmação de câncer já diagnosticado

Fonte: Adaptado pela autora (ACR, 2013).

O diagnóstico de câncer de mama é obtido por meio de análise histopatológica de fragmento da lesão suspeita. As biópsias podem ser cirúrgicas, as cegas ou guiadas por um método de imagem. Biópsias realizadas manualmente e sem qualquer técnica de orientação por imagem são consideradas obsoletas. Em geral, biópsias guiadas por USG são preferidas, por serem mais confortáveis para o paciente, sem radiação e de baixo custo. Elas podem ser:

- Aspiração por agulha fina (FNA - *Fine-Needle Aspiration*) que são mais utilizadas para determinar a presença de células malignas nos linfonodos sincrônicos a lesão mamaria

ou aspirar cistos sintomáticos. Ela é de rápida execução, relativamente simples, mas a amostra obtida é pequena e baseada em citologia, sem arquitetura tecidual.

- Biópsia por agulha grossa (CNB - *Core Needle Biopsy*) que utiliza uma agulha maior (geralmente 14G) para obter pequenos cilindros de tecido, preservando a arquitetura do tecido. Obtém amostra tecidual para dar o diagnóstico de câncer de mama.
- Biópsia assistida a vácuo (VAB - *Vacuum-Assisted Biopsy*) que usa uma agulha maior (geralmente entre 7G e 12G) e um sistema de sucção a vácuo para coletar múltiplas amostras maiores. Também extraem amostras teciduais.

Para lesões visíveis na USG, recomenda-se um mínimo de três fragmentos para se obter um diagnóstico confiável da lesão mamária. Uma desvantagem da orientação por ultrassom é a visibilidade limitada de algumas anormalidades mamárias, especialmente microcalcificações (Sanderink; Mann, 2018).

Para as microcalcificações ou distorções arquiteturais que são visíveis apenas na MMG e tomossíntese digital da mama, recomenda-se o procedimento de biópsia com orientação estereotática (guiado por MMG). Ele é um exame mais demorado e menos confortável para o paciente do que com USG. Para biópsias guiadas por estereotaxia, a acurácia é ideal com seis ou mais fragmentos (Sanderink; Mann, 2018).

A RNM apresenta uma sensibilidade maior do que a MMG e USG, isso gera um número de lesões suspeitas que só são visíveis por RNM. No entanto, as biópsias guiadas por RNM são demoradas, relativamente caras e exigem o uso de meio de contraste para visualização da lesão. Por isso, a orientação por RNM é recomendada apenas se a lesão não for visível por USG ou MMG, após o exame de *second-look* (segunda avaliação), geralmente com USG (mas também possível com MMG ou tomossíntese digital de mama (DBT). Na prática, aproximadamente 57,5% das lesões podem ser encontradas com o *second-look* por USG (Sanderink; Mann, 2018).

2.4 Estadiamento e fatores prognósticos do câncer de mama.

A classificação de localização anatômica e extensão dos tumores é denominada estadiamento. O registro preciso da extensão tumoral é importante para ajudar no planejamento cirúrgico, para fornecer indicação prognóstica, para as ações de vigilância e planejamento de ações públicas e controle do câncer e para facilitar o intercâmbio de informações entre os centros de tratamento. Com isso, a classificação TNM é atualizada periodicamente para incluir

as formas recentes de conhecimento. A classificação aplica-se somente aos carcinomas, devendo haver comprovação histológica da doença (Instituto Nacional de Câncer, 2022b).

Com intuito de descrever a extensão anatômica da doença, o TNM tem como base três componentes: extensão do tumor (T), ausência ou presença de metástases em linfonodos regionais (N) e ausência ou presença de metástase à distância (M). Nesse sistema (TNM) duas classificações são descritas: a pré-tratamento (cTNM) que é baseada no exame físico e radiológico, e a pós-cirurgia (pTNM) que é baseada na análise histopatológica. Essa classificação patológica serve como base para orientar a indicação da terapia adjuvante, além de fornecer dados adicionais para estimar o prognóstico (Quadro 3):

Quadro 3 - Classificação do TNM: Tumores da mama.

T- Tumor primário	N – Linfonodos regionais	M – Metástases à distância
<u>TX</u> Tumor primário não pode ser avaliado. <u>T0</u> Não há evidência de tumor primário <u>Tis</u> Carcinima <i>in situ</i>. <u>Tis (CDIS)</u> Carcinoma ductal <i>in situ</i> ou carcinoma intraductal. <u>Tis (CLIS)</u> Carcinoma lobular <i>in situ</i> ou carcinoma intralobular. <u>Tis (Paget)</u> Doença de Paget do mamilo não associada a carcinoma invasivo e/ou carcinoma ductal in situ (CDIS e/ou Clis) no parênquima mamário subjacente. Os carcinomas no parênquima mamário associados à doença de Paget são classificados de acordo com tamanho e características da neoplasia parenquimatosa, porém a presença de doença de Paget deve ser registrada. <u>T1</u> Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão. <u>T1 mic</u> Microinvasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão. <u>T1a</u> Tumor maior que 0,1 cm e com até 0,5 cm em sua maior dimensão. <u>T1b</u> Tumor maior que 0,5 cm e com até 1 cm em sua maior dimensão. <u>T1c</u> Tumor maior que 1 cm e com até 2 cm em sua maior dimensão. <u>T2</u> Tumor com mais de 2 cm e com até 5cm em sua maior dimensão. <u>T3</u> Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão. <u>T4</u> Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou	<u>NX</u> Os linfonodos regionais não podem ser avaliados. <u>N0</u> Ausência de metástase em linfonodos regionais. <u>N1</u> Metástase em um ou mais linfonodos axilares homolaterais, níveis I, II, móveis. <u>N2</u> Metástase em um ou mais linfonodos axilares homolaterais, níveis I, II, clinicamente fixos ou confluentes: ou metástase detectada clinicamente em um ou mais linfonodos mamários internos homolaterais, na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodos axilares. <u>N2a</u> Metástase em um ou mais linfonodos axilares fixos uns aos outros (confluentes) ou a outras estruturas. <u>N2b</u> Metástase detectada clinicamente em um ou mais linfonodos mamários internos homolaterais, na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodos axilares. <u>N3</u> Metástase em um ou mais linfonodos infraclaviculares homolaterais (axilar nível III), com ou sem envolvimento de um ou mais linfonodos axilares níveis I e II: ou metástase detectada clinicamente em um ou mais linfonodos mamários internos homolaterais, na presença de evidência clínica de metástase em um ou mais linfonodos axilares níveis I e II ou metástase em um ou mais linfonodos supraclaviculares homolaterais com ou sem	<u>M0</u> Ausência de metástase à distância. <u>M1</u> Metástase à distância.

à pele (ulceração ou nódulos satélites de pele).	envolvimento linfonodos axilares ou mamários internos.	
T4a Extensão direta à parede torácica e/ou à pele (não incluiu invasão de músculo peitoral apenas)	N3a Metástase em um ou mais linfonodos infraclaviculares.	
T4b Ulceração de pele, nódulos cutâneos satélites confinados a mesma mama ou edema cutâneo (inclusive “pele em casca de laranja”).	N3b Metástase em um ou mais linfonodos mamários internos e axilares.	
T4c T4a e T4b – ambos.	N3c Metástase em um ou mais linfonodos supraclaviculares.	
T4d Carcinoma inflamatório.		

Fonte: Adaptado pela autora (Instituto Nacional de Câncer, 2022b).

Nota: * A AJCC excluiu o Tis (CLis) – carcinoma lobular in situ ou carcinoma intralobular.

A combinação do T, N e M permite estabelecer o estadiamento anatômico do câncer de mama, através da determinação do estágio conforme apresentado no Quadro 4.

Quadro 4 - Estadiamento anatômico do câncer de mama¹.

Estádio	T- Tumor primário	N – Linfonodos regionais	M – Metástases à distância
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T ¹	N0	M0
Estádio IB	T0, T1	N1mi	M0
Estádio IIA	T0, T1 T2	N1 N0	M0 M0
Estádio IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Estádio IIIA	T0, T1, T2 T3	N2 N1, N2	M0 M0
Estádio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Instituto Nacional de Câncer (2022b).

Nota: ¹ A AJCC também publica o grupo prognóstico para tumores da mama

² T1 inclui o T1mic.

Símbolos adicionais podem ser acrescentados para identificar uma situação especial. O sufixo “m”, entre parênteses, indica tumores primários múltiplos em uma única localização. O símbolo “y” é utilizado quando a classificação é realizada durante ou após a realização de

terapia multimodal. No tratamento de mama, por exemplo, se acrescenta o “y” na análise após quimioterapia neoadjuvante. O “r” indica tumores recidivados e a letra “a” que o estadiamento foi determinado pela primeira vez na autópsia (Instituto Nacional de Câncer, 2022b).

Em relação aos fatores prognósticos, podemos classificá-los em tradicionais e incorporados (adicionais e promissores). No primeiro grupo estão incluídos tamanho tumoral, status linfonodal e grau histológico. No segundo estão fatores relacionados a biologia tumoral (RE, RP, HER2 e painéis multigênicos). Assim o INCA elaborou uma grade de fatores prognósticos foi dividida em essenciais, adicionais e novos (Quadro 5) (Instituto Nacional de Câncer, 2022b). O acréscimo desses fatores foi importante para melhor caracterização do perfil biológico do câncer, auxiliando no tratamento individualizado e na definição da evolução dos casos de neoplasia.

Em sua última edição do TNM (8ª edição), dados biológicos (grau histológico) e biomarcadores (RE, RP e HER2) foram adicionados às categorias anatômicas do estadiamento, o que permitiu uma estratificação de risco mais acurada.

Quadro 5 - Grade de fatores prognósticos do câncer de mama.

Fatores prognósticos	Relacionados ao tumor	Relacionados ao hospedeiro	Relacionados ao meio ambiente
Essenciais	RE Receptor HER 2 Grau histológico Número e percentual de linfonodos envolvidos Tamanho do tumor Presença de invasão vascular ou linfática Estado das margens de ressecção cirúrgica	Idade Pré ou pós menopausa	Envolvimento da parede torácica ou do mediastino por radioterapia prévia
Adicionais	RE - Perfil do tumor: - uPA - enzima envolvida na degradação da matriz extracelular, facilitando a invasão tumoral; - PAI-1 – inibidor natural da uPA.	Mutação dos genes BRCA 1 ou BRCA 2 Obesidade	Uso de terapia de reposição hormonal na pós-menopausa
Novos e promissores	Ki-67	Nível de atividade física ou exercício Polimorfismo de nucleosídeo único associado ao metabolismo ou ação de drogas (altera um nucleosídeo na sequência de DNA)	

Fonte: Adaptado pela autora (Instituto Nacional de Câncer, 2022b).

Legenda: RE – Receptor de estrogênio; HeR-2 - Human epidermal growth fator 2; BRCA-1 - Breast Cancer gene 1; BRCA-2 - Breast Cancer gene 2; uPA – plasminogênio ativador; PAI-1 Inibidor de ativação do Palsminogeni- 1; DNA - Ácido Desoxirribonucleico.

Os carcinomas invasivos recebem uma graduação histológica chamada de grau de Nottingham, determinada de acordo com o Sistema de Graduação de Scarff, Bloom & Richardson modificado por Elston & Ellis (1991). Esse grau de diferenciação reflete a semelhança morfológica entre as células tumorais e as células mamárias normais (Van Doonijeweert; Diest; Ellis, 2021). Nesse sistema são avaliados três parâmetros: formação tubular/glandular, pleomorfismo nuclear e índice mitótico (contagem do número de figuras de mitose). Cada uma dessas variáveis recebe uma pontuação de 1 a 3 e gera um escore final de 3 a 9 pontos que apontará o grau histológico. Para cada grau, há associação com sobrevida e evolução clínica (Quadro 6) (Instituto Nacional de Câncer, 2022b).

Quadro 6 - Classificação e interpretação prognóstica do grau histológico no câncer de mama.

Grau histológico (G)	Interpretação
GX	Grau não pode ser avaliado
GI	Grau I – carcinoma bem diferenciado; prognóstico favorável
GII	Grau II – carcinoma moderadamente diferenciado; prognóstico intermediário
GIII	Grau III – carcinoma pouco diferenciado; prognóstico desfavorável

Fonte: Adaptado pela autora (Sparano; Greenspan, 2024).

A expressão de receptores hormonais de estrogênio e progesterona na análise de imuno-histoquímica está associada a maior SLD e maior SG e é um indicador de responsividade à terapia endócrina (Bonacho; Rodrigues; Liberal, 2020). Os RE estão presentes em 70% dos casos de carcinoma invasivo de mama, e os RP são expressos em cerca de 60% (Colomer et al., 2024).

Em relação a expressão do HER-2, a positividade (resultado +3) se baseia na presença de imunocoloração na membrana citoplasmática, circunferencial e completa, de forte intensidade e em mais de 10% das células tumorais. O escore varia de 0 a +3 (Quadro 7). Os casos de fracamente positivos (resultado +2) devem ser confirmados por métodos moleculares complementares, como hibridização *in situ* (exemplo: FISH). As neoplasias com HER2 positivo estão associadas a metástases frequentes em linfonodos, histopatologia de alto grau e alta atividade mitótica. Além disso, sua presença prediz resposta a terapia alvo e a quimioterapia com antracíclicos (Colomer et al., 2024).

Quadro 7 - Classificação e reações imuno-histoquímicas HER2.

Score	Classificação	Padrão de coloração
+3	Positivo	Coloração completa e forte em membrana em mais de 10% das células tumorais.
+2	Fracamente positivo	Coloração completa de forte a moderada em membrana em mais de 10% das células tumorais.
+1	Negativa	Coloração fraca/quase imperceptível (incompleta) em membrana em mais de 10% das células tumorais.
0	Negativa	Ausência de coloração ou coloração da membrana em menos de 10% das células tumorais

Fonte: Adaptado pela autora (Bonacho; Rodrigues; Liberal, 2020).

A análise do Ki67 também é examinada pela por meio da imuno-histoquímica e é utilizada para avaliar a proliferação celular. O cálculo do Ki67 se baseia na porcentagem de células com coloração nuclear entre o total de células.

O Ki67 não foi incluído nos fatores prognósticos essenciais devido à falta de padronização diagnóstica (variedade observada na determinação de células neoplásicas positivas em cada observador) e baixa reprodutibilidade (Colomer et al., 2024).

A calibração do método em diferentes laboratórios aumenta a concordância dos resultados. Para pontuar o Ki67 com maior precisão, um grupo internacional desenvolveu um aplicativo incluso no seguinte site: <https://www.ki67inbreastcancerwg.org/> (Colomer et al., 2024).

Na prática clínica, ele é um imuno marcador muito utilizado por ser tecnicamente menos exigente e mais acessível que o perfil de expressão gênica. Ele é usado para ajudar a diferenciar os tumores luminais A (baixa proliferação) dos luminais B (maiores taxas de proliferação) (Bonacho; Rodrigues; Liberal, 2020). Tumores altamente proliferativos têm maior probabilidade de responder a quimioterapia e estão associados a um pior prognóstico. Já nos de baixa proliferação, o Ki67 baixo está associado a um melhor prognóstico, mas tem menor resposta a quimioterapia. Quando os tumores são altamente proliferativos e resistentes a quimioterapia, o desfecho geralmente é desfavorável, com redução de sobrevida (Denkert et al., 2015).

O Ki67 é uma ferramenta útil e quando combinada a outros fatores clínicos, tem valor comparável ao da análise de expressão gênica. O uso sistemático da análise de imagens digitais pode aumentar sua reprodutibilidade e seu valor no futuro (Colomer et al., 2024).

A invasão linfovascular é definida como a presença de um êmbolo tumoral dentro de um espaço revestido por endotélio na área peritumoral, sendo detectada por análise de imuno-

histoquímica. A sua presença é o primeiro passo na disseminação de células tumorais. Essas células podem permanecer na mama para formar focos secundários invasivos ou sair pelos vasos sanguíneos ou linfáticos. A invasão linfovascular pode estar associada à resistência à quimioterapia, ausência de expressão de receptores hormonais, alto grau histológico e altas taxas de Ki67, que são características de tumores agressivos (Bonacho; Rodrigues; Liberal, 2020).

Outros fatores prognósticos conhecidos são: painéis multigênicos, número e percentual de linfonodos envolvidos, tamanho do tumor, estado das margens de ressecção cirúrgica, idade da paciente, status pré ou pós menopausa, envolvimento da parede torácica ou do mediastino por radioterapia prévia, perfil do tumor (uPA e PAI-1) e polimorfismo de nucleosídeo único associado ao metabolismo ou ação de drogas (altera um nucleosídeo na sequência de DNA) (Bonacho; Rodrigues; Liberal, 2020).

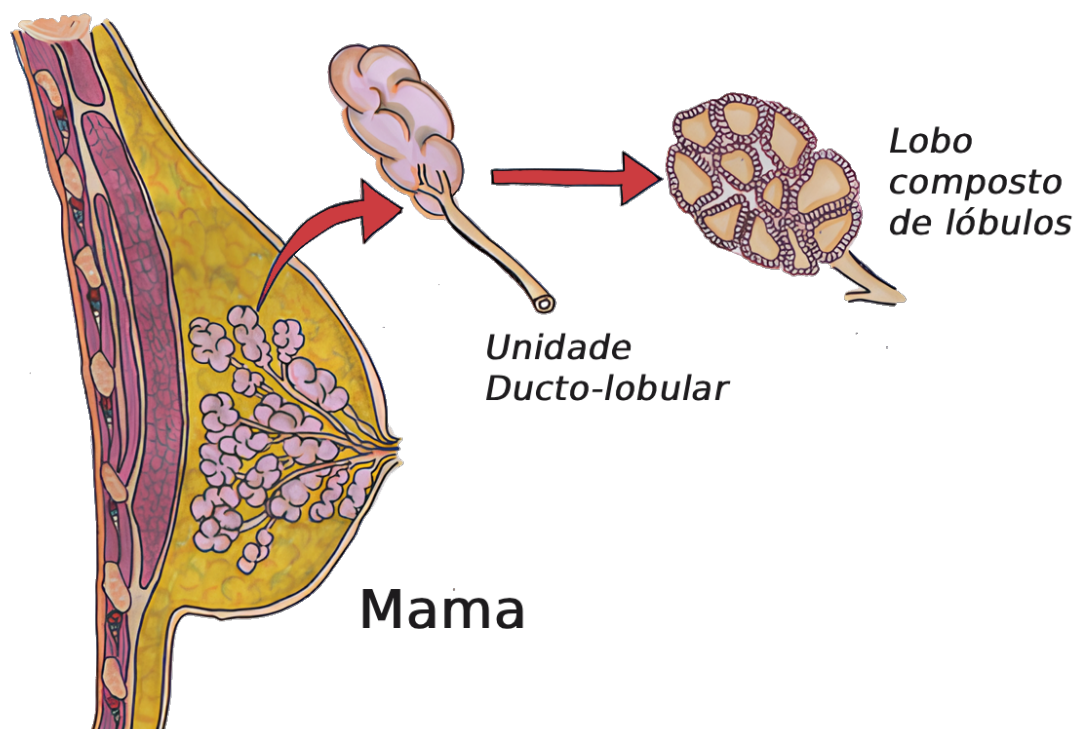
2.5 Classificação histopatológica e imuno-histoquímica dos carcinomas invasivos de mama.

2.5.1. Subtipos histológicos.

Os carcinomas invasores são cânceres de mama que apresentam proliferação ductal maligna com invasão estromal. Eles podem estar associados ou não a carcinoma ductal in situ (CDIS) concomitante. Nos casos de CDIS não há invasão estroma, a proliferação celular é confinada ao sistema ductoacinar de mama (Makki, 2015).

Na análise microscópica, o carcinoma de mama é geralmente classificado com base em suas características histológicas, tendo origem no epitélio que reveste internamente os ductos mamários ou os lóbulos (Figura 5):

Figura 5 - Mama, lobo e lóbulos mamários.



Fonte: Autora.

O carcinoma invasor (CI) pode ser classificado em vários subtipos histológicos, que são diferenciados pelos tipos e quantidades de células, características arquitetônicas, tipo e localização de substância secretada (exemplo do carcinoma mucinoso) e perfil na imuno-histoquímica (exemplo do tumor neuroendócrino). Entretanto, cerca de 75% deles não apresenta essas características peculiares, que os diferenciam, e são chamados de carcinoma invasivo tipo não especial ou carcinoma invasivo sem outra especificação (SOE) (Makki, 2015).

O carcinoma lobular invasivo (CLI) representa de 5 % a 15% dos carcinomas mamários invasores. Nessas lesões, as células são tipicamente redondas, uniformes, não coesas e apresentam padrão de crescimento com infiltração em fila única no estroma. O CLI apresenta cinco variantes: clássico, pleomórfico, histiocitóide, em anel de sinete e tubulolobular (Makki, 2015).

Baseado nessas informações histopatológicas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu uma classificação, que é revisada periodicamente. O Quadro 8 demonstra a classificação da última edição (5ª edição).

Quadro 8 - Classificação histopatológica de tumores invasivos de mama pela OMS .

Classificação de tumores de mama pela OMS
A. Carcinoma invasivo tipo não especial (TNE) ou carcinoma invasivo sem outra especificação (SOE) Inclui padrões morfológicos especiais: carcinoma invasivo com diferenciação neuroendócrina; Carcinoma com células gigantes estromais tipo osteoclastos; Padrão medular; Padrão pleomórfico; Padrão coriocarcinomatoso; Padrão melanótico; Padrão oncocítico; Padrão rico em lipídios; Padrão de células claras/rico em glicogênio; Padrão sebáceo
B. Carcinoma invasivo, tipos especiais: B.01. Carcinoma microinvasor ($\leq 1,0$ mm de maior dimensão) B.02. Carcinoma lobular invasivo B.03. Carcinoma mucinoso - Carcinoma mucinoso hipocelular (tipo A) - Carcinoma mucinoso hiper celular (tipo B) - Carcinoma mucinoso micropapilar B.04. Carcinoma tubular invasivo B.05. Carcinoma cribiforme invasivo B.06. Carcinoma micropapilar invasivo B.07. Carcinoma papilar invasivo B.08. Carcinoma invasivo com diferenciação apócrina B.09. Carcinoma metaplástico B.10. Carcinoma com achados neuroendócrinos B.11. Carcinoma adenoide cístico B.12. Carcinoma de células acinares B.13. Carcinoma mucoepidermóide B.14. Adenocarcinoma polimorfo
B.15. Adenomioepitelioma maligno (ou adenomioepitelioma com carcinoma) B.16. Carcinoma invasivo epitelial-mioepitelial B.17. Carcinoma secretor B.18. Carcinoma de células altas com polaridade reversa B.19. Cistoadenocarcinoma mucinoso

Fonte: Adaptado pela autora (WHO, 2019, tradução nossa).

2.5.2. Imuno-histoquímica e classificação molecular.

A tradução de abordagens moleculares para a prática clínica diária, com intuito de fundamentar características morfológicas e perfil imuno-histoquímica, é fundamental. Os principais marcadores imuno-histoquímicos são seis: RE, RP, HER-2, Ki67%, citoceratinas 5/6 (CK5/6) e Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Destes, apenas os quatro primeiros empregados na prática clínica (Cserni et al., 2020).

Baseado na combinação dos quatro marcadores analisados pela imuno-histoquímica (RE, RP, HER-2, Ki67%) determinamos os subtipos moleculares (Luminal A, Luminal B, HER-2 enriquecido, HER-2 e basal-like) (Quadro 9) (Makki, 2015).

Quadro 9 - Perfil da análise de imuno-histoquímica para subtipos moleculares do câncer de mama.

Subtipo molecular	Perfil imuno histoquímico
Luminal A	RE positivo e/ou RP positivo, com HER2 negativo e Ki67 baixo
Luminal B	RE positivo e/ou RP positivo com HER2 negativo e Ki67 alto
Luminal Híbrido	RE positivo e/ou RP positivo com HER2 positivo e qualquer índice de Ki67
HER2	RE negativo, RP negativo e HER2 positivo
Triplo negativo	RE negativo, RP negativo, HER2 negativo e CK5/6 e/ou EGFR positivo

Fonte: Adaptado pela autora (MAKKI, 2015).

Legenda: RE-receptores de estrogênio; RP- receptores de progesterona; HER-2 – *Human epidermal growth fator 2*; Ki67 – proteína molecular associada a proliferação celular; CK5/6 citoceratinas 5/6; EGFR – receptor do fator de crescimento epidérmico.

Os tumores luminais são classificados em tipo A ou tipo B. Os luminais tipo A são responsáveis por 50% dos cânceres de mama invasivos. Normalmente são de baixo grau, tem receptores de estrogênio positivos com HER2 negativo e têm bom prognóstico. Os luminais tipo B compreendem 20% dos cânceres invasivos, tem receptores hormonais positivos e (RE e/ou RP), HER-2 negativo. Além disso, as taxas de índice de proliferação celular (Ki67) maiores que no luminal A, resposta variável a terapia hormonal e a quimioterapia, e normalmente apresentam prognóstico pior que o luminal A (Makki, 2015).

As neoplasias com superexpressão HER2 representam 15% dos cânceres invasivos e podem tem receptores hormonais positivos ou negativos. A expressão de Ki67 normalmente é alta, assim como o grau histológico. Tais neoplasias estão correlacionadas com maior risco de metástase linfonodal. Esse subgrupo tem sensibilidade a terapias alvos de bloqueio da via de HER2 apresentando um pior prognóstico quando esta não é bloqueada (Makki, 2015).

Os tumores triplo-negativo são heterogêneos e podem ser divididos em quatro subtipos quando se leva em consideração a expressão gênica: Basal-like 1 (BL1), Basal-like 2 (BL2), mesenquimal (M) e receptor de andrógeno luminal (LAR). A classe basal like representa cerca de 15% dos tumores invasivos de mama. Normalmente apresentam Ck5/6 e/ou EGFR positivo, RE e RP negativos, HER2 negativo e alta expressão do índice Ki67. A mutação do TP53 é comum nessas lesões, se apresentando em mais de 90% dos casos. A proteína TP53 tem a função de destruir a célula que não pode mais ser reparada. Então, sem TP53, a célula apresentará erros (ou mutações) no DNA (Derakhshan Reis-Filho, 2020).

2.6 Tratamento cirúrgico do câncer de mama

A trajetória do tratamento do paciente com câncer de mama depende de inúmeros fatores. Ele pode iniciar com cirurgia, quimioterapia ou hormonioterapia neoadjuvante, a depender das formas de apresentação clínica-radiológicas (TNM), tipo histológico, avaliação de imuno-histoquímica, status clínico e idade (Instituto Nacional de Câncer, 2025b).

Os avanços no entendimento do perfil genético e molecular do câncer foram fundamentais para nortear o tratamento sistêmico e, obviamente, impactaram na escolha cirúrgica (mastectomia, ressecção segmentar, linfadenectomia ou biopsia de linfonodo sentinela) e no melhor momento para o tratamento cirúrgico (Sarhangi et al., 2022).

Existem diretrizes, a exemplo do NCCN, que orientam a conduta terapêutica do câncer de mama. Há casos que necessitam iniciar terapia sistêmica antes da cirurgia. De acordo com o NCCN, pacientes candidatos à terapia sistêmica pré-operatória são: os com câncer de mama inoperáveis não metastáticos que podem ser tornar operáveis com a terapia neoadjuvante; os tumores T4; os tumores inicialmente operáveis, mas com doença HER-2 positiva ou triplo negativo T2 ou N1; o tumor primário grande em relação ao tamanho da mama em paciente que deseja conservação da mama e os pacientes com doença nodal com possibilidade de se tornar N0. As condutas da cirurgia da mama são cada vez mais individualizada, levando em consideração, idade, comorbidades, tipos histológicos, perfil genético e molecular (NCCN, 2024).

Após terapia sistêmica, quando indicado neoadjuvancia, esses pacientes serão reavaliados para determinar qual tratamento cirúrgico será indicado (NCCN, 2024).

2.6.1 Cirurgia da mama

As primeiras abordagens cirúrgicas efetivas para o tratamento do câncer de mama se iniciaram na segunda metade do século XIX com a técnica da mastectomia radical. Ela foi introduzida por Willian Stuart Halsted, e por isso foi chamada de mastectomia a Halsted. Sua técnica aumentou a sobrevida em mais de 40% em 3 anos nas pacientes tratadas quando comparadas as não tratadas (Halsted, 1907). Essa cirurgia consiste na retirada de toda mama juntamente com músculos peitorais maior e menor e todos os linfonodos axilares ipsilaterais ao tumor. O pensamento de quanto mais agressivo na cirurgia maiores as chances de cura, norteara essa conduta (Magnoni et al., 2020).

No século XX a cirurgia radical de Halsted foi questionada devido a sua elevada morbidade. Nesse período foi instituída a mastectomia radical modificada. David H. Patey propôs a preservação do musculo peitoral maior (mastectomia radical modificada a Patey), e John Madden questionou a preservação dos músculos peitorais maior e menor (mastectomia radical modificada a Madden) (Magnoni et al., 2020).

Os estudos de cirurgia conservadora de mama começaram a ser publicados na década de 1970. A mudança de paradigma tradicional “tratamento máximo tolerável” para “tratamento mínimo eficaz” foi possível com a realização de diversos grandes ensaios clínicos randomizados (Lacour et al. 1977, Veronezi e Valagussa 1981, Milan I de 1981, e Sarrazin et al., 1989).

O estudo NSABP-06 demonstrou uma redução na taxa de recorrência da doença quando a radioterapia era adicionada a ressecção segmentar de mama, sendo reforçado por outros trabalhos (Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group, 1990; Milan III 1991 e Tinterri et al., 2009).

Com a constatação de não haver diferença de SLD e SG nos grupos submetidos a mastectomia e nos que realizaram ressecção segmentar com radioterapia posterior, tumores menores que 5cm passaram a ser candidatos a ressecção segmentar de mama e a radioterapia passou a ser componente da conservação da mama (Veronesi et al., 1993).

A terapia sistêmica neoadjuvante (antes da cirurgia oncológica) era reservada para tumores inoperáveis. A observação de redução dessas lesões, transformando-as em tumores ressecáveis cirurgicamente, fez levantar o questionamento se neoplasias com indicação de mastectomia poderiam ser reduzidas com quimioterapia tornando possível a cirurgia conservadora de mama (Komenaka IK et al., 2011).

O estudo NSABP B18 e EORTC 10902 demonstraram um aumento na taxa de conversão de mastectomia para cirurgia de ressecção segmentar em tumores T3 após quimioterapia neoadjuvante (Komenaka IK et al., 2011).

Pacientes com câncer de mama avançado são tratadas inicialmente com quimioterapia, na maioria dos casos, e a eficácia de resposta terapêutica precisa ser monitorada. As primeiras diretrizes para avaliação padronizada de resposta tumoral foram publicadas pela OMS em 1981. Com os avanços terapêuticos, de métodos de imagem e marcações tumorais, no ano 2000 foi implementado um critério de medição tumoral mais simples unidimensional (em vez de bidimensional), denominado Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST). Quatro categorias foram descritas para avaliar resposta: resposta completa (RC), resposta parcial, doença estável e doença progressiva (DP) (Khokher, S, 2012).

O tipo de resposta a quimioterapia é dividido em clínica/radiológica (doença macroscópica residual após terapia sistêmica) e patológica (doença após análise histopatológica da peça cirúrgica) (Pandurangappa et al., 2023).

Para avaliação de lesões residuais pós neoadjuvância (resposta patológica) na mama e na axila em diferentes subtipos de câncer de mama existe o índice de carga residual do câncer (RBC). O RBC foi proposto em 2007 e após comprovada eficácia do método para avaliação patológica, ficou consolidado como um indicador prognóstico de longo prazo para o tratamento neoadjuvante e demonstrou ser o melhor preditor de SG do que a maioria dos sistemas de avaliação. Isso ajuda a traçar planos de tratamento mais adequados para os pacientes com todos os tipos de subgrupos de câncer de mama. Os valores foram categorizados em quatro classes: RBC 0 (RPC – numericamente > 0 e $\leq 1,36$), RCB I (carga mínima – numericamente $> 1,36$), RBC II (carga moderada – numericamente $\leq 3,28$) e RBC III (carga extensa – numericamente $> 3,28$) (Xu et al., 2024). Para o cálculo do índice RBC existe uma calculadora online, disponível em www.mdanderson.org/breastCancer_RBC.

A resposta patológica completa (RPC) à terapia sistêmica pré-operatória está associada a uma SG e SLD favoráveis. Essa correlação é mais forte para o câncer triplo negativo, seguido da doença HER-2 positiva e menos para tumores com receptor de estrogênio positivo (NCCN, 2025).

A redução do tamanho do tumor com a neoadjuvância, pode comprometer a localização da neoplasia clinicamente. A resposta clínico-radiológica completa também pode ocorrer, não sendo possível detectar a localização da região tumoral, por isso, foi desenvolvido a marcação do tumor primário (exemplo: colocação de clipe metálico) antes de se iniciar a terapia sistêmica (Couto et al., 2024).

Em paciente com diagnóstico de câncer invasor de mama, as únicas contraindicações à cirurgia conservadora são: casos de câncer de mama inflamatório, câncer de mama com extenso envolvimento cutâneo ou linfático na derme, microcalcificações difusas suspeitas, incapacidade de obter margens livres em múltiplas tentativas de excisão, mutação ATM homozigota, pacientes gestantes que não podem receber radioterapia dentro de 12 a 16 semanas e em casos específicos de doença multicêntrica. Esses casos específicos seriam: quem recebeu QT ou terapia endócrina adjuvante, se 40 anos ou menos; se câncer de mama triplo negativo, quando há mais de 2 lesões envolvendo mais de 2 quadrantes por avaliação da RNM; lesão individual maior ou igual a cinco centímetros; portador de BRCA; CDIS puro multicêntrico; incapacidade de obter margens negativas; axila N2-N3; e qualquer motivo que impeça a radioterapia da mama) (NCCN, 2025).

As contraindicações relativas são predisposição genética conhecida para câncer de mama, mutação patológica do gene p53 (Síndrome de Li-Fraumeni), doença ativa do tecido conectivo como lúpus e esclerodermia e radioterapia previa na área afetada. Nesses casos relativos, a conduta deve ser individualizada (NCCN, 2025).

O avanço no tratamento oncológico aliado a necessidade de resultados menos mutilantes, levantou a questionamentos sobre a possibilidade de cirurgias conservadoras, sem prejuízo nas SG e SLD, possibilitando resultados esteticamente melhores. Esse pensamento foi extrapolado para os tipos de mastectomia e atualmente existe a mastectomia simples, a mastectomia poupadora da pele (MPP) e mastectomia poupadora de pele e de complexo aréolo-papilar (MPCAP). A MPP e a MPCAP só são possíveis em um cenário de não acometimento de pele pelo tumor maligno. A MPP, ou *skin sparing mastectomy*, foi descrita pela primeira vez por Toth e Lappert e consiste na remoção do tecido glandular da mama e do complexo aréolo-papilar (CAP), preservando a pele (Nissen, 2023). A MPCAP, ou *nipple sparing mastectomy*, preserva o envelope cutâneo e o CAP melhorando ainda mais os resultados estéticos e a qualidade de vida dos pacientes (Kaidar-Person, 2021). Essas modalidades proporcionam preservação da imagem corporal, a reconstrução é imediata, e há satisfatórios desfechos em relação à segurança oncológica (Veronesi et al., 2012).

Atualmente, o arsenal cirúrgico de mama inclui, ressecção segmentar, mastectomia simples, mastectomia incluindo retirada dos músculos peitorais maior e/ou menor, MPP e MPCAP.

2.6.2 Cirurgia axilar

O tratamento cirúrgico dos linfonodos axilares deve ser pensado de forma separada da mama. O status axilar (axila clinicamente positiva ou negativa) no diagnóstico e pós terapia sistêmica norteiam a conduta cirúrgica. A dissecação axilar tem importância prognóstica e terapêutica no câncer de mama (Walks; Winer, 2019).

As primeiras evidências de que a axila era um ponto de disseminação do câncer de mama ocorreram 1866 com as demonstrações do patologista Rudolph Virchow (Magnoni et al., 2020). A linfadenectomia total era a conduta inicial em todos os tratamentos de câncer de mama. Essa prática gera limitações do membro superior operado e maior risco de linfedema (Magnoni et al., 2020).

Na década de 70 foi publicado o estudo NSABP B04 que randomizou 1079 pacientes com axila clinicamente negativa. O trabalho comparou os desfechos entre mastectomia radical,

mastectomia simples com radioterapia axilar e mastectomia simples sem radioterapia axilar (Fisher et al., 2002). Nesse estudo não foram encontradas diferenças em relação à SLD ou SG entre os grupos após 25 anos de observação.

Entretanto, somente na década de 90 foi demonstrado que a BLS poderia dar uma boa acurácia do status axilar, com o trabalho Giuliano e colaboradores de 1994. Estudos como NSABP B32 (Krag et al., 2010) e de Veronesi (Veronesi et al., 2003) demonstraram a segurança da BLS em axilas clinicamente negativas. O procedimento passou a ser o padrão de abordagem cirúrgica das axilas clinicamente negativas, independente se mastectomia ou ressecção segmentar da mama (Veronesi et al., 2012).

O estudo The ACOSOG Z0011 (Alliance) *Randomized Clinical Trial* (Giuliano et al., 2017b) demonstrou que para tumores T1 ou T2 e axila clinicamente negativa, com um ou dois linfonodos sentinelas positivos, a linfadenectomia axilar quando comparada a BLS não demonstrou diferença de SLD ou SG. Todas as pacientes foram tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia adjuvante. O comprometimento linfonodal macroscópico (> 2 mm) e extravasamento da gordura perinodal pela doença foram critérios de exclusão (Giuliano et al., 2017b).

O de-escalamento da cirurgia axilar seguiu com a publicação de outros estudos subsequentes. Em 2014, com a publicação do estudo AMAROS (Donker et al., 2014), foi demonstrado que em paciente com tumores T1 e T2, com axila clinicamente negativa e BLS positivo, a radioterapia axilar teve o mesmo benefício que a linfadenectomia. Além disso, no grupo submetido ao BLS houve redução na incidência de linfedema.

Os estudos IBCSG 23-01 e OTOASOR submeteram pacientes inicialmente N0 a condutas distintas e observaram SLD. No caso do IBCSG 23-01 (Galimberti et al., 2018) comparou linfadenectomia axilar com BLS em pacientes com micrometástases (0,2-2mm) na axila. No seguimento de dez anos não observou diferença de SLD.

O trabalho OTOASOR (Sávolt et al., 2017) comparou linfadenectomia com BLS positivo associado a radioterapia. No follow-up de 8 anos, não houve diferença de SLD entre os grupos.

Os pacientes com axila clinicamente positiva, classicamente eram submetidos a linfadenectomia axilar. Mas com avanços no tratamento oncológico e evidência de RPC em alguns tumores, se levantou a hipótese de realizar a BLS nesses pacientes. Um fator limitante era alta taxa de falsos negativos (entre 10 e 30%) (Magnoni et al., 2020) em comparação com as axilas clinicamente negativas que era de 10% (Tee et al., 2018).

Os estudos prospectivos ACOSOGZ 107 (Boughey et al., 2013) e SENTINA (Kuehn et al., 2013) avaliaram a utilização da BLS em axilas que se tornaram N0 após terapia neoadjuvante.

No SENTINA (Kuehn et al., 2013) em um de seus braços, pacientes com axila clinicamente positiva (N1 ou N2) que após neoadjuvância se tornaram negativas, efetuou-se a BLS seguido de linfadenectomia. Observou-se que quando apenas 1 linfonodo era retirado a taxa de falso negativo era em torno de 24,3%, caía para 18,5% se dois linfonodos e menor que 10% quando se realizava exérese de três linfonodos sentinelas. Outra observação importante foi que com o uso apenas de radiocolóide, a taxa de falso negativo era de 16% e se dupla marcação (radiocolóide com *blue day*) caía para 8,6% (Kuehn et al., 2013).

Outros estudos posteriores foram conduzidos. Dentre eles, se destacam o ACOSOG Z 107 (Boughey et al., 2013), que avaliou a taxa de falso negativo em pacientes com axila positiva que após a quimioterapia neoadjuvante negativaram clinicamente. Foi utilizado dupla marcação e se obteve uma taxa de 7,1% quando dois ou mais linfonodos eram retirados.

O estudo SN FNAC (Boileau et al., 2015) realizou biopsia axilar nos pacientes (T0-3 e N1-2) para comprovar o comprometimento linfonodal pré quimioterapia. Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a BLS seguido de linfadenectomia axilar. A técnica da BLS ficou a critério do cirurgião, mas o uso do radioisótopo foi obrigatório. A amostra linfonodal foi submetida a imuno-histoquímica. Metástases de linfonodo sentinela de qualquer tamanho, incluindo células tumorais isoladas ($ypN0 \leq 0,2$ mm), foram consideradas positivas e a taxa de falso negativo foi de 8,4% (<10%). Cerca de 30% dos pacientes com axila positiva apresentarão resposta patológica axilar completa após quimioterapia neoadjuvante e a precisão na detecção da BLS reduz a morbidade do esvaziamento axilar.

Uma revisão sistemática com meta-análise britânica (Tee et al., 2018) agrupou 13 estudos, contabilizando 1921 mulheres. O objetivo era analisar a precisão e confiabilidade da BLS no cenário pós quimioterapia neoadjuvante em pacientes com biópsia axilar inicial positiva. O trabalho demonstrou uma taxa de falso negativo de 4% quando três ou mais linfonodos eram retirados na BLS. Quando dois linfonodos eram extirpados, a taxa subia para 12% e quando apenas um linfonodo era retirado a taxa foi de 20% (Tee et al., 2018). A conclusão foi de que, em pacientes com câncer de mama com linfonodos positivos, a seleção cuidadosa dos pacientes aliado a técnicas cirúrgicas otimizadas, faz da biópsia de linfonodo sentinela uma técnica precisa e confiável.

Os estudos axilares com tumores localmente avançados são escassos. Um trabalho indiano avaliou a axila em 44 pacientes (T3 e T4 com axila N0 ou N1). As que eram

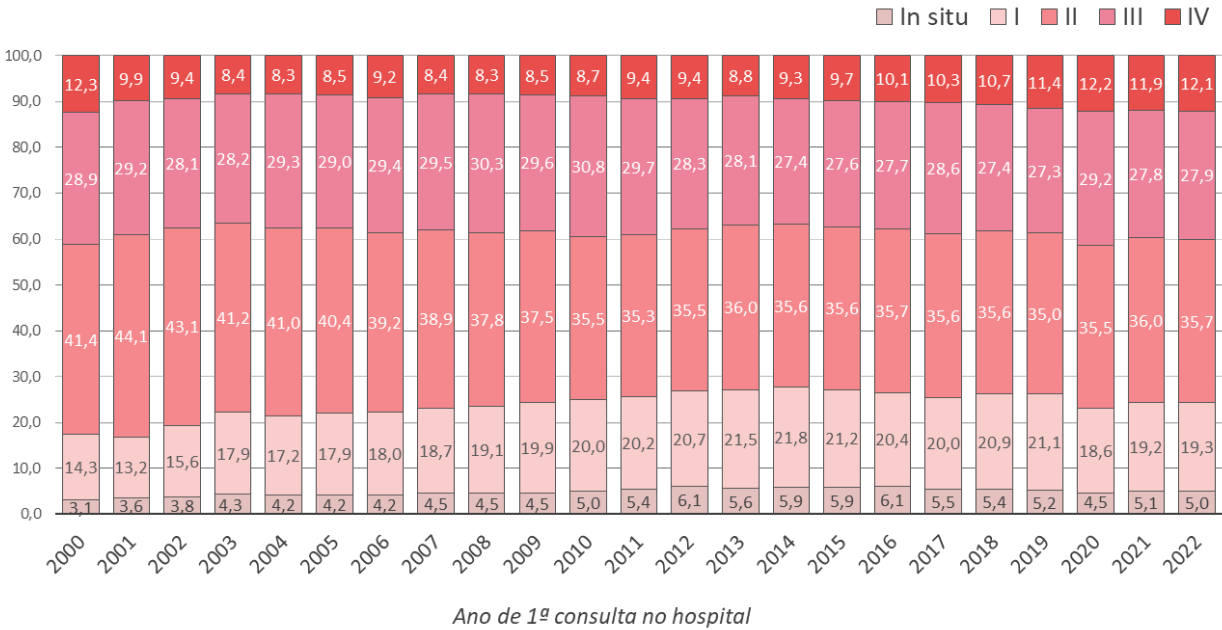
inicialmente N0 ou as que se tornaram N0 após quimioterapia neoadjuvante foram submetidas a BLS e seguidas de linfadenectomia. As N1 fizeram linfadenectomia axilar sem BLS. A taxa de falso negativo foi de 11% com dupla-marcação e 21,4% quando utilizado um único agente para marcação (Arjunan et al., 2020).

2.7 T4b definições e manejo terapêutico

Os cânceres de mama localmente avançados (estádios IIIB e IIIC) são considerados tumores inoperáveis no diagnóstico e sem metástases a distância (Aebi et al., 2021). Nesse grupo podemos citar os de fenótipo biologicamente agressivos (carcinoma inflamatório e os cânceres de mama de proliferação rápida) e os que resultam de câncer de mama tipo menos agressivos que foram negligenciados (o estágio é reflexo de doença não tratada, representando a “história natural” do tumor) (Aebi et al., 2021). Os tumores T4b estão incluídos no estágio IIIB e, portanto, são classificados como localmente avançados.

A implementação do rastreio mamográfico do câncer de mama nos últimos anos gerou um declínio no diagnóstico dos tumores mais avançados, principalmente nos países desenvolvidos, que apresenta ações de prevenção primária e secundária mais efetivas. Nos Estados Unidos da América, os cânceres diagnosticados na primeira avaliação com estadio III caiu para 3%, de 2000 a 2015 (National Cancer Institute, 2021) e, atualmente, representam apenas 2,5% de todos os cânceres de mama. Na Índia, esse número é de 50,7% (Tewari; Krishnamurthy, Shukla, 2009). No Brasil, ao longo das últimas duas décadas, cerca de 40% dos casos são diagnosticados em fase avançada (III e IV) (Figura 6) (Instituto Nacional de Câncer, 2025c).

Figura 6 - Proporção de casos de câncer de mama feminina, segundo estádios, no Registro Hospitalar de Câncer. Brasil, 2000 a 2022.



Fonte: Adaptado pela autora (Instituto Nacional de Câncer, 2025c).

Os tumores T4b são um subtipo dos cânceres localmente avançados que em especial se estendem a pele (ulceração, edema ou nódulos satélites confinados a mesma mama) (Güth et al., 2006). Outras alterações de pele (como abaulamento e retração de mamilo), sem edema ou outra característica que descreve o T4b, podem ocorrer em outros estádios da doença (Duraker et al., 2011).

A classificação T4b não considera o tamanho do tumor, o status axilar ou a magnitude do acometimento cutâneo. Güth et al., (2006) considera errônea essa classificação única de T4b sem diferenciar tamanhos de acometimento cutâneo e tumoral. Em sua lógica, o envolvimento dérmico pode ser meramente uma coincidência de uma lesão menor que se originou próximo ao envelope dérmico.

O tratamento dos tumores T4b, normalmente, se iniciam com terapia neoadjuvante e posterior cirurgia. A terapia sistêmica pré-operatória maximiza a resposta (redução tumoral e impacto no acometimento linfonodal) e a cirurgia remove completamente o tumor primário, incluindo a doença locorregional, com margem de segurança (Aebi et al., 2021).

Tradicionalmente a mastectomia era o procedimento de escolha nas lesões T4b. Entretanto, com a redução tumoral pela resposta da terapia neoadjuvante, cada vez mais a abordagem conservadora se torna uma opção (Aebi et al., 2021).

A conservação da mama não tem sido o padrão de tratamento para esses tumores (T4b), devido a preocupações com possível aumento na recorrência local e redução na SG (Aebi et al., 2021).

O conceito atual, para tumores até estágio IIIA, é de que as margens de ressecção de mama devem ser baseadas no tumor residual (tamanho da lesão pós terapia neoadjuvante) e não no tumor original. Sharma et al. (2021) classifica essa margem pós terapia sistêmica de “neomargem” e questiona se conceito não poderia ser extrapolado para quando há o acometimento de pele.

A escassez de estudos com número significativo de evidências deixa a cirurgia conservadora como uma metodologia insegura. Historicamente, os T4b eram excluídos dos estudos de conservação cirúrgica da mama pelo receio deles terem maior risco de recorrência locoregional (Sharma et al., 2021).

O grande questionamento é se seria seguro a preservação da derme no tumor que regride totalmente da pele. Essa resposta possibilitaria o planejamento tanto da cirurgia conservadora de mama (preservando a pele), como da MPP ou da MPCAP (Tewari; Krishnamurthuy; Shukla, 2009).

Os critérios que permitem cirurgia conservadora pós terapia neoadjuvante são os mesmo que permitem tal cirurgia como tratamento up front, e incluem: tumor com tamanho igual ou inferior a 4cm, não envolvimento da pele, manutenção de uma relação tumor-mama favorável para obter um bom resultado estético, não ter acometimento extenso na mama ou pele, não ter contraindicação a radioterapia e ausência de múltiplas calcificações dispersas na mama. A adesão rigorosa aos critérios de seleção para tratamento conservador pode minimizar a recorrência local e o impacto nas SLD e SG (Tewari; Krishnamurthy; Shukla, 2009).

Sharma et al., (2021), estudou somente as lesões classificadas como T4b, e demonstrou que mais da metade dos pacientes de seu trabalho tiveram resolução completa da doença na pele. Essa resposta foi mais pronunciada em tumores residuais menores de 1cm ou nas doenças com RE negativo. Em sua pesquisa a RPC foi de 17% na mama e 9% no total (mama e axila). Nos pacientes que obtiveram resposta (redução tumoral), o tamanho inicial médio do tumor inicial foi de 7 cm e passou para 2 cm após quimioterapia. A SLD em 5 anos foi de 70% e a SG em 5 anos foi de 78%.

Cance et al. (2002 apud Sharma et al., 2021), descreve que o tamanho do tumor pós-tratamento neoadjuvante menor que 1cm é um fator prognóstico independente para recidiva locorregional (HR1,04: IC 95%=1,01-1,05, p=0,01). Entretanto, o número de pacientes incluídos foi pequeno (17 pacientes classificados como T4b).

Shen et al. (2004) também apresentou um número limitados de participantes T4b e relatou uma taxa de RPC (mama e axila) de 24% nesse grupo. McIntosh et al. (2003) demonstrou uma resposta clínica completa em 17% dos pacientes T4b.

O Quadro 10 demonstra a comparação de alguns estudos envolvendo tumores T4b, comparando tamanho tumoral, resposta a terapia neoadjuvante, porcentagem de envolvimento da pele e recorrência local em 5 anos após cirurgia conservadora.

Quadro 10 - Comparação de dados de alguns dos principais ensaios que relataram cirurgia conservadora em pacientes T4b.

Estudo	Critério de inclusão	Total de pacientes	Pacientes T4b	Tamanho do tumor	RPC	Envolvimento cutâneo	Recorrência locoregional
Shen <i>et al.</i> , 2004	T4b com boa resposta	33	33	7cm (2-12cm)	30% mama	4 (12%)	15%
Carrara <i>et al.</i> , 2017	Estágio IIIB operável	449	175	7,15 – 2,15dp	17,1% mama	-	6%
McIntosh <i>et al.</i> , 2003	Tumor maior que 4 cm	173	36	-	15%	-	2%
Touboul <i>et al.</i> , 1997	Estágio III e IV	137	34	6cm (1-16cm)	9% no geral	-	16
Cance <i>et al.</i> , 2002	Estágio II e III	59	17	-	15%	-	10%
Sharma <i>et al.</i> / 2021	Todos T4b	111	111	7cm (2-15cm)	9% no geral, mama (17%)	51%	Não analisado

Fonte: Adaptado Sharma, et al. (2021).

Uma meta-análise contemplando 16 estudos, comparou a cirurgia conservadora da mama com a mastectomia em câncer de mama localmente avançado após boa resposta à quimioterapia neoadjuvante. O estudo combinou 3531 pacientes, dos quais 1465 foram submetidos a cirurgia conservadora, enquanto 2066 realizaram mastectomia. A conclusão é de que não houve diferença significativa em recorrência local e na SG, e a ocorrência de lesão a distância foi menor nas cirurgias conservadoras. Isso poderia significar que a ressecção segmentar da mama seria uma opção segura nesse grupo de pacientes. Entretanto, nenhum desses ensaios foi randomizado e a alocação de pacientes foi influenciada por fatores diversos (estágio do tumor, resposta clínica e patológica, estado do receptor e aplicação de terapia adjuvante) (Sun et al., 2017).

A maioria dos trabalhos são retrospectivos, e para segurança de não ressecar a derme com reposta completa (pele sem evidência de doença após neoadjuvância), seria necessário a realização de estudos maiores, prospectivos e com acompanhamento por períodos mais longos.

Em 2021, Gulcelik & Dogan (2021) al publicaram um estudo intitulado “Cirurgia conservadora de mama não planejada após terapia sistêmica em cancer de mama localmente avançado: resultados de técnicas oncoplásticas de nível II”. As técnicas de nível 2 são aplicadas

em casos que requerem excisão de 20% a 50% do volume mamário e frequentemente são acompanhadas de excisão de pele. Se tratou de um estudo retrospectivo que comparou os grupos de pacientes submetidos a oncoplastia planejada no início do tratamento (150 indivíduos), a não planejada (sem marcação pré terapia sistêmica - 75 mulheres) e a mastectomia (340 pessoas). Analisaram sobrevida livre de recidiva local, SLD e SG durante 43 meses. A conclusão foi de que a cirurgia conservadora de mama no tumor localmente avançado pode ser feita utilizando técnicas de oncoplastia nível II com exame radiológico e marcação após neoadjuvância, mesmo que não tenha sido feita a marcação pré terapia sistêmica.

A avaliação clínico-radiológica da resposta tumoral a terapia sistêmica neoadjuvante é fundamental para definir a melhor estratégia cirúrgica. A mensuração clínica não é precisa, pois, está sujeita a uma variação entre os observadores (Tewari; Krishnamurthy; Shukla, 2009).

Seymour et al. (1997) realizaram um estudo sobre a precisão preditiva de avaliação da RPC pela USG e observou que 60% dos pacientes (31 de 52 indivíduos) alcançaram resposta completa, mas apenas 5 deles apresentaram exame de imagens sem alterações. No restante foi descrito uma massa residual ou tecido ecogênico difuso.

A MMG é considerada superior ao exame clínico na predição da resposta clínica completa, mas não na predição de RPC (Helvie et al., 1996).

El-Didi et al. (2000) compararam os achados clínicos e mamográficos pré-tratamento sistêmico e pré-operatório nos tumores localmente avançados com a medição dos tumores residuais no produto de mastectomia. A MMG utilizada para seleção de candidatas à conservação de mama foi considerada inadequada.

A RNM se mostrou útil na identificação de candidatos apropriados a cirurgia conservadora quando realizada pré e pós terapia neoadjuvante (Kaplan et al., 2003). A única ressalva ao método é sua baixa especificidade. A persistência de microcalcificações e a irregularidade de distorção arquitetural podem dificultar a medição precisa da resposta a terapia sistêmica (Chen et al., 2008).

O valor preditivo da tomografia por emissão de pósitron com fluorodesoxiglicose (PET-CT) para resposta patológica do câncer de mama pós neoadjuvância também foi avaliada e parecem promissores. Entretanto, mais estudos adicionais são necessários. Além disso, a PET-CT é um método de investigação altamente especializado e de alto custo (Kim et al., 2004).

Anteriormente foi apresentada a definição clínica (anatômica) do estágio T4b. Do ponto de vista histopatológico, considera-se como T4b todo o carcinoma que invade diretamente a derme ou epiderme com ulceração cutânea. Microscopicamente, o tumor precisa infiltrar e

ulcerar a epiderme para ser classificado como T4b (ypT4B). A ausência de envolvimento dérmico pós terapia sistêmica neoadjuvante é descrito como resolução cutânea (Tewari; Krishnamurthuy; Shukla, 2009).

Conforme descrito anteriormente, as condutas cirúrgicas da mama e axila devem ser pensadas separadamente. Tradicionalmente os pacientes com lesões T4b, mesmo que N0 no estadiamento, eram submetidas a linfadenectomia. A BLS está bem estabelecida no tratamento do câncer de mama inicial. No entanto, os mesmos resultados não foram replicados nos tumores localmente avançados pós quimioterapia neoadjuvante. A acurácia do BLS nos estádios III N0 pós neoadjuvancia é incerta (Agarwal et al., 2016).

Um trabalho com 73 pacientes, acrescido de uma revisão sistemática com 7 artigos, demonstrou que a BLS foi negativa (nos tumores T3 e T4 com N0) para macrometástase em 60,3% dos casos. O seguimento foi de 45 meses e não houve recidiva local. Esse artigo considerou segura a confecção do BLS nesse grupo de pacientes, afirmando não haver recidiva local (Oliveira-Junior et al., 2020).

Agarwal et al., (2016) publicou um trabalho prospectivo que trouxe um novo questionamento sobre a BLS em tumores localmente avançados. O estudo comparou a acurácia da BLS como abordagem cirúrgica primária (grupo I) e pós-quimioterapia neoadjuvante (grupo II). Foram avaliados 50 pacientes T3/T4 e N0 submetidos a cirurgia primária, e 70 tratados com quimioterapia neoadjuvante e N0 no momento da cirurgia. A técnica de identificação do(s) linfonodo(s) foi com dupla marcação (usando azul patente e tecnécio). As taxas de identificação do linfonodo sentinela no grupo II foi de 82,9% e a taxa de falso negativo de 15,3%. No grupo I essas taxas foram, respectivamente de 94,7% e 7%. Os valores foram estatisticamente significativos. Fatores que predizem a não identificação do linfonodo no BLS e falso-negativo incluíram idade jovem, infiltração cutânea, disseminação extranodal ou estadiamento N2 (Agarwal et al., 2016).

Os trabalhos sobre abordagem axilar apresentam um número de T4b pequenos, dificultando interpretações seguras sobre mudança de abordagem nas axilas desses pacientes.

Após tratamento sistêmico e locorregional é indicado tratamento adjuvante. O emprego da adjuvância reduziu a mortalidade ou recorrência do câncer de mama em 10-25% sem aumento da mortalidade por outras causas (Kerr et al., 2022). Neste tratamento estão inclusos quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal e terapia alvo HER-2. A estratégia é individualizado de acordo com tipo histológico e após análise histopatológica de peça cirúrgica.

3. JUSTIFICATIVA

O câncer de mama configura-se como um dos mais relevantes problemas de saúde pública da atualidade, sendo responsável por transformações significativas nos perfis de morbimortalidade da população brasileira. Desde a primeira descrição de classificação (TNM) para os tumores de mama, de 1958, inúmeros avanços ocorreram no conhecimento de oncologia mamária e tratamento do câncer de mama. O aprofundamento no entendimento da biologia molecular tumoral, a identificação dos fatores prognósticos e dos fatores de risco, a incorporação do perfil genético e o desenvolvimento de novas drogas terapêuticas permitiram individualizar e minimizar os danos do tratamento oncológico.

Esses avanços também impulsionaram estratégias mais eficazes de prevenção primária e secundária, especialmente em países desenvolvidos, onde há maior investimento em pesquisa científica e onde as práticas clínicas são pautadas por evidências robustas. Nesses contextos, a ocorrência de tumores localmente avançados, como os classificados como T4b, é relativamente rara, dificultando a obtenção de amostras representativas que permitam propor alterações concretas no manejo terapêutico desses casos.

Os tumores T4b são definidos pelo acometimento cutâneo, independentemente do tamanho tumoral no parênquima mamário, da extensão de infiltração na pele ou do *status* axilar. Eles já são descritos como localmente avançado sem considerar essas variáveis. No entanto, essa classificação única parece desconsiderar a heterogeneidade clínica observada entre esses pacientes, o que suscita questionamentos sobre a adequação de protocolos terapêuticos padronizados para um espectro tão amplo de apresentações clínicas.

Historicamente, a conduta cirúrgica recomendada para tumores T4b era mastectomia radical modificada – um procedimento de alta morbidade, com repercussões físicas, estéticas, emocionais e econômicas significativas. A retirada completa da glândula mamária, associado ao esvaziamento axilar, pode comprometer profundamente a imagem corporal, impactar na autoestima, causar desequilíbrios posturais e limitar a capacidade laborativa da paciente. Além disso, a reconstrução mamária tardia e a simetrização da mama contralateral frequentemente demandam longos períodos de espera e múltiplas abordagens cirúrgicas onerando o sistema de saúde e gerando sofrimento adicional.

Do ponto de vista emocional, a mutilação corporal decorrente da cirurgia pode desencadear quadros de ansiedade, depressão e isolamento social. Os efeitos colaterais físicos, como linfedema, dor crônica e limitações funcionais, reforçam a necessidade de se repensar e individualizar a abordagem cirúrgica desses casos.

Apesar da importância do tema, grande parte das decisões cirúrgicas voltadas para os tumores T4b ainda se baseiam em analogias com estudos voltados a outros subgrupos de câncer de mama ou com baixa porcentagem de T4b. Os poucos trabalhos direcionados especificamente a esse perfil tumoral são geralmente retrospectivos e com amostras pequenas, dificultando a construção de evidências sólidas para embasar condutas terapêuticas mais individualizadas.

Neste cenário, o presente trabalho propõe a elaboração de um fluxograma terapêutico direcionado exclusivamente às pacientes com tumores T4b, fundamentado nas evidências científicas mais recentes e na coleta de dados de um centro de referência em oncologia (INCA). Uma fundamentação teórica extensa foi realizada para garantir a segurança oncológica dessas pacientes, para não haver impactos em sobrevida livre de doença e sobrevida global.

Conforme previamente exposto, as condutas terapêuticas atualmente aplicadas aos casos de câncer de mama T4b são, em sua maioria, baseadas por analogias a outras apresentações clínicas, uma vez que não existem diretrizes oficiais que consolidem essas práticas de forma sistematizada. Diante dessa lacuna, o objetivo central desse trabalho é desenvolver uma ferramenta estruturada sob forma de fluxograma, com finalidade de organizar e orientar a tomada de decisão no manejo cirúrgico das pacientes com tumores T4b, promovendo maior uniformidade e segurança nas condutas adotadas.

A relevância desse estudo reside não apenas em preencher uma lacuna na literatura nacional e internacional, mas também em propor uma ferramenta clínica aplicável, com potencial de melhorar a tomada de decisão, promover a humanização do cuidado e subsidiar pesquisas futuras prospectivas sobre o tema. Trata-se, portanto de um trabalho que alia profundidade clínica e aplicabilidade imediata, com potencial de gerar impacto real na prática cirúrgica quanto ao avanço da literatura oncológica.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil clínico, patológico e prognóstico das pacientes com diagnóstico de câncer de mama classificadas como T4b em uma instituição de referência e, a partir dos resultados, criar um fluxograma institucional que auxilie na decisão cirúrgica dessas pacientes.

4.2 Objetivos específicos

1. Descrever as características demográficas, clínicas, patológicas dos pacientes com neoplasia de mama T4b no momento do diagnóstico do câncer de mama;
2. Identificar fatores associados ao envolvimento cutâneo focal e difuso no câncer de mama (subtipo molecular, tamanho do tumor, tipo histológico, acometimento axilar);
3. Avaliar a resposta patológica pós quimioterapia neoadjuvante de acordo com o tamanho do tumor e com o envolvimento cutâneo;
4. Analisar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 5 anos entre o subgrupo de câncer de mama com envolvimento cutâneo difuso e parcial; e
5. Desenvolver um fluxo institucional para abordagem cirúrgica de pacientes T4b, de acordo com suas características clínicas e prognósticas.

5. METODOLOGIA

5.1 Tipo de estudo

Este projeto foi desenvolvido em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizado um estudo de coorte retrospectiva com o objetivo de identificar o perfil clínico, patológico e prognóstico das pacientes com diagnóstico de câncer de mama classificadas como T4b em uma instituição pública de referência. Uma análise comparativa entre tumores T4b focais e difusos foram realizadas.

Na segunda etapa foi construído um fluxograma institucional com intuito de auxiliar e organizar a tomada de decisão cirúrgica nos tumores T4b, realizado a partir dos resultados da etapa anterior e dados da literatura.

5.2 Etapa 1: Estudo de coorte retrospectiva

5.2.1 Delineamento, população de estudo, critérios de elegibilidade e coleta de dados.

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva. Os casos de câncer de mama foram identificados a partir do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) e dos relatórios histopatológicos fornecidos pela Divisão de Patologia do Instituto Nacional de Câncer (DIPAT- INCA).

Foram considerados elegíveis os casos cadastrados no RHC em dois períodos distintos (de janeiro de 2012 a dezembro de 2012, e de janeiro de 2018 a dezembro de 2018), com diagnóstico confirmado de câncer de mama invasivo, com classificação clínica T4b. Foram excluídos tipo de tumor filoide, sarcoma de mama, homens, pacientes com metástase detectada antes (M1) ou durante a QT, pacientes com complicações clínicas durante QT ou não completaram o tratamento no INCA (evasão, sem informação, recusa em operar ou término de tratamento em outra unidade), óbito antes de terminar o tratamento quimioterápico ou progressão local durante a QT (tumor inoperável) ou sem condições clínicas para iniciar o tratamento, estágio IIB não T4b (T4d ou T4c).

5.2.2 Coleta de dados

Informações foram obtidas a partir de dados registrados nos prontuários eletrônico e físico das pacientes. Foi construído um instrumento de coleta de dados para este estudo (Apêndice A). Foram coletadas variáveis sociodemográficas, clínicas, relacionados ao tumor primário, ao tratamento e a sobrevida.

5.2.3 Variáveis estudadas

Variáveis Sociodemográficas:

- Idade: coletado a data de nascimento completa e a idade em anos no momento da matrícula no INCA.
- Raça (cor da pele): considerada de acordo com os dados registrados na primeira descrição no prontuário médico, sendo classificada em branca, negra, amarela, parda e indígena.
- Estado civil: registado o estado civil relatado na entrada do estudo (solteira, casada, viúva, separada e união consensual).
- Escolaridade (anos de estudo): assinalado conforme registo em prontuário, sendo classificado em: nenhum, alfabetizado (lê e escreve), ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo (1º a 9ª série), nível médio, nível superior incompleto e nível superior completo.
- Ocupação principal ao diagnóstico: considerada a função relatada e descrita na abertura do prontuário no INCA foi considerada, sendo categorizada em do lar e outras atividades.

Variáveis clínicas:

- Consumo de álcool: descrito conforme prontuário clínico, sendo classificado como não, sim (leve, moderado ou grave não diferenciado) ou ex-etilista.
- Consumo de tabaco: verificado o consumo de tabaco, sendo classificado como não, sim ou ex-tabagista.
- Índice de massa corporal (IMC): coletado no prontuário o peso e altura da paciente antes do início do 1º tratamento. O cálculo do IMC consiste na razão do peso (em

quilos) pelo quadrado da altura (em metros). Sendo considerado baixo peso se IMC menor que 18,5 kg/m²; peso normal IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m²; sobrepeso entre 25 e 29,9 kg/m², obesidade grau I se IMC entre 30 e 34,9 kg/m², obesidade grau II se IMC entre 35 e 39,9 kg/m² e obesidade extrema (mórbida ou grau III) se IMC maior ou igual a 40 kg/m² (WHO, 2024b).

- Comorbidades: descrito em prontuário clínico sendo categorizado em ausência de comorbidades, somente hipertensão arterial e outras comorbidades ou associadas.

Variáveis relacionadas ao tumor primário:

- Data do diagnóstico da neoplasia: data da realização da biópsia conforme identificado em prontuário.
- Data da triagem: data de primeira consulta no INCA.
- Lado do tumor: obtido pela descrição do exame físico e laudo de exame de imagem, sendo estratificado em direito e esquerdo.
- Descrição do tamanho do tumor no parênquima mamário: o tamanho descrito no exame físico da triagem e no exame de imagem, quando realizado.
- Estadiamento clínico (TNM): relacionado à avaliação da extensão da neoplasia maligna antes do tratamento, para planejamento da terapêutica e elaboração de prognóstico de evolução de doença, baseado nas informações do prontuário.
- Classificação clínica dos linfonodos axilares (N): Conforme preconizado pela UICC em N0, N1, N2 ou N3, obtido pela descrição em prontuário.
- Descrição das características do acometimento de pele: descrito como úlcera, edema, úlcera e edema, retração e edema.
- Descrição do tamanho do acometimento de pele: descrito pelo exame físico (conforme prontuário e exame físico da triagem) e extensão de comprometimento no exame de imagem.
- Tipo histológico: conforme laudo histopatológico da biópsia diagnóstica, estratificado em: carcinoma invasor tipo não especial, carcinoma lobular infiltrante, carcinoma microinvasor, carcinoma mucinoso, carcinoma papilífero, carcinoma anaplásico e carcinoma adenoide cístico.
- Grau histológico: Conforme laudo histopatológico da biópsia coletado em prontuário eletrônico, estratificado em graus I, II ou III.

- Subtipo molecular: considerado de acordo com a expressão de RE, RP, HER2 e Ki-67. Foram classificados como tipo luminal A quando RE foi positivo, RP positivo ou negativo, HER-2 negativo e Ki67 menor que 14%. O luminal B apresenta as mesmas características do luminal A exceto pelo Ki67 que é igual ou superior a 14%. Nos laudos sem valores de Ki67 foram considerados luminais sem Ki67. O tipo HER-2 apresenta RE e RP negativos com qualquer valor de Ki67. Os triplos positivos apresentam todos os receptores (RE, RP e HER-2) positivos com qualquer valor de Ki67. Os triplos negativos apresentam todos os receptores (RE, RP e HER-2) negativos
- Índice de proliferação celular Ki-67: coletado do laudo histopatológico da biópsia ou da peça cirúrgica, identificado em prontuário eletrônico, considerado o percentual de células positivas para Ki-67. Valores $\geq 14\%$ serão classificados como alta expressão.
- Envolvimento cutâneo: O conceito de envolvimento focal não é descrito na literatura como um termo oficial. Neste estudo, definimos "acometimento focal" como todas as neoplasias malignas T4b de mama em que o tumor afeta até um quadrante da mama e o envolvimento cutâneo é limitado a menos de um quadrante. Qualquer acometimento que ultrapasse essa área será classificado como difuso.

Variáveis relacionadas ao tratamento oncológico:

- Quimioterapia neoadjuvante: descrito o esquema de tratamento quimioterápico utilizado, conforme dados relatados no prontuário físico e eletrônico.
- Outros tratamentos neoadjuvantes: radioterapia, hormonioterapia, terapia alvo e outros conforme dados relatados no prontuário físico.
- Internação clínica durante o tratamento neoadjuvante: foi relatado internações clínicas, durante o período neoadjuvante.
- Resposta clínica ao tratamento neoadjuvante: para avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante foi comparado o tamanho do tumor clínico (cT) com o tamanho histopatológico (ypT). Além disso, foi realizada classificação do linfonodo clínico (cN) e patológico (ypN). Conforme descrito na literatura, foi considerado RPC, resposta parcial, doença estável e doença progressiva
 - Resposta parcial: o tumor reduz mais de 30% do tamanho inicial;

- Resposta completa: tumor não mais descrito nos exames clínicos e de imagem;
 - Doença estável: o tumor reduz um percentual menor ou igual a 30% ou aumento menor que 20% do tumor inicial;
 - Doença progressiva local quando aumenta em 20% do tamanho inicial ou progressiva a distância quando surgiram lesões fora da mama (metástase);
 - Resposta patológica completa onde não existe mais tumor infiltrante na peça cirúrgica da mama e axila, RCB 0 (conforme descrito no referencial teórico);
 - Resposta patológica incompleta evidencia de tumor infiltrante residual na peça cirúrgica da mama e/ou axila (RCB I, II ou III);
- Tempo entre o término do tratamento neoadjuvante e cirurgia: considerado a diferença entre a data do último tratamento neoadjuvante e a data da cirurgia, em dias.
 - Tipo de cirurgia mamária: conforme relatório cirúrgico e, posteriormente, classificado em mastectomia (radical ou simples) e cirurgia conservadora (quadrantectomia, centrolectomia ou segmentectomia).
 - Tipo de cirurgia axilar: conforme relatório cirúrgico e, posteriormente, classificado em esvaziamento axilar, BLS ou ambas.
 - Número de linfonodos retirados: coletado conforme laudo histopatológico em cada abordagem axilar, sendo categorizado em até 5 linfonodos, 5 a 9 linfonodos, 10 a 19 linfonodos e 20 linfonodos ou mais.
 - Número de linfonodos acometidos: coletado do laudo histopatológico e considerou-se o número de linfonodos comprometidos por neoplasia sendo categorizado em sem acometimento, 1 a 3 linfonodos acometidos e 4 linfonodos acometidos ou mais.
 - Descrever o acometimento de pele, mamilo e aréola: descrito na análise histopatológica da peça cirúrgica se houve resposta cutânea a terapia sistêmica.
 - Rebordarem cirúrgica: considerado a realização de procedimento cirúrgico complementar para controle local da doença ou controle de complicação cirúrgica tardia, sendo classificado como sim ou não.

- Tratamento adjuvante: verificado a frequência de tratamentos realizados na adjuvância (quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e trastuzumabe).
- Recidiva tumoral: foi coletada informação de recidiva tumoral e data do registro descrito em prontuário clínico e classificado como sim ou não.
- Metástase à distância após o tratamento: foi coletada a informação do local do primeiro sítio de metástase e data do registro, sendo categorizado em sim, não e sem relato.
- Óbito: foi coletado informação da ocorrência e data do óbito.

Variáveis de sobrevida:

- Sobrevida livre de doença (SLD): calculada a partir da data da cirurgia até evidência de recidiva ou óbito por qualquer causa. Quando ocorrer perda de seguimento, ou quando as pacientes se encontrarem vivos e sem progressão de doença, tais casos foram censurados na data correspondente a última consulta no HCIII.
- Sobrevida global (SG): calculada a partir da data do diagnóstico de câncer de mama e na ausência da data, foi considerada a data da triagem realizada na unidade hospitalar, até o óbito por qualquer causa. Quando ocorrer perda de seguimento, ou quando as pacientes se encontrarem vivos, tais casos foram censurados na data correspondente a última consulta no HCIII.

5.2.4 Análise de dados

Foi realizada análise descritiva da população do estudo, utilizando as medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão, valores mínimo e máximo) para variáveis contínuas, e determinação de distribuição de frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas. A comparação das variáveis categóricas foi realizada pelo teste de Qui-quadrado de Pearson.

Para analisar a associação entre acometimento focal e difuso de acordo com variáveis selecionadas (subtipo molecular, tipo histológico, tamanho do tumor e acometimento axilar) foi realizado análise de regressão logística univariada, considerando as variáveis com $p \leq 0,20$ para

a regressão logística múltipla construída pelo método *Stepwise Forward*. Permaneceram no modelo final àquelas variáveis com valor de $p < 0,05$.

O método de Kaplan-Meier foi empregado para o cálculo de sobrevida e o *logrank* para obter os valores de p na análise univariada. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. O modelo multivariado de Cox foi utilizado para avaliar os fatores prognósticos para recidiva ou metástase e o óbito, considerando estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$ no modelo final. O programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 30.0 foi utilizado para a realização das análises estatísticas do estudo.

5.2.5 Tamanho da amostra

Com os esquemas de tratamento sistêmico neoadjuvante, a SG em 5 anos para pacientes com estadió clínico (EC) IIIB é de 45% (Morrow *et al.*, 2016). Estimando um intervalo de confiança de 95%, margem de erro de 5% e sobrevida esperado de 45%, seria necessário a inclusão de 381 pacientes. Para esse estudo, foram incluídas o total da população elegível no período ($N = 284$).

5.2.6 Aspectos éticos

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (CEP-INCA) em 08/04/2024 sob o número de parecer 78303823.1.0000.5274 (Anexo B).

Conforme as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos descritas na Resolução do Conselho Nacional de Saúde Nº 466/12 e complementares, solicitamos a isenção da obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice B), por tratar-se de um estudo observacional retrospectivo, com a utilização de informações disponíveis em prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição. Os dados foram analisados de forma anônima e os resultados foram apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação dos participantes de pesquisa.

5.3 Etapa 2: Elaboração de um fluxograma institucional que auxilie na decisão cirúrgica das pacientes T4bN0M0 ou T4bN1M0.

Esta etapa consistiu na elaboração um fluxograma institucional com o objetivo de individualizar as decisões cirúrgicas das pacientes com tumor de mama não inflamatório com comprometimento de pele classificadas como T4bN0M0 ou T4bN1M0.

5.3.1 Confecção e avaliação em escala Likert.

A primeira versão do fluxograma foi elaborada a partir dos dados do presente estudo, complementados com as informações disponíveis na literatura. Para avaliação e concordância dos profissionais médicos mastologistas do HCIII-INCA, foi construído um questionário em formato de escala de Likert (Apêndice E) contendo, para cada pergunta, uma parte do fluxograma proposto. Este questionário foi disponibilizado online utilizando o *Google Forms*. Foram excluídos aqueles que estiveram ausentes das atividades laborais no período do estudo (Quadro 11).

Quadro 11 - Critérios de inclusão e exclusão para Médicos mastologistas HCIII-INCA.

Critérios de inclusão	Critério de Exclusão
Ter assinado o TCLE	Aqueles que estavam ausentes das atividades laborais no período do estudo
Médicos mastologistas com mais de 2 anos de experiência de trabalho no HCIII-INCA	
Ser funcionário público	

Na primeira página, foi solicitada assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice C), só após a assinatura do TCLE o participante respondeu o questionário (Apêndice E), constituído por campos fechados e abertos para que os profissionais pudessem fazer sugestões, relatar dificuldades e discordâncias relacionadas ao conteúdo, apresentação visual e linguagem utilizada na definição do fluxograma.

Nesse questionário, o profissional respondeu de acordo com o grau de concordância que melhor refletisse seu conhecimento científico e profissional.

A escala foi composta por 4 respostas de um extremo ao outro (concordo totalmente, concordo parcialmente, discordo e discordo totalmente) e a posição central refletiu um valor médio do atributo não dando margem à dupla interpretação (Monteiro, 2013).

5.3.2 Validação do conteúdo do fluxograma institucional

Para analisar a validade de conteúdo foi utilizado o Índice de Validade de Conteúdo (IVC), que mede a proporção de concordância entre os itens do questionário. Para a escala *Likert*, o número de respostas equivalentes e absolutamente equivalentes dividido pelo número total de respostas foi usado para o cálculo de IVC, considerando aceitável quando o mínimo foi 0,80 (preferencialmente maior que 0,90) (Alexandre; Coluci, 2011).

5.3.3 Painel de especialistas

Após a análise dos resultados do questionário, um grupo contendo 5 especialistas (cirurgiões mastologistas) (quadro 12) fizeram a análise crítica das discordâncias e sugestões, após a assinatura de TCLE específico (Apêndice D), adaptando o material para a sua versão final. Um roteiro estruturado foi seguido para discussão sobre os itens do material e principalmente as discordâncias encontradas no fluxograma apresentado na etapa anterior. O resultado foi grupo a modificação de dois itens. Uma nova rodada de validação foi realizada para avaliar o IVC das novas inclusões.

Quadro 12 - Critérios de inclusão e exclusão para profissionais do painel de especialistas HCIII-INCA

Critérios de inclusão	Critério de Exclusão
Ter assinado o TCLE	Aqueles que estiveram ausentes das atividades laborais no período do estudo
Profissionais mastologistas com mais de 5 anos de experiência de trabalho no HCIII-INCA	
Ser funcionário público	

6. RESULTADOS

O resultado será apresentado em formato de artigo para a Revista Brasileira de Cancerologia (RBC) contendo os resultados da etapa 1 e o produto técnico tecnológico (PTT) com os resultados da etapa 2.

6.1 Artigo “Perfil Clínico, Patológico e Prognóstico Das Pacientes Com Diagnóstico De Câncer Com Tumores de Mama Não Inflamatórios, Com Envolvimento de Pele (T4b) Em Uma Instituição De Referência.”

Perfil Clínico, Patológico e Prognóstico Das Pacientes Com Diagnóstico De Câncer Com Tumores de Mama Não Inflamatórios, Com Envolvimento de Pele (T4b) em uma instituição de referência.

Autor:

Fernanda Janaina Cunha Labre
Mastologista do Instituto Nacional do Câncer
Rio de Janeiro
fernandalabre@yahoo.com.br
ORCID ID 0009-0002-8374-3880

Coautores:

Anke Bergman
Instituto Nacional de Câncer
Rio de Janeiro
abergmann@inca.gov.br
ORCID ID 0000-0002-1972-8777

Susanne Crocamo
Instituto Nacional de Câncer
Rio de Janeiro
crocamo@inca.gov.br
ORCID ID 0000-0002-5463-5517

Suzana Sales de Aguiar
Instituto Nacional de Câncer
Rio de Janeiro
saguiar@inca.gov.br
ORCID ID 0000-0003-1963-129

Eloá Moreira-Marconi
Instituto Nacional de Câncer
Rio de Janeiro
eloamarconi@gmail.com
ORCID ID 0000-0002-9029-1328

Luiz Claudio Santos Thuler
Instituto Nacional de Câncer
Rio de Janeiro
lthuler@gmail.com
ORCID ID 0000-0003-2550-6537

Autor correspondente:

Fernanda Janaina Cunha Labre

Av. Ataulfo de Paiva, 135/1303 – Leblon – RJ

CEP 22440-032

Celular: (21) 97942-4882

fernandalabre@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar em relação a conflito de interesses

Fonte de financiamento: não houve financiamento para realização da pesquisa

Declaração De Disponibilidade De Dados: Todos os conteúdos subjacentes ao texto do artigo estão contidos no manuscrito.

Resumo

Introdução: Os tumores T4b de mama, são caracterizados pelo acometimento cutâneo, historicamente demandavam tratamento com quimioterapia neoadjuvante seguida de mastectomia radical modificada. Avanços nos tratamentos sistêmicos e técnicas cirúrgicas sugerem a possibilidade de abordagens menos agressivas para tumores com menores extensões.

Objetivo: avaliar o perfil clínico, patológico e prognóstico das pacientes com diagnóstico de câncer de mama classificadas como T4b em uma instituição pública de referência. **Método:**

Estudo de coorte retrospectiva com mulheres diagnosticadas com câncer de mama T4b atendidas em uma instituição de referência em 2012 e 2018, com dados obtidos a partir do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) e dos relatórios histopatológicos da Divisão de Patologia (DIPAT). Uma análise de dados clínico-patológicos e desfechos oncológicos foram realizados.

A análise incluiu estatística descritiva, teste qui-quadrado de Pearson, regressão logística univariada e multivariada ($p \leq 0,05$), estimativa de sobrevida por Kaplan-Meier com log-rank e

análise de fatores prognósticos por modelos de Cox. **Resultados:** Foram incluídas 284 pacientes. Predominaram mulheres acima de 50 anos, não brancas, com sobrepeso/obesidade e axila positiva. Tumores difusos representaram 76,8% dos casos. O subtipo luminal foi o mais comum. Apenas 14,4% obtiveram resposta patológica completa. A mastectomia radical modificada foi realizada em 98,6% dos casos, e 41,2% evoluíram com metástase. Tumores focais apresentaram melhor sobrevida livre de doença, embora a sobrevida global não tenha diferido significativamente. **Conclusão:** O presente estudo mostrou que a maioria das pacientes com diagnóstico de câncer de mama classificadas como T4b apresentava 50 anos ou mais,

tinham status axilar com linfonodo palpável suspeito e envolvimento cutâneo difuso do tumor. As variáveis associadas ao tipo de envolvimento cutâneo foram; tamanho do tumor e envolvimento axilar. O tempo médio de sobrevida livre de doença e de sobrevida global foi de aproximadamente 45 e 53 meses, respectivamente, apresentando diferença estatisticamente significativa entre o tipo de envolvimento cutâneo apenas para sobrevida livre de doença.

Palavras-chave: câncer de mama; estadiamento de neoplasias, sobrevida, prognósticos, mastectomia.

Abstract

Introduction: Breast T4b tumors are characterized by skin involvement and have historically required treatment with neoadjuvant chemotherapy followed by modified radical mastectomy. Advances in systemic treatments and surgical techniques suggest the possibility of less aggressive approaches for tumors with smaller extensions. **Objective:** To evaluate the clinical, pathological, and prognostic profile of patients diagnosed with breast cancer classified as T4b in a public reference institution. **Methods:** This was a retrospective cohort study including women diagnosed with T4b breast cancer treated at a reference institution in 2012 and 2018. Data were obtained from the Hospital Cancer Registry (RHC) and histopathological reports from the Division of Pathology (DIPAT). Clinical-pathological data and oncological outcomes were analyzed. The analysis included descriptive statistics, Pearson's chi-square test, univariate and multivariate logistic regression ($p \leq 0.05$), Kaplan-Meier survival estimation with log-rank test, and prognostic factor analysis using Cox models. **Results:** A total of 284 patients were included. Most were over 50 years old, non-white, overweight/obese, and had positive axilla status. Diffuse tumors accounted for 76.8% of cases. The luminal subtype was the most common. Only 14.4% achieved a complete pathological response. Modified radical mastectomy was performed in 98.6% of cases, and 41.2% developed metastases. Focal tumors showed better disease-free survival, although overall survival did not differ significantly. **Conclusion:** This study showed that most patients diagnosed with breast cancer classified as T4b were aged 50 years or older, had suspicious palpable lymph nodes in the axilla, and diffuse skin involvement by the tumor. Variables associated with the type of skin involvement were tumor size and axillary involvement. The median disease-free survival and overall survival times were approximately 45 and 53 months, respectively, with a statistically significant difference between types of skin involvement only for disease-free survival.

Keywords: breast cancer; neoplasm staging; survival; prognosis; mastectomy.

Introdução

O câncer de mama é o tipo de tumor maligno mais comum entre mulheres no mundo, desconsiderando os cânceres de pele não melanoma. No Brasil, estima-se cerca de 74 mil novos casos em 2025 ¹. A classificação TNM (Tumor, Nódulo, Metástase) é amplamente utilizada para estadiamento clínico e definição terapêutica, sendo complementada atualmente por marcadores biológicos e assinatura genética ². Os tumores classificados como T4b caracterizam-se pelo acometimento cutâneo, independentemente do tamanho tumoral ou status linfonodal, sendo considerados localmente avançados ³.

Historicamente, esses tumores foram tratados com quimioterapia neoadjuvante seguida de mastectomia radical modificada ⁴. Contudo, avanços nas terapias sistêmicas, radioterapia e técnicas de cirurgia conservadora levantaram a possibilidade de tratamentos menos agressivos em casos selecionados. Diretrizes mais recentes, como as do *Nacional Comprehensive Cancer Network* (NCCN), reconhecem a possibilidade de conservação mamária em tumores T4b com boa resposta à neoadjuvância, embora sem validação por estudos prospectivos.

Além disso, o padrão de acometimento cutâneo pode variar de focal a difuso, o que pode impactar no prognóstico e na decisão terapêutica, ainda pouco explorada na literatura ³. A abordagem axilar também vem sendo revista, com possibilidade de biópsia do linfonodo sentinela após resposta à quimioterapia, especialmente em casos sem evidência de metástase axilar ipsilateral a neoplasia de mama (N0) e metástase em um ou mais linfonodos axilares homolaterais, níveis I e II, móveis (N1)⁵.

Avanços nos tratamentos sistêmicos e técnicas cirúrgicas sugerem a possibilidade de abordagens menos agressivas para tumores com menores extensões. Diante disso, torna-se relevante conhecer o perfil clínico, patológico e prognóstico das pacientes com diagnóstico de câncer com tumores de mama não inflamatórios, com envolvimento de pele (t4b). Sendo assim, a subclassificação dos tumores T4b em “focais” e “difusos” poderia auxiliar na individualização da conduta cirúrgica, promovendo menor morbidade sem prejuízo oncológico.

Objetivo

Avaliar o perfil clínico, patológico e prognóstico das pacientes com diagnóstico de câncer de mama classificadas como T4b em uma instituição de referência.

Método

Trata-se de uma coorte retrospectiva com o objetivo de caracterizar o perfil clínico, patológico e prognóstico de pacientes com câncer de mama T4b tratadas em uma instituição pública de referência, nos anos de 2012 e 2018. Foram incluídas mulheres com diagnóstico confirmado de carcinoma invasivo de mama com estadiamento clínico T4b, N1, N2 ou N3, sem metástase à distância, que completaram o tratamento oncológico na instituição. Foram excluídos pacientes com histologias não epiteliais, homens, metástase prévia, evasão, progressão para inoperabilidade, ou dados clínicos incompletos.

A classificação em acometimento focal ou difuso foi definida conforme extensão tumoral: lesões restritas a até um quadrante da mama e da pele foram classificadas como focais; aquelas que ultrapassavam essa delimitação, como difusas. Os dados foram extraídos de prontuários eletrônicos e físicos, utilizando instrumento de coleta estruturado. Variáveis sociodemográficas, clínicas, tumorais, terapêuticas e desfechos (recidiva, metástase, óbito, sobrevida livre de doença e global) foram coletadas.

A análise estatística foi realizada com o software SPSS versão 30.0. Testes de qui-quadrado e regressão logística foram aplicados para associações. Kaplan-Meier e o teste log-rank foram utilizados nas análises de sobrevida, e o modelo de Cox para avaliação multivariada de fatores prognósticos. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e pesquisa (CAAE: 78303823.1.0000.5274).

Resultados

População de estudo

Nos períodos de janeiro de 2012 a dezembro de 2012 e de janeiro de 2018 a dezembro de 2018, foram registradas no RHC do HCIII/INCA 526 mulheres classificadas como estágio IIIB. Do total, 242 (46%) foram excluídas (Tabela 2). A análise contemplou 284 mulheres categorizadas como T4b não metastáticas que completaram o tratamento para neoplasia maligna de mama (terapia neoadjuvante e cirurgia) (Figura 7).

Figura 7 - Fluxograma de identificação dos pacientes do estudo.

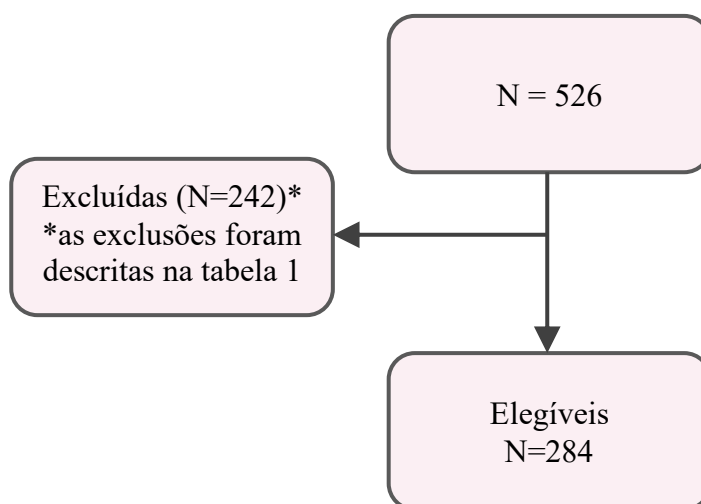


Tabela 2 - Frequência dos motivos de exclusão das participantes do estudo (n=242).

Motivo das exclusões	N=242
Filóides	01
Sarcoma	03
Homem	06
Metástase detectada antes (M1) ou durante a quimioterapia (QT)	102
Complicação clínica durante quimioterapia/ ou não fez tratamento (evasão ou sem informação ou recusa em operar) ou terminou tratamento em outra unidade).	30
Óbito antes de terminar o tratamento/ progressão local durante QT (inoperável)/ sem condições clínicas para o tratamento.	53
Estadio IIIB não T4b (T4d ou T4c)	47

Características demográficas e clínicas das mulheres incluídas no estudo.

No período do estudo, foram elegíveis 284 mulheres que foram classificadas como T4b e receberam terapia neoadjuvante e cirurgia, completando o tratamento curativo. Apenas 11 pacientes não fizeram adjuvância.

A maioria das pacientes apresentavam 50 anos ou mais quando matriculadas no INCA (60,9%). Entre 40 e 49 anos foram 62 mulheres (21,8%) e até 39 anos apenas 49 (17,3%). Em relação as outras características sociodemográficas, descritas na tabela 3, podemos citar que a maioria estava vivendo sem companheiro (58,5%), tinham 8 anos ou menos de estudo (60,2%), eram não brancas (82,4%) e se ocupavam de tarefas domésticas (classificadas como “do lar”) (78,9%).

Quanto às características clínicas, a maioria das pacientes apresentavam comorbidades (n=211) sendo 35,2% (n=100) hipertensas. Em relação ao consumo de cigarro, a maioria não tinha esse hábito (65,8%) e 53 (18,7%) relataram ex-tabagismo. O etilismo foi relatado em 48 mulheres (16,9%) (tabela 3).

O índice de massa corporal (IMC) foi utilizado para avaliar o status nutricional das mulheres do estudo. A maioria das pacientes apresentavam sobrepeso ou obesidade (n= 220) (tabela 3).

Tabela 3 - Características sociodemográficas e clínicas da população no início do estudo (n=284)

Variáveis	N	%
Idade		
Até 39 anos	49	17,3
40 a 49 anos	62	21,8
≥ 50 anos	173	60,9
Raça/cor da pele		
Branca	80	28,2
Não branca*	283	82,4
Sem informação	1	0,4
Estado civil		
Com companheiro	116	40,8
Sem companheiro	166	58,5
Sem informação	2	0,7
Escolaridade		
≤8 anos de estudo	171	60,2
> 8 anos de estudo	110	38,7
Sem informação	3	1,1
Ocupação atual		
Do lar	224	78,9
Outras atividades	58	20,3
Sem Informação	2	0,8
Consumo de álcool		
Sim	48	16,9
Não	229	80,6
Ex-etilista	7	2,5
Consumo de tabaco atual		
Sim	44	15,5
Não	187	65,8
Ex-tabagista	53	18,7
Índice de massa corpórea (IMC)		
Baixo peso ou normal	59	20,8
Sobrepeso ou obeso	220	77,5
Sem informação	5	1,8
Comorbidades		
Ausência de comorbidades	111	39,1
Somente hipertensão arterial	100	35,2
Outras comorbidades ou associadas	73	25,7
*Não branca = parda, preta, indígena ou amarela.		

Características clínicas e radiológicas dos tumores na primeira avaliação no HCIII e análise histopatológica do produto de biópsia de mama.

Na primeira avaliação no HCIII/INCA, as mulheres receberam um estadiamento baseado no exame clínico. Todas foram classificadas como T4b, mas o tamanho tumoral, a magnitude de acometimento cutâneo e a lateralidade da mama variaram entre elas. A mama direita foi a mais acometida (56,3%) e o tamanho do tumor variou significativamente entre os indivíduos. A maioria chegou com lesão palpável na mama medindo entre 5,1 e 10 cm (52,8%), 29,6% variavam entre 2 e 5 cm, 15,1% eram maiores que 10cm e 2,5% não havia relato de tamanho descrito no exame de triagem. Quando avaliado o número de quadrantes acometidos pela neoplasia, 41,5% não ultrapassavam um quadrante da mama, 28,9% acometiam até dois quadrantes e 20,8% eram detectados na totalidade da mama (todos os quatro quadrantes). Na avaliação cutânea, o edema foi a alteração mais prevalente, representando 47,5% de forma isolada, e associada a outros achados (úlceras e retração) em 98 mulheres, totalizando uma alteração presente em 82,04% da amostra. A segunda alteração mais observada foi a úlcera acometendo 17% delas de forma isolada e em 12% associada a edema. Em 34 pessoas não houve uma descrição precisa, sendo relatado apenas retração ou sem descrição alguma (tabela 3).

Em relação ao status axilar, das 284 mulheres incluídas, 211 chegaram com linfonodo palpável suspeito (74,3%). A maioria foi classificada como N1 (53,9%), seguido de 27,5% N0, 17,3% N2 e a minoria N3 (1,4%) (tabela 4).

Tabela 4 – Características clínicas dos tumores na triagem (n=284)

Variáveis	N	%
Estadiamento TNM		
T4bN0M0	78	27,5
T4bN1M0	153	53,9
T4bN2M0	49	17,3
T4bN3M0	4	1,4
Lateralidade		
Mama direita	160	56,3
Mama esquerda	124	43,7
Tamanho do tumor		
Entre 2 cm e 5 cm	84	29,6
Entre 5,1 e 10 cm	150	52,8
Maior que 10 cm	43	15,1
Não descrito	7	2,5
Quadrantes acometidos pelo tumor		
Um (1) quadrante	118	41,5
Dois (2) quadrantes	82	28,9
Três (3) quadrantes	24	8,5
Todos os 4 quadrantes	59	20,8
Sem informação	1	0,4
Dimensão do cometimento de pele		
Menor que um (1) quadrante	51	18,0
Um (1) quadrante	51	18,0
Maior que um quadrante	162	57,0
Sem informação	20	7,0
Característica do acometimento de pele		
Úlcera	17	6
Edema	135	47,5
Úlcera e edema	34	12
Retração	23	8,1
Edema e retração	64	22,5
Não descrito	11	3,9
Acometimento de axila		
Positiva	211	74,3
Negativa	73	25,7

As mulheres eram submetidas ao exame de MMG complementando, ou não, com USG. O acréscimo de RNM de mamas foi pouco utilizado. Os exames de imagem foram realizados

antes de iniciar terapia neoadjuvante sistêmica. Não foram submetidas a nenhuma avaliação de imagem 17,6% das pacientes. A MMG (unilateral ou bilateral) foi utilizada em 192 mulheres com método único (67,6%) e em 38 delas combinado com USG ou RNM. Apenas 1,4% realizaram USG de forma isolada (tabela 5).

Mamas com feridas ulceradas e/ou doloridas pelo acometimento neoplásico não eram submetidas a MMG bilaterais. Apenas as mamas contralaterais eram radiografadas para avaliar a presença de alguma neoplasia contralateral, 43% delas não fizeram imagem da tumoração. Das que conseguiram realizar os exames radiológicos, na maioria encontrou-se achados (assimetria, nódulo, calcificações, distorção arquitetural e edema de pele) combinados (42,6%). Quando descrito uma alteração somente, o nódulo foi o achado mais comum (9,5%), seguido da distorção arquitetural 1,4%, calcificações suspeitas 1,1% e assimetrias (0,4%). A alteração cutânea sem achados de imagem dentro da mama foi descrita em 1,4% das mulheres (tabela 5).

Na mama contralateral a do diagnóstico de câncer, não foram encontradas lesões suspeitas de neoplasia maligna em 67,3%. Em 18,7% das mulheres, não foram obtidas imagens contralaterais. O nódulo suspeito (categoria 4) foi encontrado em 7,7%, as calcificações em 2,5%, assimetrias 2,1%, distorções 0,4% e 1,4% descreveram linfonodopatia suspeita não ipsilateral em 1,4% dos indivíduos (tabela 5).

Tabela 5 - Características radiológicas dos tumores na triagem (n=284)

Variáveis	N	%
Exame de imagem mamária na triagem		
Mamografia	192	67,6
USG	4	1,4
MMG e USG	37	13
MMG e RNM	1	0,4
Sem imagem	50	17,6
Achados no exame de imagem		
Assimetria	1	0,4
Nódulo	27	9,5
Calcificações	3	1,1
Distorção	4	1,4
Edema de pele	4	1,4
Achados combinados	121	42,6
Sem imagem suspeita	2	0,7
Mama sem imagem	122	43,0
Achados no exame de imagem mama contralateral		
Assimetria	6	2,1
Nódulo	22	7,7
Calcificações	7	2,5
Distorção	1	0,4
Linfonodo suspeito	4	1,4
Sem imagem suspeita	191	67,3
Mama sem imagem	53	18,7
Tamanho da imagem da mama acometida pelo tumor		
Entre 0 cm e 1,9cm	16	5,6
Entre 2cm e 5 cm	112	39,4
Entre 5,1 e 10 cm	22	7,7
Maior que 10 cm	2	0,7
Não cita tamanho	9	3,2
Sem imagem	123	43,3

MMG = Mamografia; USG= Ultrassonografia; RNM= Ressonância Nuclear Magnética

O acometimento difuso foi predominante em relação ao focal, foram 76,8% (n=218) com acometimento difuso e 15,8% (n=45) com acometimento focal (tabela 6).

Na análise histopatológica houve um predomínio de carcinoma invasor tipo não especial (88,7%), coincidindo com os achados na literatura. O carcinoma lobular foi detectado em 14% dos casos. O carcinoma invasor micropapilar e o mucinoso apresentaram-se em 1,8% das mulheres cada. O carcinoma adenoide cístico, assim como o papilífero, foram detectados em 3 mulheres (1,1%) para cada tipo. Apenas um caso de carcinoma anaplásico foi descrito (0,4%) (tabela 6).

O grau histológico mais detectado foi o grau II (65,5%), seguido do grau III (26,1%) e grau I (5,6%). O índice de proliferação celular foi avaliado em 185 mulheres e na maioria dos casos foi maior ou igual a 14% (49,6%). Sem análise de Ki67 foram 34,9% e com valor menos que 14% foram 15,5% (tabela 6).

Quanto ao subtipo molecular foi encontrado um predomínio dos tumores luminais (59,9%), seguido dos triplo-negativos (17,6%), triplo positivos (11,3%) e HER-2 positivo (11,3%) (tabela 6).

Tabela 6 - Características histopatológicas dos tumores (n=284)

Variáveis	N	%
Focal x difuso		
Envolvimento focal	45	15,8
Envolvimento difuso	218	76,8
Sem informação	21	7,4
Tipo Histológico		
CI tipo não especial	252	88,7
Carcinoma lobular	14	4,9
Carcinoma microinvasor	1	0,4
Carcinoma papilífero	3	1,1
Carcinoma invasor micropapilar	5	1,8
Carcinoma mucinoso	5	1,8
Carcinoma anaplásico	1	0,4
Carcinoma adenoide cístico	3	1,1
Imuno-histoquímica – subtipo molecular		
Luminais	170	59,9
Triplo negativo	50	17,6
Triplo positivo	32	11,3
HER-2 positivo	32	11,3
Grau Histológico		
Grau I	16	5,6
Grau II	186	65,5
Grau III	74	26,1
Sem relato	8	2,8
Índice de proliferação celular (ki67)		
< 14%	44	15,5
≥ 14%	141	49,6
Sem Ki67%	99	34,9

Características dos tratamentos neoadjuvante e cirúrgico, e análise histopatológica da peça cirúrgica.

Apenas quatorze (n=14) pacientes não foram submetidos a terapia sistêmica neoadjuvante (4,9%). Dos 270 restantes, grande parte fez quimioterapia com antracíclicos e taxanos (70,8%), 18,7% fizeram antracíclicos com taxano e herceptin, e 5,6% fizeram drogas distintas (tabela 7).

Durante a neoadjuvância 13,4 % das mulheres necessitaram de internação hospitalar por efeitos do tratamento e 4,9% interromperam tratamento sistêmico (não completou os ciclos de quimioterapia) (tabela 7).

Para avaliar se houve redução tumoral com a terapia sistêmica, foram realizados exames clínicos, radiológicos e confirmação pela análise histopatológica da peça cirúrgica (tabela 7).

A reavaliação por imagem foi bastante tímida neste estudo, 243 mulheres (85,6%) não foram submetidas a nenhum método de imagem para comparar com exames da triagem. Das 26 pessoas que receberam essas análises, 24 (8,5%) realizaram MMG digital e apenas uma (1) realizou USG de mamas (0,7%).

Na avaliação clínica, a maioria apresentou boa resposta a neoadjuvância, 213 mulheres obtiveram redução parcial dos tumores (resposta parcial) (75%) e 32 respostas completas (11,3%). Das 19 restantes, 9 mulheres não obtiveram resposta (3,2%) e em 10 (3,5%) a doença aumentou (progressão de doença). Na análise histopatológica da peça cirúrgica essa tendência se reproduziu, 232 mulheres obtiveram resposta parcial (81,7%), 32 respostas completas (10,9%) e 6 não apresentaram resposta ou a doença progrediu (2,1%) (tabela 7).

Tabela 7 - Características do tratamento neoadjuvante (n=284)

Variáveis	N	%
Quimioterapia neoadjuvante		
Não fez quimioterapia neoadjuvante	14	4,9
Antraciclina + taxane	201	70,8
Antraciclina + taxane + Herceptin	53	18,7
Outros	16	5,6
Internação durante a quimioterapia neoadjuvante		
Não fez quimioterapia	14	4,9
Sim	38	13,4
Não	232	81,7
Interrompeu a quimioterapia neoadjuvante		
Não fez quimioterapia	14	4,9
Sim	14	4,9
Não	256	90,1
Resposta clínica ao tratamento neoadjuvante		
Completa	32	11,3
Parcial	213	75
Doença estável	9	3,2
Progressão de doença	10	3,5
Não fez quimioterapia	14	4,9
Sem dados para avaliar	6	2,1
Resposta patológica ao tratamento neoadjuvante		
Sem resposta ou aumentou	6	2,1
Parcial	232	81,7
Completa	31	10,9
Não fez quimioterapia	14	4,9
Sem dados para avaliar	1	0,4
Imagem mamaria pós quimioterapia neoadjuvante		
Sem quimioterapia neoadjuvante	14	4,9
MMG	24	8,5
USG	2	0,7
MMG e RNM	1	0,4
Sem imagem	243	85,6
MMG = Mamografia; USG= Ultrassonografia; RNM= Ressonância Nuclear Magnética		

O tratamento cirúrgico predominante foi a mastectomia (n = 280) com esvaziamento axial (n=281). Apenas 1,4% (n=4) foram submetidas a ressecção segmentar de mama e 1,1%

(n=3) a biopsia de linfonodo sentinela. A reabordagem cirúrgica foi infrequente (3,9%) e na maioria dos casos para conter complicações do ato cirúrgico (tabela 8).

Quando avaliado detalhes da resposta patológica a quimioterapia, através da análise do laudo histopatológica da peça cirúrgica, foi possível observar uma RPC (sem evidências do tumor) em 14,4% das mulheres (n=41). Entre as que evidenciaram lesão no produto cirúrgico, 24,3 % apresentaram tumor até 1,9cm, 41,5% com tamanho entre 2 e 5cm, 16,2% entre 5,1 e 10cm, e 3,5% foi encontrado tumor com mais de 10cm. Na amostragem linfonodal axilar, 58,5% (n=166) retiraram de 10 a 19 linfonodos, 22,5% contabilizaram 20 linfonos ou mais, 14,8% de 5 a 9 gânglios e até 5 apenas 4,2%. Quando esses linfonodos foram avaliados quanto ao acometimento tumoral, 42,6% (n=121) não evidenciaram doença residual (resposta patológica axilar completa), 31,7% com mais de 4 gânglios positivos e 25,7% com evidência da neoplasia maligna em 1 a 3 linfonodos (tabela 8).

Tabela 8 – Características da cirurgia oncológica e da análise histopatológica da peça cirúrgica (n=284)

Variáveis	N	%
Cirurgia mamária		
Mastectomia	280	98,6
Ressecção segmentar	4	1,4
Cirurgia axilar		
Biópsia de linfonodo sentinela (BLS)	3	1,1
Esvaziamento axilar (EA)	281	98,9
Tamanho do tumor (laudo histopatológico)		
Resposta patológica completa	41	14,4
Entre 0,1cm e 1,9cm	69	24,3
Entre 2cm e 5cm	118	41,5
entre 5,1cm e 10,0cm	46	16,2
Maior 10cm	10	3,5
Acometimento de pele (laudo histopatológico)		
Somente pele	43	15,1
Mamilo e aréola	39	13,7
Não acomete pele, aréola e mamilo	152	53,5
Acomete pele, mamilo e aréola	49	17,3
Paget mamilo	1	0,4
Número de linfonodos retirados (laudo histopatológico)		
Até 5 linfonodos	12	4,2
De 5 a 9 linfonodos	42	14,8
De 10 a 19 linfonodos	166	58,5
De 20 linfonodos ou mais	64	22,5
Número de linfonodos acometidos (laudo histopatológico)		
Sem acometimento de linfonodos (0)	121	42,6
De 1 a 3 linfonodos	73	25,7
≥ 4 linfonodos	90	31,7
Reabordagem cirúrgica		
Sim	11	3,9
Não	272	95,8
Sem relato	1	0,4

Terapia adjuvante e seguimento pós-tratamento.

A maioria das mulheres fizeram o tratamento adjuvante, apenas 10 não realizaram essa terapêutica.

Na população que recebeu tratamento pós cirurgia, a combinação de duas intervenções foi o achado mais comum, 52,8% receberam radioterapia e hormonioterapia. A radioterapia isolada foi descrita em 13,7%, enquanto a combinação tripla (radioterapia, hormonioterapia e Herceptin) foi detectada em 13% das mulheres. Outras terapias menos frequentes estão descritas na tabela 9.

Tabela 9 – Características do tratamento adjuvante (n=284)

Variáveis	N	%
Terapia adjuvante		
Não fez adjuvância	11	3,9
Hormonioterapia	15	5,3
Radioterapia	39	13,7
Quimioterapia	2	0,7
Hormonioterapia e radioterapia	150	52,8
Radioterapia e Herceptin	19	6,7
Hormonioterapia, radioterapia e Herceptin (trastuzumabe)	37	13
Hormonioterapia, radioterapia, zoladex e goserelina	1	0,4
Quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia	7	2,5
Quimioterapia e radioterapia	2	0,7

No seguimento dos indivíduos, foram avaliadas as variáveis recidivas tumoral em 60 meses, metástase ou óbito em 60 meses, e descrito o primeiro sítio de metástase identificado. A recidiva tumoral foi infrequente, e acometeu 23 mulheres (8,1%). Não foi relatado em 3,2% e 88,7% não houve recidiva local. Entretanto quando avaliado metástase pós-tratamento isoladamente, 41,2% das mulheres apresentaram lesão metastática, cujo sítio principal de acometimento foi o ósseo (17,3%). A tabela 10 mostra os principais sítios de metástase com sua frequência e análise de porcentagem. O óbito em 60 meses foi o desfecho em 87 mulheres (30,6%) (tabela 10).

Tabela 10 – Características do seguimento após terapia adjuvante (N=284)

Variáveis	N	%
Recidiva tumoral		
Sim	23	8,1
Não	252	88,7
Sem relato	9	3,2
Metástase após tratamento		
Sim	117	41,2
Não	156	54,9
Sem relato	11	3,9
Primeiro sítio de metástase		
Sem metástase	157	55,3
Óssea	49	17,3
Sistema nervoso central	18	6,3
Pulmão	24	8,5
Fígado	13	4,6
Outros	13	4,6
Sem relato	10	3,5
Óbito em 60 meses		
Sim	87	30,6
Não	197	69,4
Recidiva ou metástase em 60 meses		
Sim	109	38,4
Não	168	59,2
Sem informação	7	2,5

Análise de associação entre acometimento focal e difuso de acordo com subtipos moleculares, tamanho tumoral e status axilar.

Para avaliar os fatores associados ao acometimento focal e difuso, foram selecionadas as variáveis subtipos moleculares, tamanho dos tumores, tipo histopatológico e acometimento axilar (tabela 11).

No modelo ajustado, as mulheres com tumores mamários maiores que 5 cm apresentaram 16,02 vezes maior chance de ter acometimento difuso em comparação as lesões menores (OR16,02, IC 55%: 6,81-37,68, $p < 0,001$).

Quando avaliado o status axilar, observou-se que em axilar positivas (N1, N2 ou N3) um risco de acometimento difuso foi 2,51 maior que nas pacientes N0 (OR2,51, IC 95%:1,14-5,56;p=0,023).

Quando avaliado o subtipo molecular histológico, houve maior frequência de acometimento cutâneo focal entre os luminais (75,6%). Nos triplos negativos e HER-2 positivos o acometimento de pele difuso apresentou maior frequência. Entretanto não foi observado diferença significativamente estatística entre os subtipos moleculares e o tipo de acometimento (tabela 11).

Tabela 11 – Fatores associados ao focal e difuso (N=284)

Variáveis	Acometimento		Análise bruta	Análise ajustada		
	Difuso N (%) 218 (82,9)	Focal N (%) 45 (17,1)	OR (IC95%)	Valor de p	OR (IC95%)	Valor de p
Luminais	149 (68,3)	34 (75,6)	Referência			
Triplo negativo	41 (18,8)	8 (17,8)	1,17 (0,50 a 2,72)	0,716	----	
HER-2 positivo	28 (12,8)	3 (6,7)	2,13 (0,61 a 7,42)	0,235	----	
Tamanho do tumor						
Entre 2 cm e 5 cm	40 (18,8)	36 (81,8)	Referência		Referência	
Acima de 5,1 cm	173 (81,2)	8 (18,2)	19,46 (8,41 a 45,07)	<0,001	16,02 (6,81 a 37,68)	<0,001
Tipo histológico						
Outros	22 (10,1)	8 (17,8)	Referência			
CI tipo não especial	196 (89,9)	37 (82,2)	1,93 (0,80 a 4,65)	0,145	----	
Acometimento de axila						
Negativa	42 (19,3)	24 (53,3)	Referência		Referência	
Positiva	176 (80,7)	21 (46,7)	4,79 (2,44 a 9,41)	<0,001	2,52 (1,14 a 5,56)	0,023

CI = carcinoma invasor; OR= Odds ratio; IC= intervalo de confiança

Análise de resposta patológica pós neoadjuvância de acordo com tamanho tumoral e magnitude de acometimento cutâneo.

A resposta patológica ao tratamento neoadjuvante ocorreu de forma parcial (redução tumoral) em 232 mulheres (81,7%) e de forma completa em 31 delas (10,9%). No estudo, o acometimento de pele não foi detectado em 152 pessoas. Demonstrando uma resolução de 53,5% do acometimento cutâneo com a terapia sistêmica.

A resposta patológica parcial foi obtida por 95% dos casos que o acometimento de pele ainda era detectado na análise histopatológica, e em 79,2% dos casos que o acometimento de pele não era descrito ($p < 0,001$).

Tabela 12 – Resposta patológica pós quimioterapia neoadjuvante de acordo com o tamanho do tumor e com o envolvimento cutâneo (n=269).

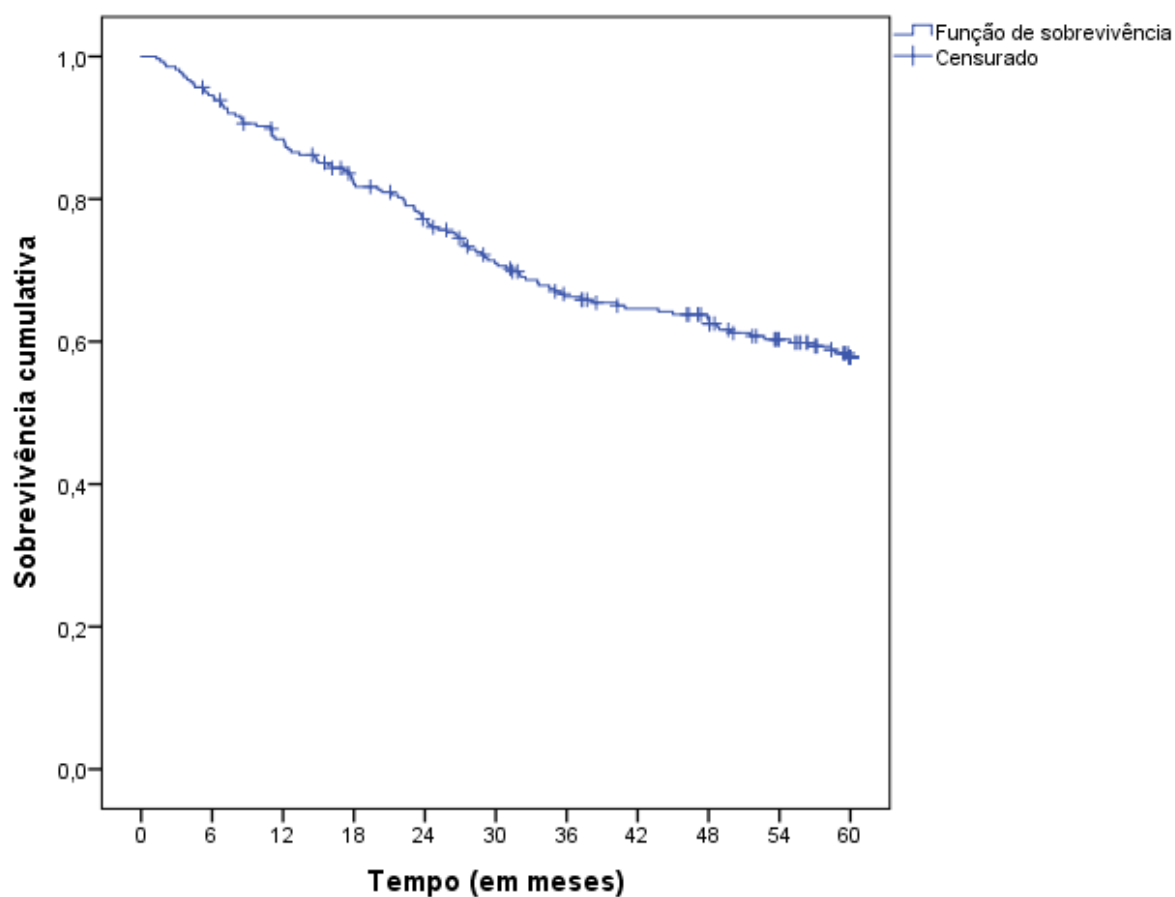
Variáveis	Resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante			Valor de p
	Sem resposta ou aumento N (%) 6 (2,2)	Resposta parcial N (%) 232 (86,3)	Resposta completa N (%) 31 (11,5)	
Dimensão do acometimento de pele				
Menor que um (1) quadrante	1 (2,3)	38 (88,4)	4 (9,3)	0,883
Um (1) quadrante	5 (2,2)	194 (85,8)	27 (11,9)	
Quadrantes acometidos pelo tumor				
Um (1) quadrante	3 (2,7)	99 (90,0)	8 (7,3)	0,175
Dois (2) quadrantes ou mais	3 (1,9)	132 (83,5)	23 (14,6)	
Acometimento de pele (laudo histopatológico)				
Sim	6 (5,0)	114 (95,0)	0 (0,0)	<0,001
Não	0 (0,0)	118 (79,2)	31 (20,8)	

Sobrevida livre de doença e fatores prognósticos para recidiva e metástase em pacientes com neoplasia de mama T4b.

As mulheres foram acompanhadas por uma mediana de tempo de 30 meses. Nesse período 8,1 % apresentaram recidiva local, 3,2% não descrito desfecho de recidiva em prontuário e 41,2% (n=117) evoluíram com metástase pós-tratamento. Os primeiros sítios

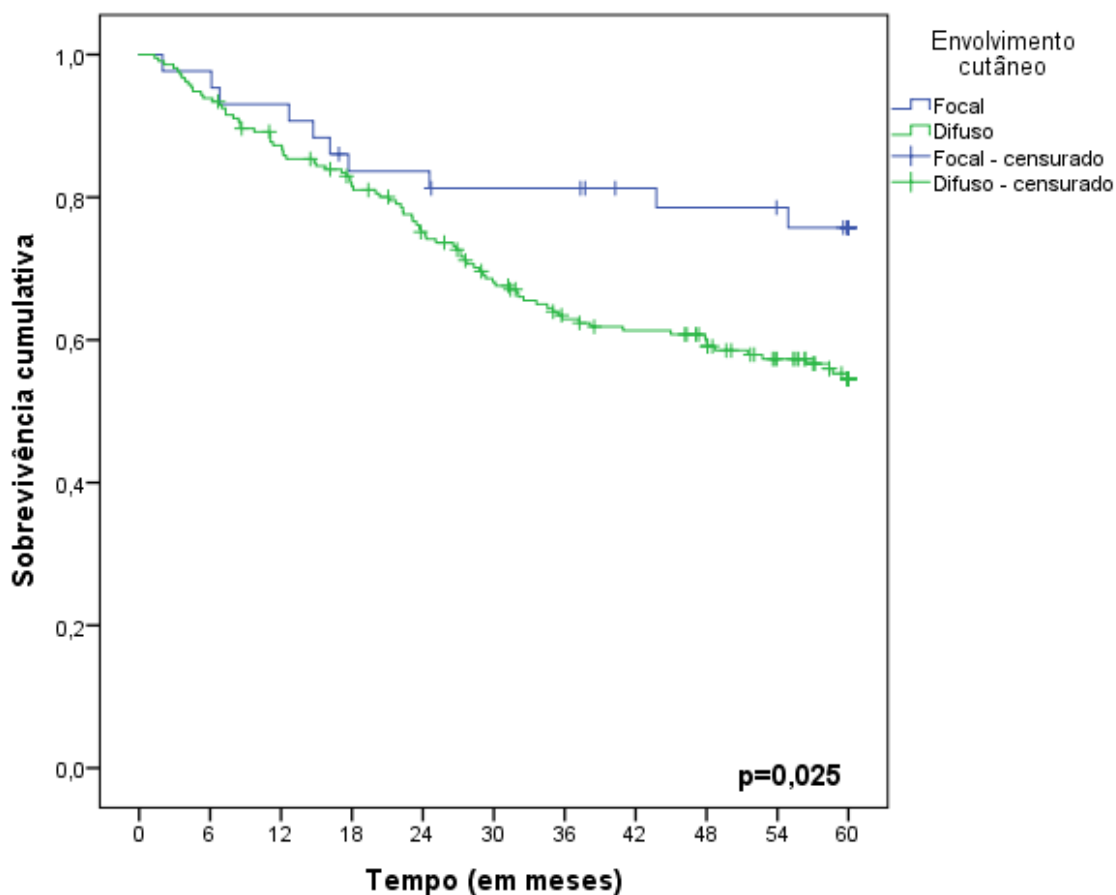
metastáticos descritos foram osso (17,3%), Sistema Nervoso Central (6,3%), pulmão (8,5%) e fígado (4,6%). O tempo médio de SLD foi de 44,86 meses (IC95% 42,4 – 47,33) (Figura 8).

Figura 8 - Sobrevida livre de doença.



Ao realizar a análise de SLD de acordo com envolvimento cutâneo, observou-se que as mulheres com acometimento focal obtiveram maior tempo de sobrevida, sendo em média 50,54 meses (IC 95% 44,95 – 56,14). Nas pacientes com envolvimento difuso, a média de sobrevida foi de 43,64 (IC 95% 40,78 – 46,50) (Figura 9).

Figura 9 - Sobrevida livre de doença de acordo com o envolvimento cutâneo



Na análise bruta de avaliação de risco de recidiva ou metástase, as mulheres com acometimento difuso tiveram um risco 2,08 vezes maior em relação as com envolvimento focal (HR 2,08 IC 95% 1,08 – 4,00; $p = 0,028$) (tabela 13).

A recidiva ou metástase foi mais expressiva nas mulheres com 50 anos ou mais, axilas classificadas como N1, tumores com dimensões entre 5,1 e 10cm, nos indivíduos que não apresentaram RPC completa e que apresentaram 4 ou mais linfonodos acometidos na análise histopatológica. Na análise estática, o acometimento linfonodal, o envolvimento cutâneo, idade, TNM e tamanho do tumor apresentaram $p<0,05$.

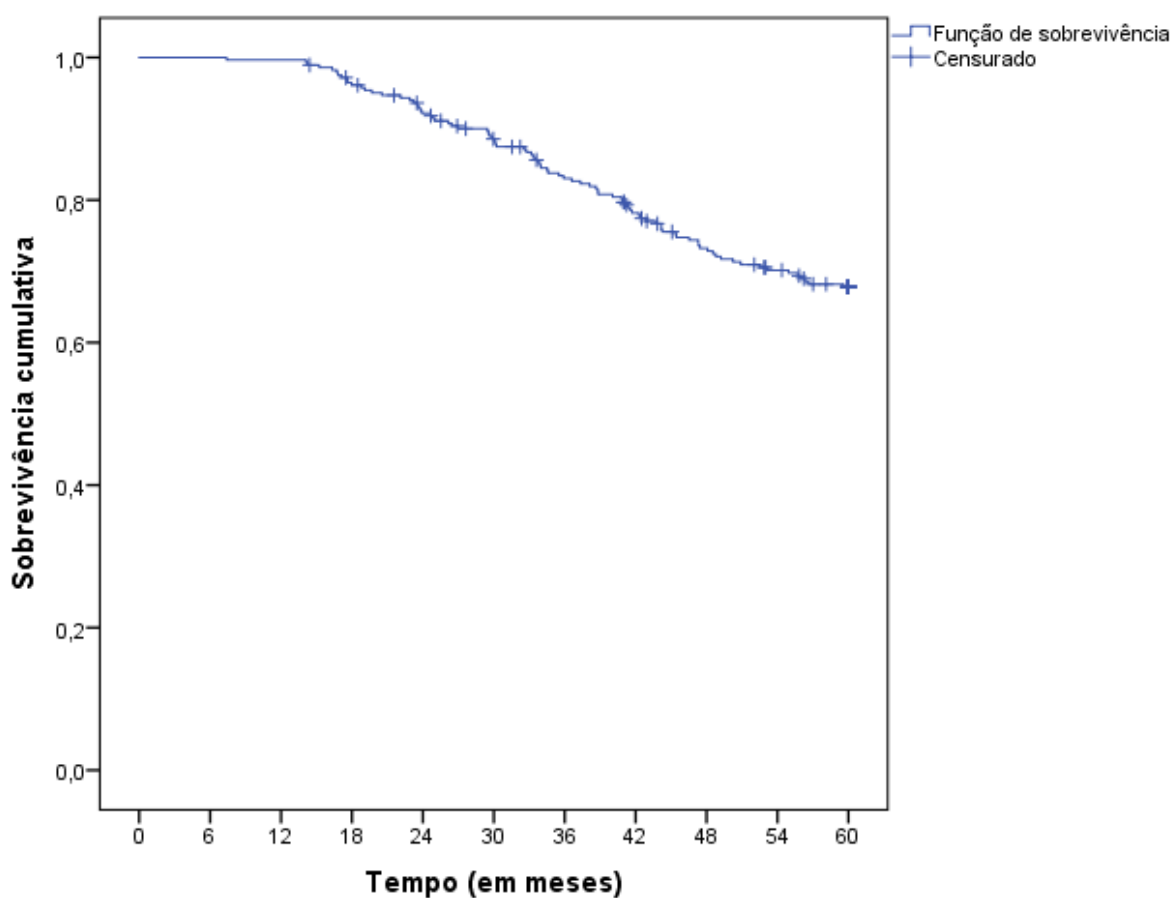
Tabela 13 - Fatores prognósticos para recidiva e metástase em pacientes com neoplasia de mama T4b (n=277)

Variáveis	Recidiva ou metástase		HR (IC95%)	p
	SIM	NÃO		
	N (%) 109 (39,4)	N (%) 168 (60,6)		
Envolvimento cutâneo				
Focal	10 (10,0)	33 (21,2)	Referência	0,028
Difuso	90 (90,0)	123 (78,8)	2,08 (1,08 a 4,00)	
Idade				
≥ 50 anos	55 (50,5)	113 (67,3)	Referência	0,022
<50 anos	54 (49,5)	55 (32,7)	1,55 (1,07 a 2,26)	
TNM				
T4bN0M0	19 (17,4)	58 (34,5)	Referência	0,022
T4bN1M0	62 (56,9)	86 (51,2)	1,82 (1,09 a 3,05)	
T4bN2M0 e T4bN3M0	28 (25,7)	24 (14,3)	2,49 (1,39 a 4,45)	0,002
Tamanho acometimento de pele				
< 1quadrante	11 (10,1)	38 (22,6)	Referência	0,013
1 quadrante ou mais	98 (89,9)	130 (77,4)	2,21 (1,19 a 4,13)	
Quadrante do tumor				
1 quadrante	35 (23,4)	79 (47,0)	Referência	0,005
2 quadrantes ou mais	73 (67,6)	89 (53,0)	1,78 (1,19 a 2,66)	
Tamanho do tumor				
entre 2cm e 5cm	19 (17,8)	63 (38,7)	Referência	0,001
entre 5,1cm e 10,0cm	68 (63,6)	78 (47,9)	2,42 (1,46 a 4,03)	
maior 10cm	20 (18,7)	22 (13,5)	2,72 (1,45 a 5,11)	0,002
Quimioterapia neoadjuvante				
Não	7 (6,4)	20 (11,9)	Referência	0,280
Sim	102 (93,6)	148 (88,1)	1,53 (0,71 a 3,28)	
Tipo histológico				
Outros	10 (9,2)	22 (13,1)	Referência	0,324
CI tipo não especial	99 (90,8)	146 (86,9)	1,39 (0,72 a 2,66)	
Subtipo molecular				
Luminais	77 (70,6)	120 (71,4)	Referência	0,401
Triplo negativo	20 (18,3)	29 (17,3)	1,24 (0,76 a 2,02)	
HER2+	12 (11,0)	19 (11,3)	1,19 (0,65 a 1,18)	0,585
Resposta patológica ao tratamento neo				
Completa	6 (5,7)	25 (15,8)	Referência	0,032
Parcial	96 (91,4)	130 (82,3)	2,47 (1,08 a 5,63)	
Sem resposta ou aumentou	3 (2,9)	3 (1,9)	3,12 (0,78 a 12,48)	0,107
Acometimento linfonodal				
0 linfonodos	24 (22,0)	94 (56,0)	Referência	0,002
1 a 3 linfonodos	30 (27,5)	40 (23,8)	2,37 (1,39 a 4,06)	
≥4 linfonodos	55 (50,5)	34 (20,2)	3,87 (2,39 a 6,26)	<0,001

Sobrevida global e fatores prognósticos para óbito em pacientes com neoplasia de mama T4b.

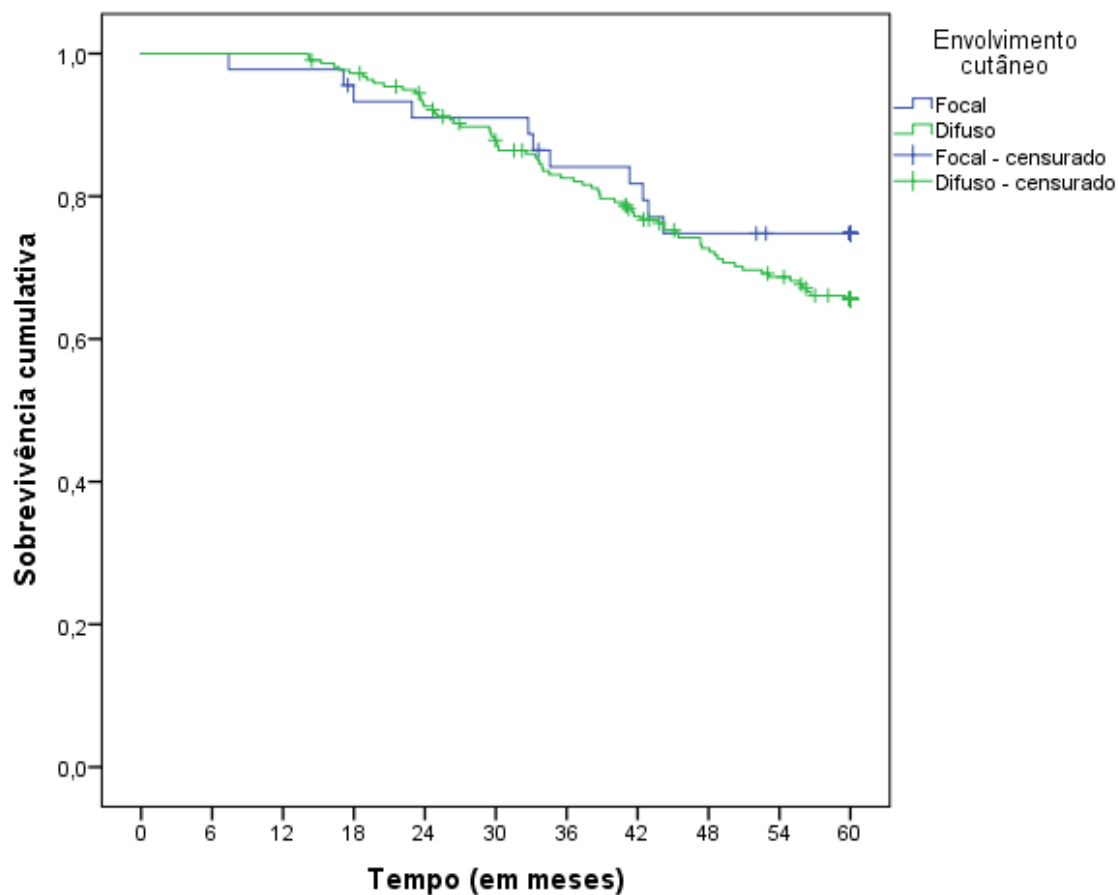
O óbito ocorreu em 87 mulheres (30,6%) diagnosticadas como T4b que terminaram o tratamento. O tempo médio de SG foi de 51,99 meses (IC95% 5,39-53,59) (Figura 10).

Figura 10 - Sobrevida global



Na análise comparativa de SG de acordo com acometimento cutâneo, os com envolvimento cutâneo focal apresentaram sobrevida média de 52,64 meses (IC 95% 48,51-56,77) e os difusos a média foi de 51,75 (IC95% 49,54-53,56). Entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,318$) (Figura 11)

Figura 11 - Sobrevida global de acordo com o envolvimento cutâneo



A análise de fatores prognósticos para óbito em pacientes com neoplasia maligna de mama T4b foi muito semelhante à de risco de metástase e recidiva. O óbito como desfecho foi mais expressivo em mulheres com 50 anos ou mais, axilas classificadas como N1, tumores com dimensões entre 5,1 e 10cm, nos indivíduos que não apresentaram RPC e que apresentaram 4 ou mais linfonodos acometidos na análise histopatológica (tabela 14).

Tabela 14 – Fatores prognósticos para o óbito em pacientes com neoplasia de mama T4b (N=284)

Variáveis	Óbito		HR (IC95%)	p
	SIM	NÃO		
	N (%) 87 (30,6)	N (%) 197 (69,4)		
Envolvimento cutâneo				
Focal	11 (13,4)	34 (18,8)	Referência	0,320
Difuso	71 (86,6)	147 (81,2)	1,38 (0,73 a 2,61)	
Idade				
≥ 50 anos	50 (57,5)	123 (62,4)	Referência	0,552
<50 anos	37 (42,5)	74 (37,6)	1,14 (0,74 a 1,74)	
TNM				
T4bN0M0	19 (21,8)	59 (29,9)	Referência	0,178
T4bN1M0	51 (58,6)	102 (51,8)	1,44 (0,85 a 2,43)	
T4bN2M0 e T4bN3M0	17 (19,5)	36 (18,3)	1,37 (0,71 a 2,64)	
Tamanho acometimento de pele				
< 1quadrante	13 (14,9)	38 (19,3)	Referência	0,371
1 quadrante ou mais	74 (85,1)	159 (80,7)	1,31 (0,73 a 2,36)	
Quadrante do tumor				
1 quadrante	31 (35,6)	87 (44,4)	Referência	0,106
2 quadrantes ou mais	56 (64,4)	109 (55,6)	1,44 (0,93 a 2,23)	
Tamanho do tumor				
entre 2cm e 5cm	20 (23,3)	64 (33,5)	Referência	0,102
entre 5,1cm e 10,0cm	50 (58,1)	100 (52,4)	1,54 (0,92 a 2,59)	
maior 10cm	16 (18,6)	27 (14,1)	2,06 (1,07 a 3,97)	
Quimioterapia neoadjuvante				
Não	10 (11,5)	20 (10,2)	Referência	0,501
Sim	77 (88,5)	177 (89,8)	0,80 (0,41 a 1,54)	
Tipo histológico				
Outros	8 (9,2)	24 (12,2)	Referência	0,397
CI tipo não especial	79 (90,8)	173 (87,8)	1,37 (0,66 a 2,83)	
Subtipo molecular				
Luminais	53 (60,9)	149 (75,6)	Referência	0,008
Triplo negativo	21 (24,1)	29 (14,7)	1,99 (1,20 a 3,30)	
Her2+	13 (14,9)	19 (9,6)	1,82 (0,99 a 3,34)	
Resposta patológica ao tratamento neo				
Completa	5 (6,3)	26 (13,7)	Referência	0,299
Parcial	72 (91,1)	160 (84,2)	2,07 (0,84 a 5,13)	
Sem resposta ou aumentou	2 (2,5)	4 (2,1)	2,39 (0,46 a 12,29)	
Acometimento linfonodal				
0 linfonodos	23 (26,4)	98 (49,7)	Referência	0,003
1 a 3 linfonodos	29 (33,3)	44 (22,3)	2,32 (1,34 a 4,00)	
≥4 linfonodos	35 (40,2)	55 (27,9)	2,24 (1,32 a 3,79)	

Discussão

Este estudo propôs descrever o perfil clínico, patológico e prognóstico das pacientes com diagnóstico de câncer com tumores de mama não inflamatórios, com envolvimento de pele (T4b) a partir da análise retrospectiva de casos atendidos em 2012 e 2018 em centro de referência nacional. A proposta de subdivisão dos tumores T4b em focais e difusos teve o intuito de identificar diferenças clínicas e prognósticas relevantes, reforçando a importância da abordagem individualizada nesses casos.

As lesões maiores que 5 cm e o acometimento axilar positivo estiveram significativamente associados ao padrão difuso, enquanto tumores menores e axila negativa foram mais comuns nos focais. Embora os subtipos moleculares não tenham apresentado associação estatística com a extensão do acometimento dérmico, os tumores luminais predominaram em ambos os grupos, especialmente nos focais. Esses achados são coerentes com a literatura, que descreve comportamento mais agressivo dos subtipos HER-2 e triplo negativo⁶.

A resposta à quimioterapia neoadjuvante foi, em sua maioria, parcial, com resolução do acometimento dérmico em mais da metade das pacientes. A taxa de resposta patológica completa foi de 10,9%, valor semelhante ao descrito em estudos prévios⁷. Notavelmente, mesmo nos casos com resposta patológica completa, a mastectomia radical foi a abordagem cirúrgica predominante, evidenciando oportunidade de revisão das condutas cirúrgicas frente aos avanços no tratamento sistêmico.

A sobrevida livre de doença foi superior nas pacientes com acometimento focal (50,5 meses vs. 43,6 meses), com menor risco de recidiva ou metástase. A sobrevida global, no entanto, não diferiu significativamente entre os grupos. O principal fator prognóstico negativo foi o comprometimento de quatro ou mais linfonodos axilares.

Do ponto de vista sociodemográfico, a amostra evidenciou desigualdades relevantes: predomínio de mulheres com baixa escolaridade, cor da pele não branca e excesso de peso. Esses fatores estão associados ao diagnóstico em estádios mais avançados e ao menor acesso a serviços de rastreamento e tratamento oportuno⁸. Ademais, observou-se aumento no intervalo entre diagnóstico e início do tratamento em 2018, o que pode ter impactado negativamente os desfechos clínicos.

A linfadenectomia axilar foi amplamente empregada, mesmo em pacientes com possível conversão axilar após tratamento sistêmico. Apesar das evidências sobre a segurança da biópsia de linfonodo sentinela (BLS) em casos selecionados pós-neoadjuvância^{9,10}, sua adoção foi rara na amostra, indicando espaço para avanços na prática clínica.

A diferenciação entre tumores T4b focais e difusos pode auxiliar na individualização terapêutica, contribuindo para decisões cirúrgicas mais adequadas, com potencial benefício oncológico, funcional e psicossocial às pacientes¹¹. Os achados deste estudo apontam para a viabilidade de se considerar condutas cirúrgicas menos radicais em tumores T4b focais, respeitando a segurança oncológica, especialmente frente à boa resposta cutânea e mamária à terapia sistêmica.

A investigação realizada neste trabalho pode contribuir para reduzir o número de cirurgias radicais, minimizando suas alterações físicas e psicológicas das mulheres com câncer de mama, além de reduzir a fila de espera para reconstrução mamaria e seus impactos financeiros; reforçando a importância de individualizar as condutas nesse subgrupo de tumores. Além disso, oferece subsídios para futuras investigações na área, com estudos prospectivos e randomizados exclusivos para essa população.

Apesar das contribuições relevantes, o delineamento observacional retrospectivo pode gerar possíveis vieses de classificação, a ausência de dados clínicos padronizados (como avaliação axilar e mamária pós-tratamento) e a baixa frequência de cirurgias conservadoras configuram limitações importantes do estudo.

Conclusão

O presente estudo mostrou que a maioria das pacientes com diagnóstico de câncer de mama classificadas como T4b apresentava 50 anos ou mais quando matriculadas no INCA, a principal comorbidade foi hipertensão arterial, estavam com sobrepeso ou obesas, tinham status axilar com linfonodo palpável suspeito e acometimento difuso do tumor. Os fatores associados a ter envolvimento cutâneo difuso foram o tamanho do tumor acima de 5,1cm e ter acometimento axilar.

O tempo médio de sobrevida livre de doença e de sobrevida global foi de aproximadamente 45 e 53 meses, respectivamente. Pacientes com envolvimento cutâneo focal apresentaram melhor sobrevida livre de doença comparado ao difuso. Entretanto, não foi encontrada diferença para sobrevida global.

Referências bibliográficas

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A situação do câncer de mama no Brasil: Síntese de dados dos sistemas de informação**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. ISBN 978-85-7318-377-1. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/situacao-do-cancer-de-mama-no-brasil-sintese-de-dados-dos-sistemas-de-informacao>. Acesso em: 25 nov. 2023.
2. EDGE, S. B.; HORTOBAGYI, G. N.; GIULIANO, A. E. New and important changes in breast cancer TNM: incorporation of biologic factors into staging. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 19, n. 4, p. 309-318, 2019. DOI: 10.1080/14737140.2019.1582335. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/14737140.2019.1582335>. Acesso em: 2 jun. 2025.
3. SILVERMAN, D. et al. Skin involvement and breast cancer: are T4b lesions of all sizes created equal? **Journal of the American College of Surgeons**, v. 219, n. 3, p. 534-544, 20 Apr. 2014. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.04.003. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4143438/>. Acesso em: 31 jul. 2025.
4. MURPHY, B. L. et al. Contemporary operative management of T4 breast cancer. **Surgery**, v. 160, n. 4, p. 1059-1069, 9 aug. 2016. DOI: 10.1016/j.surg.2016.06.030. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039-6060\(16\)30305-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039-6060(16)30305-1). Acesso em: 06 jul.2023.
5. NOGUCHI, M. et al. Axillary surgery for breast cancer: past, present, and future. **Breast Cancer**, v. 28, n. 1, p. 9-15, jan. 2021. DOI: 10.1007/s12282-020-01120-0. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12282-020-01120-0>. Acesso em: 06 jul. 2023.
6. MAKKI, J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. **Clinical Medicine Insights: Pathology**, v. 8, p. 23-31, nov. 2015. DOI: 10.4137/CPath.S3156. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.4137/CPath.S31563>. Acesso em: 5 jul. 2025.
7. ALAMOUDI, M. Factors affecting pathological complete response in locally advanced breast cancer cases receiving neoadjuvant therapy: a comprehensive literature review. **European Journal of Breast Health**, v. 20, n. 1, p. 8-14, jan. 2024. DOI: 10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-11-2. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10765459/>. Acesso em: 5 jul. 2025.
8. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Cancer Today**. 2025. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today/en/about#about-cancer-today>. Acesso em: 14 jul. 2025.
9. KUEHN, T. 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**, v. 14, n. 7, p. 609-618, jun. 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045\(13\)70166-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045(13)70166-9). Acesso em: 21. jul. 2024.

10. BOILEAU, J. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 3, p. 258-264, 20 jan. 2015. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.7827. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.55.7827>. Acesso em: 23 jun. 2023.
11. KHAN F. Oophorectomy in Premenopausal Patients with Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: New Insights into Long-Term Effects. **Current Oncology**. v. 30, n. 2, p. 1794-1804, 2023. DOI: 10.3390/curroncol30020139. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1718-7729/30/2/139>. Acesso em: 14 jul. 2025.

6.2 Produto técnico-tecnológico

O protocolo foi estruturado em duas seções principais: uma voltada para o manejo cirúrgico da mama e outra para a abordagem da região axilar.

Em relação a cirurgia mamária, as etapas são:

- 1- Primeiro identificar os pacientes classificados como T4bN0M0 ou T4bN1M0.
- 2- Identificar os casos de tumores focais.
- 3- Marcar com nanquim a pele da mulher acometida pelo tumor.
- 4- Submeter essa paciente a ressonância magnética de mamas.
- 5- Se exame de imagem é concordante com exame físico, a lesão da mama é marcada com clipe metálico e a paciente segue para realização de quimioterapia neoadjuvante. Caso haja discrepância entre exame físico e imagem, em relação ao acometimento de pele ou tumor do tumor no parênquima mamário, a conduta será individualizada.
- 6- Após quimioterapia a paciente é reavaliada com exame físico.
- 7- Se as lesões de pele e/ou mama aumentarem será realizado mastectomia. Caso não altere tamanho, a individualização de conduta ocorrerá. E, se houver redução proceder cirurgia conservadora contemplando pele marcada e tumor mamário, utilizando técnica de oncoplastica.

Quando avaliado a região axilar, as etapas foram:

- 1- Identificado os pacientes classificados como T4bN0M0 ou T4bN1M0.
- 2- Encaminhar para quimioterapia neoadjuvante
- 3- Avaliação clínica pós quimioterapia. Se permaneceu N1 ou se tornou N2 ou N3, deve-se proceder o esvaziamento axilar. No caso de permanecer ou se tornar N0, confirmar com ultrassonografia axilar no INCA esse status N0.
- 4- Após confirmação clínica e de exame de imagem que a axila é negativa, deve-se realizar a BLS com dupla marcação (usando tecnécio e azul patente).
- 5- O produto do BLS deve ser submetido a análise pelo patologista no intraoperatório com exame de congelação. Se confirmado N0 não há condutas cirúrgicas adicionais. Caso seja inconclusivo ou positivo, o esvaziamento axilar deve ser realizado.

O fluxograma foi disponibilizado online utilizando o *Google Forms*, através de um questionário construído em formato de escala de Likert. Os onze (11) médicos mastologistas

do HCIII/INCA receberam o questionário e seis deles participaram. No fluxograma original (figura 7 e figura 8), duas questões foram polemicas. O conteúdo das respostas foi analisado pelo cálculo do IVC, e esses dois tópicos apresentaram $IVC < 80$. A tabela 15 demonstra o cálculo do IVC de cada umas das 9 questões apresentadas.

Figura 12 - Fluxograma sugerido inicialmente para condutas cirúrgicas na mama dos pacientes classificados como T4bN0M0 ou T4bN1M0.

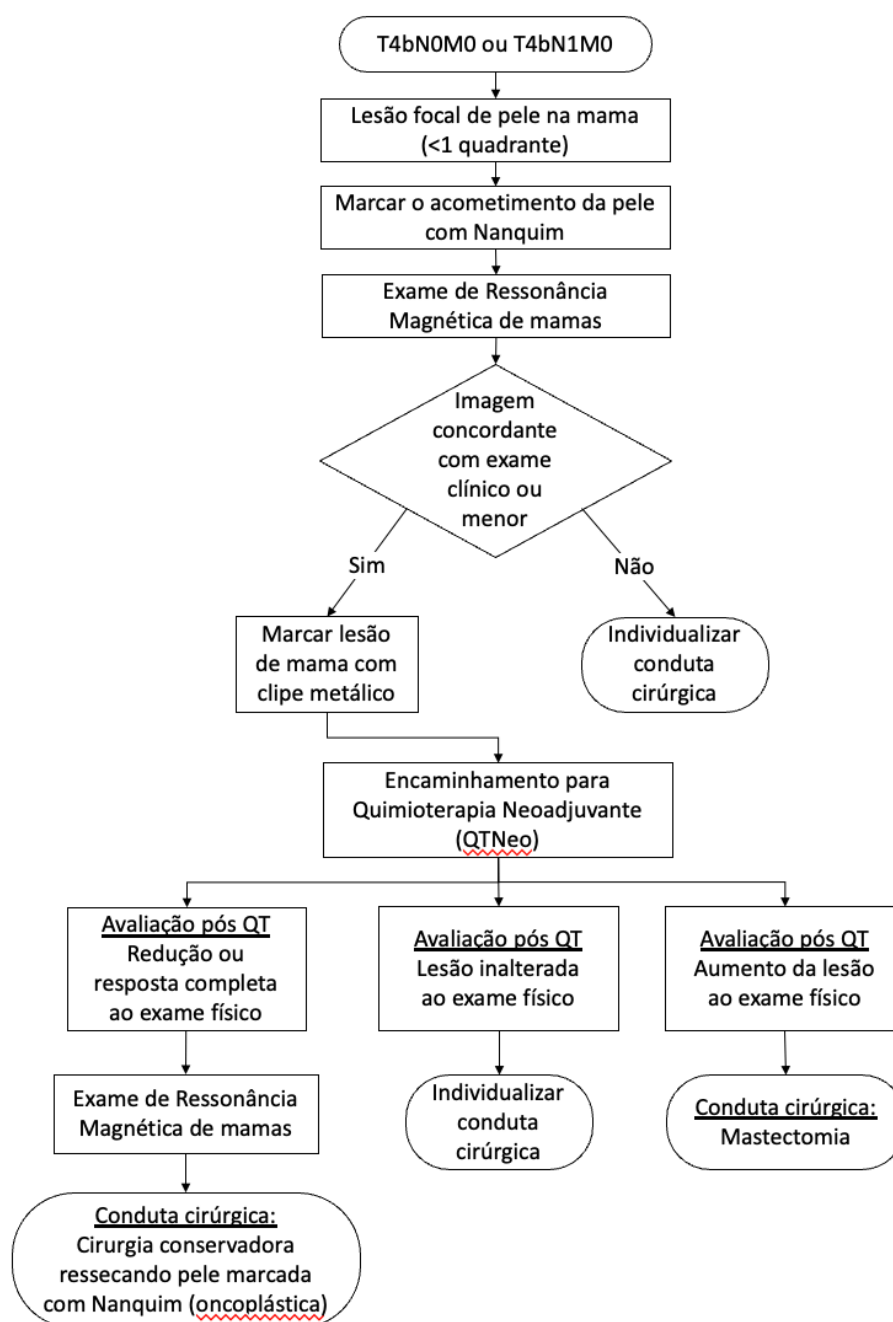


Figura 13 - Fluxograma sugerido inicialmente para condutas cirúrgicas na axila dos pacientes classificados como T4bN0M0 ou T4bN1M0.

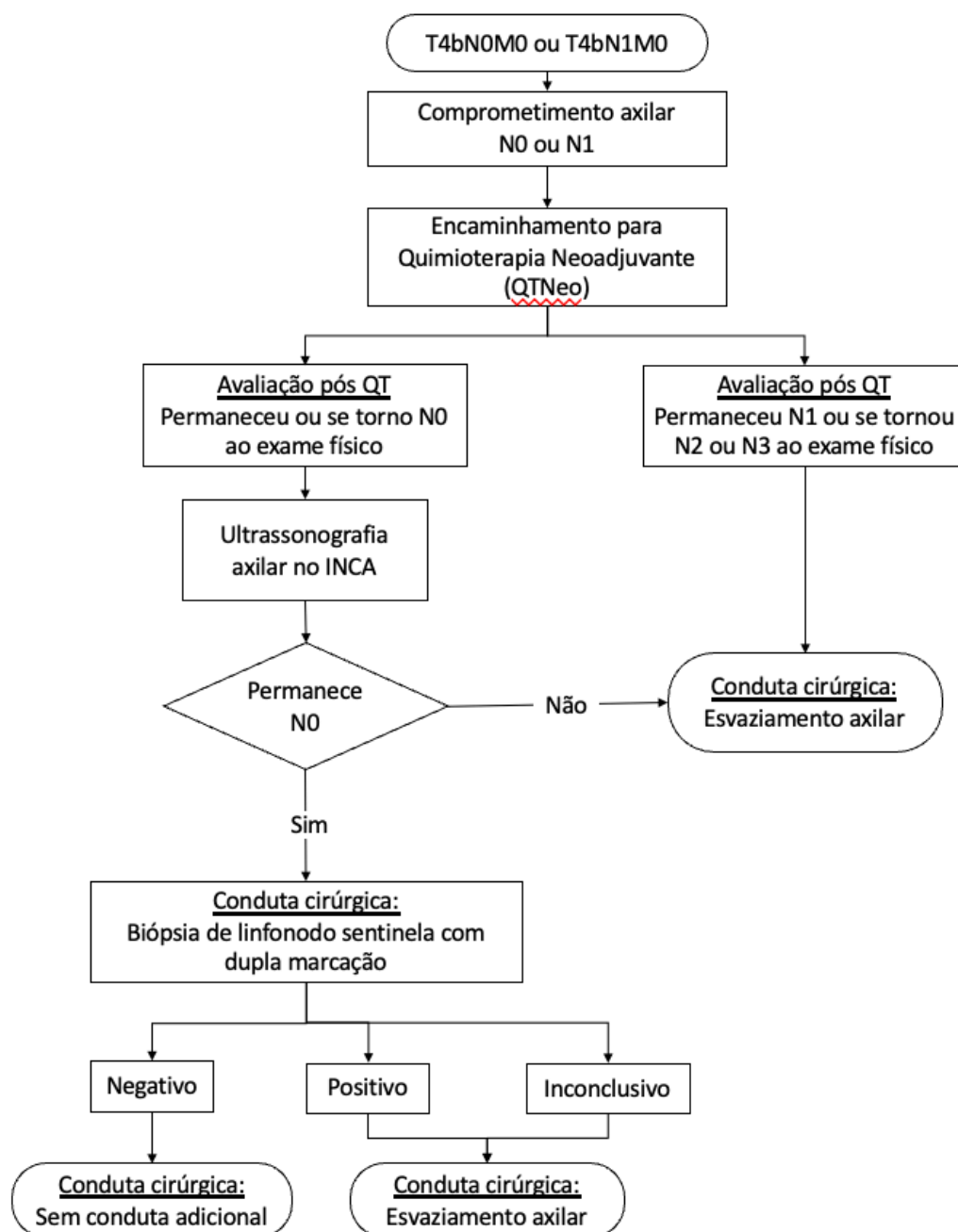


Tabela 15 - O IVC de cada questão considerando as concordâncias.

O IVC de cada questão	Discordância	%
Questão 1	0/6	100,0
Questão 2	5/6	83,3
Questão 3	5/6	83,3
Questão 4	5/6	83,3
Questão 5	5/6	83,3
Questão 6	4/6	66,7
Questão 7	5/6	83,3
Questão 8	0/6	100,0
Questão 9	4/6	66,7

A discordância gerou a necessidade de avaliação dos itens pelo comitê de especialistas, composto por 5 médicos mastologistas servidores públicos que trabalham no INCA III há mais de 5 anos. O resultado foi individualizar (reservar para os casos duvidosos clinicamente) a avaliação por USG pós QT neoadjuvante em axilas cujos linfonodos não são mais palpáveis ou continuam negativos, e troca de avaliação da mama com RNM pós terapia sistêmica por mamotomia e/ou ultrassonografia. As figuras 12 e 13, descritas nos resultados, demonstram o novo fluxograma gerado com as alterações sugeridas. O PTT final encontra-se no Apêndice F.

A escolha da RNM como método de avaliação inicial, tanto no período pré quanto pós quimioterapia, conforme apresentado no referencial teórico, fundamentou-se em sua maior sensibilidade para detectar lesões residuais após o tratamento. Desta forma, esse método demonstra melhor desempenho na identificação da RPC, apresentando correlação superior com os achados histopatológicos. Entretanto, na realidade brasileiras, a RNM constitui um exame de maior custo, com maior tempo de espera para sua realização e não está disponível de forma uniforme em todos os serviços de saúde. Diante desse contexto, os especialistas optaram em substituir a avaliação por RNM pela mamografia e ultrassonografia de mamas.

Em relação à avaliação axilar por ultrassonografia após quimioterapia, os especialistas consideraram desnecessária, uma vez que as pacientes seriam submetidas à BLS.

7. DISCUSSÃO

Este trabalho teve como objetivo principal a criação de um fluxograma para tumores de mama classificados como T4b, baseados em recomendações da literatura e análise dados de retrospectivos de pacientes com diagnóstico de câncer de mama T4b, acompanhados no INCA em 2012 e 2018. O intuito foi adequar as condutas cirúrgicas dos tumores T4b conforme as atualizações do tratamento do câncer de mama, respeitando a segurança oncológica.

Na análise demográfica, a maioria das mulheres tinham 50 anos de idade, ou mais, no diagnóstico (60,9%), entre 40 e 49 anos (21,8%) e até 39 anos (17,3%). A média de idade de diagnósticos das pacientes do estudo foi de 53,62 anos ($DP = \pm 13$ anos). Dados da literatura evidenciam que a média de idade de diagnóstico de câncer de mama é de 56 anos (INCA, 2019).

Os dados americanos demonstram que a maioria dos cânceres de mama invasivos (84%) e de mortes pela neoplasia (91%) ocorrem em mulheres com 50 anos ou mais, sendo que metade das mortes com 70 anos ou mais (Giaquinto, 2024).

Avaliar cor da pele e grau de instrução nessa população é útil como indicador de acesso aos serviços de saúde ainda desigual no Brasil. Quando analisado segundo o nível de instrução, o acesso a exames de rastreamento não é igualitário no país. Quanto maior o nível de instrução das mulheres, maior o percentual de cobertura do rastreamento monográfico. O acesso variou de 49% entre as mulheres sem instrução e nível fundamental incompleto a 77,8% naquelas com nível superior completo (INCA, 2023). No presente trabalho foi observado um predomínio de diagnóstico da doença avançada (T4b) nas pacientes com grau de instrução inferior a 8 anos (60,2%), o que corrobora os dados da literatura.

No Brasil destaca-se a menor proporção de exames de rastreio nas mulheres autodeclaradas como parda (54,4%), seguida de preta (56,5%) (INCA, 2023). Neste estudo, a população não branca predominou (82,4%), ou seja, mulheres que se autodeclararam parda, preta, indígena ou amarela, sendo os indivíduos pardos os mais expressivos com 52,8% seguidos de brancos (28,2%) e pretos (18,3%). Como a coleta desses dados é autorreferida, e há uma miscigenação importante em nosso território, a caracterização dessa variável é dificultada.

Em mulheres na pós-menopausa, a obesidade aumenta o risco de desenvolver câncer de mama. Mulheres com IMC maior ou igual a 31,1 que nunca fizeram reposição hormonal têm 2,5 vezes mais probabilidade de desenvolver câncer de mama do que as com IMC de 22,6 ou inferior (Obeagu; Obeagu, 2024), o que vem ao encontro dos achados deste trabalho onde foi observado que 77,5 % (n=220) das mulheres apresentavam sobrepeso ou obesidade.

A população do estudo era composta somente de pacientes classificados com T4b, estadios IIIB. O que variou foi tamanho tumoral, magnitude de acometimento de pele e status axilar.

Os métodos para monitorar a resposta tumoral à quimioterapia são o exame físico e os métodos de imagem. A avaliação clínica tem apenas 35% de sensibilidade e 75% de especificidade, para prever resposta tumoral a neoadjuvância. O grande limitador da palpação está no fato de não conseguir diferenciar uma massa residual de fibrose de um tumor residual. Problemas semelhantes foram encontrados na análise por mamografia e ultrassonografia. A ressonância magnética mostrou-se como um método mais sensível, mas com baixa especificidade. No caso da avaliação por PET CT a sensibilidade foi de 90% e a especificidade de 74% (Kim *et al.*, 2004).

Neste estudo, tamanho tumoral estimado pelo exame clínico (cT) foi avaliado antes e depois da realização da terapia neoadjuvante. Os valores foram descritos em centímetros e os resultados variados. Além disso, uma maior dimensão de tumor mamário foi mais associada a acometimento de pele mais extenso. Predominaram as lesões entre 5,1 e 10 cm (n= 150) com 52,8%, seguidas das entre 2 e 5 cm com 29,6%, e as maiores de 10cm com 15,1%. O exame clínico e análise radiológica pós QT foi pouco descrito, inviabilizando a descrição das respostas clínica e radiológicas pós neoadjuvância. Neste estudo, a resposta foi avaliada com a comparação do exame físico inicial e a descrição da peça cirúrgica na análise histopatológica.

Como a coleta de dados foi retrospectiva e dependente das informações contidas em prontuário, houve uma dificuldade na caracterização do acometimento de pele devido a descrição com poucos detalhes. Dos casos descritos, houve predomínio da apresentação com apenas edema (47,5%) e em apenas um quadrante (41,5%).

A avaliação clínica da axila (cN) é considerado um parâmetro importante para estadiamento anatômico do câncer de mama e é utilizado para indicar a BLS (Giuliano *et al.*, 2017). Na avaliação clínica pré terapia sistêmica, 74,3% tinham comprometimento axilar, sendo 53,9% (n=153) N1, 17,3% (n=49) N2 e 1,4% (n=4) N3. Da amostra, 27,5% não apresentavam linfonodos suspeitos axilares (N0). Como a descrição de exame físico e realização de exame de imagem foi frustrado pós quimioterapia, a avaliação de resposta a terapia neoadjuvante foi realizada com a comparação do exame físico inicial e análise histopatológica.

O carcinoma invasor tipo não especial é o tipo histopatológico mais comum no diagnóstico de câncer de mama. Entre os tipos moleculares, os tumores classificados como luminais A representam aproximadamente 50% dos cânceres de mama invasores, os luminais B 20%, os com expressão do receptor HER-2 15% e os triplo negativos 15% (Makki, 2015).

No presente estudo 88,7% dos tumores foram do tipo carcinoma invasor tipo não especial seguido dos lobulares (4,9%). Os luminais também foram os mais encontrados (59,9%). Entretanto, grande parte da amostra não determinou Ki67% (34,9%, n=99). Então, a diferenciação entre os luminais A e B não foi possível nessa parcela de pacientes.

O presente estudo subdividiu a classificação T4b de mama em tumores focais e difusos. Os tumores T4b focais foram descritos como lesões que acometem menos de um quadrante de pele e até um quadrante de tecido mamário. Os difusos apresentam tumores mamários maiores que um quadrante e acometimento cutâneo igual ou maior que um quadrante. Uma análise demográfica, clínica, patológica (pré e pós QT), de SLD, de SG e fatores prognósticos entre esses subtipos foram realizadas.

Ao longo da pesquisa, foi possível observar que a maioria dos dados coletados, em relação aos tumores localmente avançados, coincidiam com os descritos pela literatura. Uma análise entre tumores focais e difusos, demonstrando que lesões maiores que 5 cm e axilas positivas estiveram significativamente relacionados ao acometimento difuso. Subtipos moleculares não apresentaram associação estatística com esse padrão. A resposta à QT neoadjuvante foi, em sua maioria, parcial, com resolução do acometimento cutâneo em mais da metade das pacientes.

Dos tumores considerados focais, 81,1% apresentaram tamanho entre 2 e 5 cm, enquanto no grupo dos difusos 81,2% apresentaram dimensões maiores que 5,1cm.

Nos tumores focais, o acometimento axilar foi detectado no exame físico em 46,7% e a axila negativa representou 53,3%% dessa amostra. Nos difusos ocorreu o inverso, 80,7% apresentaram axila comprometida e apenas 19,3% foram consideradas N0.

Os tumores luminais predominaram tanto nos subtipos focais (75,6%) quanto nos difusos (68,3%). Nos tumores tipos triplo negativos, o acometimento difuso foi o achado mais comum (18,8% dos tumores difusos) assim como as lesões com HER-2 positivo (12,8% dos tumores difusos). No grupo focal apenas 6,7% eram HER-2 positivo e 17,8% eram triplo negativos.

As neoplasias triplo negativas e HER-2 apresentam normalmente biologia tumoral mais agressiva e tendem a progredir de forma mais rápida. Na análise de prognóstico de câncer de mama, com enfoque nos indicadores de mortalidade, observou-se que a presença de receptores de estrogênio e progesterona foram fatores de proteção, enquanto o receptor de fator epidérmico humano 2 ou ausências de receptores positivos (triplo negativo) foram identificadas como fatores de risco (Moushaly *et al.*, 2023).

Devido a heterogeneidade de apresentação do câncer de mama, as diferenças culturais e de acesso regionais, existem critérios para definir o tempo aceitável para se iniciar o tratamento do cancer. Órgãos como a American Society of Clinical Oncology (ASCO) e a NCCN recomendam que o início da terapia adjuvante deve ocorrer em até 120 dias para pacientes com idade inferior a 70 anos, diagnosticadas em estádios II ou III da doença, e com tumores que não expressam receptores hormonais. No caso da neoadjuvancia ou cirurgia como propedêutica inicial, o ideal seria até 60 dias (Medeiros, 2015).

Com intuito de promover tratamento eficaz, minimizar a possibilidade de metástase e o desfecho óbito, o Ministério da Saúde do Brasil determinou, por meio de portaria, que o tempo entre o registro do diagnóstico de câncer no prontuário médico e o início do tratamento não deve ultrapassar 60 dias (Medeiros, 2015).

Na coleta de dados, quando avaliado tempo entre diagnóstico (biópsia) e tratamento (início da neoadjuvancia), foi observado uma diferença entre 2013 e 2018. No ano de 2013, o tempo mediano foi de 104 dias (intervalo interquartilico 78 a 143 dias). Em 2018, esse tempo foi de 138 dias (intervalo interquartilico 91 a 170 dias). Essa demora foi mais expressiva no tempo entre a biópsia e a chegada da mulher na unidade HCIII. Ressalta-se ainda que o intervalo entre o exame de imagem e a biópsia não estava registrado no prontuário, o que indica uma possível ampliação do tempo decorrido entre a detecção da lesão, o diagnóstico definitivo e o início do tratamento. Este atraso para tumores mais agressivos pode ter gerado impacto na progressão da doença, que se torna difusa, e no prognóstico das pacientes.

Segundo dados da IARC, mulheres com índice de desenvolvimento humano (IDH) mais baixo apresentam 50% menos probabilidade de detectar o câncer de mama de forma precoce, mas correm um risco maior de morrer da doença devido ao diagnostico tardio e ao acesso em tempo inadequado a um tratamento de qualidade (IARC, 2025). O que justifica a discrepância do diagnostico em estádios mais avançados nos países em desenvolvimento.

A terapia neoadjuvante é um tratamento preconizado em todos os tumores T4b. No presente estudo apenas 4,9% (n=14) não fizeram esse tratamento, por não apresentarem condições clínicas, Karnofsky Performance Status (KPS) ou comorbidades impeditivas (doenças graves cardíacas, renais e hepáticas). Algumas pacientes (5,6%) iniciaram QT, mas precisaram interromper por efeitos adversos graves (n=14), como infecções de repetição, cardiotoxicidade severa, ou progressão da lesão tumoral durante tratamento (n=3). Das 270 pacientes que receberam tratamento sistêmico pré-operatório, 16 (5,6%) fizeram hormonioterapia (tamoxifeno ou anastrozol) e 254 receberam QT. O tratamento clássico preconizado preferencial para os tumores mamários utiliza antracíclicos e taxanos, que podem

ser acrescidos de terapia alvo nos tumores HER-2 positivos (trantuzumabe e pertuzumab) (NCCN,2025). Após análise de coleta de dados, foi observado que 254 pacientes receberam o esquema com antracíclicos e taxanos. Desse total, 53 receberam transtuzumab concomitante por apresentarem receptor HER-2 positivo. A resposta ao tratamento quimioterápico se baseou na análise histopatológica da peça cirúrgica. O cenário atual incluiu diversas drogas novas, a exemplo dos imunoterápicos, que podem ser incorporadas ao tratamento, melhorando o prognóstico das pacientes.

Na análise cirúrgica, a mastectomia radical modificada ocorreu em praticamente todas as pacientes T4b, independente da magnitude do envolvimento dérmico e tumoral. Apenas 4 pacientes foram submetidos a ressecção segmentar de mama e apenas 3 a BLS. A mastectomia foi realizada em 98,6% das mulheres e o esvaziamento axilar em 98,9%, mesmo com evidências de que a cirurgia conservadora de mama é segura do ponto de vista oncológico para essas pacientes com lesões extensas e que há relação de maior SG quando comparada a mastectomia (Nobrega *et al.*,2023).

O impacto psicológico nas pacientes submetidas a cirurgias mais radicais foi descrito em um estudo coreano (Ahn *et al.*, 2022). Nesse trabalho, a linfadenectomia foi associada a maiores taxas de transtornos psicológicos quando comparada ao BLS. Dentre eles foram avaliados depressão, ansiedade e insônia. Além disso, limitações funcionais como dor, linfedema, fraqueza e distúrbios sensoriais no membro operado são muito mais evidentes na dissecação axilar completa (Breganol *et al.*, 2010).

Em relação a cirurgia mamária, nas pacientes submetidas a mastectomia seguida de reconstrução, as taxas de transtornos psicológicos gerais foram menores do que sem a reconstrução (Ahn *et al.*, 2022). Mesmo a reconstrução mamária sendo assegurada por Lei nas pacientes com câncer de mama, os dados da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) demonstram que em 2018 apenas 10% das pacientes mastectomizadas no Brasil tiveram acesso à reconstrução mamária imediata pelo SUS, e ainda há as discrepâncias em regiões do Brasil (Almeida *et al.*, 2021).

Um estudo retrospectivo, CHOI *et al.*,2024, descreveu os procedimentos cirúrgicos oncológicos realizados no Brasil, durante os anos de 2013-2023. Os dados deste trabalho foram obtidos por meio de consultas nas bases de dados do Ministério da Saúde – Informações de Saúde (TABNET), disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). No estudo foram registrados 74.690 mastectomias radicais modificadas, 12.707 mastectomias simples, e 74.487 setorectomia/quadrantectomia. O procedimento menos

realizado foi a reconstrução mamária com prótese pós mastectomia, com apenas 14.591 realizações (CHOI et al.,2024).

O trabalho também analisou os custos e tempo de internação hospitalar associado a cada procedimento cirúrgico. De acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (GTAP), o custo de uma mastectomia com linfonodectomia axilar é quase o dobro de uma cirurgia conservadora. Ademais, a quadrantectomia/setorectomia apresentou média de tempo de internação de 1,8 dias, enquanto na mastectomia radical com linfadenectomia apresentou média de permanência hospitalar de 2,8 dias, seguida da mastectomia simples em oncologia, com uma média de 2,4 dias (CHOI et al.,2024).

Desta forma, a quadrantectomia mostrou-se menos oneroso para o Estado e mais vantajoso para as pacientes, por estar associada a menor tempo de internação hospitalar e à potencial redução de impactos psicológicos. Quando considerado os gastos adicionais com reabilitação e tratamento da dor crônica decorrentes da linfadenectomia, esses custos podem ser ainda mais elevados.

Assim, a realização de cirurgia conservadora nos casos de T4b focal podem proporcionar redução de custos e de impactos físicos e psicossociais aos pacientes, sem comprometer a segurança oncológica.

Quando avaliado a resposta a QT, através da análise histopatológica da peça cirúrgica, foi possível observar que 14,4% não apresentavam mais evidência do tumor na mama, 53,5% não apresentaram evidência de tumor na pele e 42,6% não apresentavam linfonodos comprometidos pela neoplasia pós neoadjuvância. A RCP é definida como ausência de doença invasiva e in situ residual na mama e nos linfonodos axilares após terapia neoadjuvante (Von Minckwitz *et al.*, 2012). Nos tumores de mama, incluindo os localmente avançados, há uma correlação de resposta na mama e axila, favorecendo uma mudança em favor da realização de mais biopsias de linfonodos sentinelas, e redução da quantidade de linfadenectomias axilares. Alcançar a RCP está associado a melhora de SLD e a possibilidade de evitar a dissecação axilar completa e suas morbidades, como linfedema (Alamoodi *et al.*, 2023).

Nesse estudo, sem avaliar por subtipos moleculares, a RPC foi de 10,9%, valor próximo da taxa de RPC descrita pela literatura, que é de 13,9% (n=31). Nos estudos NSABP B-18 e B-27 (Mamounas, 1997), essas taxas foram, respectivamente, de 13% e 10%. Das 284 mulheres do trabalho, as 31 mulheres que obtiveram RPC foram submetidas a mastectomia radical modificada.

Alamoodi *et al.*, em sua revisão de literatura, cita que os subtipos mais favoráveis a RPC foram os triplos negativos e Her-2 positivos e que o tamanho tumoral inicial não afeta a resposta a quimioterapia ou a taxa de RPC. Ele acrescenta que, apesar da análise limitada, a amostragem representativa e a variabilidade interobservador, a alta expressão Ki-67 está associada a negatividade do RE e à positividade do receptor HER-2. O alto nível de Ki-67% foi associado a PCR da mama em pacientes com câncer de mama que receberam QT. A análise prognóstica utilizando o Ki67 não foi possível nesse estudo pois 34,9% não tinham o resultado desse marcador.

Nesse estudo, dos 31 pacientes com RPC, 10 indivíduos eram HER-2 positivo com receptores hormonais negativos, 8 luminais, 7 triplos negativos e 6 triplos positivos. Na população HER-2, 7 mulheres apresentavam axila negativa (N0) e três positivas, o acometimento foi predominantemente difuso (apenas uma com comprometimento focal) e somente duas evoluíram com metástase e posterior óbito (20% dos HER-2). No grupo dos luminais, um era luminal sem Ki67, 5 luminais B e dois luminais. Neste segundo grupo, todos os luminais A tinham comprometimento difuso, axila positiva e não evoluíram com metástase e óbito. O único luminal sem Ki67 apresentava acometimento focal, axila negativa e com mesmo desfecho do A. No subgrupo luminal B, quatro eram difusos e apenas um focal, três com comprometimento axilar, dois N0 e três apresentaram metástase e morte. No grupo dos luminais 375% tiveram desfecho negativo (metástase e óbito).

Nos triplos negativos, apenas uma mulher não tinha linfonodo axilar clinicamente palpável, duas com envolvimento focal e nenhuma delas apresentou metástase ou óbito. Já os triplos positivos apresentaram-se todos com axila clinicamente positiva, apenas um foi focal, duas evoluíram com metástase (33,3% das pacientes triplo-negativas) e três faleceram, sendo uma por choque séptico devido a efeitos imunológicos de quimioterapia de um segundo tumor primário (leucemia linfocítica aguda).

Nem todos os tumores obtêm resposta total, há também o cenário de resolução parcial. Nesse trabalho a resposta parcial foi considerada como redução de tamanho tumoral, resposta axilar e/ou de acometimento cutâneo e ocorreu em 232 indivíduos (75%). Das mulheres que conseguiram terminar o tratamento, apenas 2,1% aumentaram a lesão ou não obtiveram resposta, ou seja, a minoria. Para uma avaliação precisa de redução de tamanho de tumor, magnitude de acometimento de pele e status linfonodal, uma comparação exame clínico e imagem pré e pós-tratamento de forma uniformizada, seguindo critérios a serem descritos de forma pré-determinado, seria necessária. Nos prontuários, nem todos os pacientes eram

descritos da mesma forma e nem todos foram submetidos a métodos de imagem. O critério clínico foi o mais utilizado para comparação.

Como o acometimento de pele é o grande critério para classificar como T4b, a análise de resposta cutânea foi avaliada no trabalho. A resposta total na pele ocorreu em 53,5% das mulheres, independente da resposta na mama ou axila. Essa resposta leva ao questionamento se há segurança oncológica em preservar a pele nesses casos, propiciando uma mastectomia poupadora de pele ou de CAP. Essa possibilidade já foi levantada em trabalhos como SHARMA *et al.*, 2021, mas estudos prospectivos randomizados seriam necessários para assegurar tal prática.

A avaliação de resposta da tumoração na mama de forma isolada, foi menos expressiva que na pele, correspondendo uma resposta total em 41% (14,4%), mas a maioria obteve resposta parcial. Tumores residuais entre 0,9 e 1,9 cm foram detectados em 24,3% da amostra e entre 2 e 5 cm em 41,5% das mulheres. Apenas 3,5 cm mantiveram tumores maiores que 10 cm.

Na análise histopatológica linfonodal isolada, 42,6% permaneceram ou se tornaram N0 após QT, entretanto 98,9% foram submetidas a linfadenectomia axilar. A avaliação clínica da axila pós QT possui uma acurácia de 45%, e quando análise ocorre através do exame de USG ela vai para 62% (BOILEAU *et al.*, 2015). Neste estudo não foi possível obter tal análise, pois não foi encontrado nos prontuários uma descrição do exame físico axilar de forma padronizada. A minoria das mulheres foi submetida a exame de imagem pós QT neoadjuvante. Das 284 pacientes, 243 não realizaram exame de imagem pós terapia sistêmica (85,6%).

A avaliação axilar que corresponde ao padrão-ouro é a análise histopatológica, com uma acurácia de 95%. A BLS é um método confiável de avaliação axillar quando ainda não ocorreu a QT. Essa terapêutica antes do BLS dificulta a detecção do linfonodo sentinela e gera maior taxa de falso negativos quando comparado com quem não fez terapia neoadjuvante (KUEHN *et al.*, 2013). No estudo ACOSOGZ1071, o principal objetivo foi avaliar a taxa de falso negativo em pacientes com estadiamento axilar N1, com comprometimento linfonodal comprovado previamente por biópsia, e que foram submetidas à QT neoadjuvante.

A BLS foi feita com técnica de dupla marcação (azul patente e radiocolóide). Quando dois ou mais linfonodos eram retirados, a taxa de falso negativo era menor que 10% (BOUGHEY, *et al.*, 2013). A dupla marcação aumenta as chances de maior amostragem linfonodal, minimizando as taxas de falso negativo. A retirada aleatória de linfonodos (não sentinelas), para elevar a amostra, não foi avaliada e não é recomendada (BOILEAU *et al.*, 2015).

Neste estudo, os três casos (1,1%) que foram submetidos a BLS, a avaliação intraoperatória ocorreu com uso do exame de congelação e imprint. O uso da técnica de imprint isoladamente apresenta uma acurácia muito variada entre os estudos devido a fibrose detectada no tecido linfonodal. Isso aumenta a taxa de falso negativos (ELLIOT *et al.*, 2014). O exame de congelação apresenta uma sensibilidade maior, estimada em torno de 93,8% (MOO *et al.*, 2108).

O estudo SN-FNAC utilizou a imuno-histoquímica na avaliação do linfonodo sentinela e em sua análise, isso reduziu a taxa de falso-negativo para 6,2% (BOILEAU *et al.*, 2015).

Para melhora de SG e SLD, nos casos de resposta parcial a quimioterápicos, foram realizados avanços importantes. Nesse cenário, se destacam os estudos CREAT-X e o KATHERINE. No caso do CREAT-X foi avaliado a inclusão de capecitabina nos tumores triplo negativos estádios I a IIIB que ainda apresentavam doença residual pós QT convencional. O resultado foi a melhora da SG e SLD com essa adição (Masuda *et al.*, 2017). Já o KATHERINE estudou as lesões HER-2 positivas residuais pós neoadjuvância habitual, avaliando a troca do trastuzumab pelo T-DM1 na adjuvância. No grupo que utilizou TDM-1 a SLD foi maior (Von Minckwitz *et al.*, 2019). No período desse estudo, nenhuma dessas drogas adicionais estavam disponíveis no HCIII. O desfecho de análise prognóstica pode ser alterado nos tumores T4b se incorporado essas medicações.

Conforme descrito no referencial teórico, a adjuvância faz parte do tratamento dos tumores T4b e sua estratégia individualizada pelo subtipo molecular tem o intuito de reduzir as chances de recidiva e mortalidade. A maioria das mulheres fizeram o tratamento adjuvante, apenas 10 não realizaram essa terapêutica. Nestas pacientes, todas apresentavam axila positiva, duas tinham acometimento focal e 8 difusos no primeiro exame físico. Desse grupo, seis eram do subtipo molecular triplo negativo, das quais apenas uma com acometimento focal, todas com pouca resposta a QT, três delas apresentaram metástase a distância antes de iniciar a adjuvância e três não tem relato no prontuário de causa de omissão desse tratamento. Do subtipo HER-2 foram 2 pacientes, uma com progressão de doença na terapia sistêmica e outra com pouca resposta, as duas evoluíram com metástase visceral antes de iniciar tratamento pós cirúrgico. As duas restantes foram classificadas como luminais, uma com acometimento focal e outra difusa, uma obteve RPC, mas progrediu com metástase antes de iniciar hormonioterapia e outra abandonou o tratamento pós cirurgia.

Os tratamentos adjuvantes descritos no trabalho foram a radioterapia, hormonioterapia, terapia alvo, goserelina, zoladex e ooforectomia bilateral. Esses três últimos foram utilizados em apenas uma paciente de 35 anos, com tumor difuso na mama direita, em combinação com

radioterapia e hormonioterapia (0,4%). O intuito era suprimir a produção total de estrogênios pelos ovários, para melhorar SLD. Essa prática tem benefício oncológico quando adicionado a terapia endócrina adjuvante para minimizar as recidivas. Entretanto, apresenta diversos efeitos colaterais como risco aumentado de morte cardiovascular, impacto na saúde óssea (risco de osteoporose), efeitos vasomotores, psicológicos e sexuais, que impactam na qualidade de vida da mulher. Devido as morbidades desse tratamento, a conduta deve ser individualizada (Khan, 2023).

A radioterapia foi a terapêutica adjuvante mais instituída e em combinação com outras, como hormonioterapia e Herceptin. Apenas 11 pacientes não foram submetidos a esse tratamento devido a metástase antes da realização e/ou óbito. A radioterapia é uma modalidade de tratamento local direcionada que administra doses convencionais de radiação convencionais precisas com intuito de induzir a morte celular. Tecidos saudáveis e os tumores apresentam radiosensibilidade intrínseca e a resposta é influenciada pela dose total e pelo esquema de fracionamento (Jiang *et al.*, 2021).

Durante o seguimento, 41,2% evoluíram com metástase, sendo os ossos o principal sítio. A sobrevida livre de doença foi maior nas pacientes com acometimento focal (50,5 meses vs. 43,6 meses), assim como menor risco de recidiva/metástase. Entretanto, a sobrevida global não diferiu entre os grupos. A presença de ≥ 4 linfonodos comprometidos foi o principal fator prognóstico negativo tanto para recorrência quanto para óbito.

Na análise de sobrevida, com mediana de seguimento de 30 meses, 8,1% apresentaram recidiva local da doença e 41,2% metástases a distância. Em 3,9% da amostra não há relato do desfecho do paciente. De acordo com dados, os principais sítios de metástase do câncer de mama são: osso (68,8%), pulmão (13,3%), fígado (13,3%) e sistema nervoso central (SNC – 1,9%). Sendo a lesão óssea mais comum nos luminais e viscerais nos tumores HER-2 positivos ou triplo negativos (SEER, 2021). Quando correlacionado com o trabalho, observa-se correspondência com os dados da literatura em relação a metástase óssea e pulmonar. Nesse estudo, os tumores luminais foram os mais comuns e a metástase óssea a mais proeminente (55,3%), seguida da pulmonar (8,5%). Entretanto, o acometimento secundário do SNC (6,3%) preponderou em relação ao hepático (4,6%). O tempo médio de SLD foi de 44,86%.

Em relação a SG, ocorreram 87 óbitos em 60 meses de seguimento, o que corresponde a 30,6% das mulheres do estudo. Apenas 4 óbitos não foram decorrentes do câncer de mama. O tempo médio de SG foi de 51,99 meses.

O risco de metástase ou recidiva foi mais comum nas mulheres com 50 anos ou mais, com axila clinicamente positivas (principalmente N1), maior acometimento tumoral (cutâneo e

de tecido mamário), com resposta parcial ao esquema de QT neoadjuvante e com quatro ou mais linfonodos comprometidos na análise histopatológica. Entretanto, apenas o tamanho tumoral e o comprometimento linfonodal apresentaram significância estatística.

Uma comparação entre os tipos focais e difusos, analisando associação entre subtipos moleculares, tamanho tumoral e status axilar foi realizada. Os subtipos luminais foram igualmente mais comuns nos dois subgrupos. Nos tumores focais foi mais comum dimensões tumorais entre 2 e 5cm e axila negativa. Nos difusos, os tumores apresentavam tamanhos acima de 5,1 cm e axila comprometida preponderou. Contudo, apenas as dimensões tumorais apresentaram-se estatisticamente significativas.

Na análise de RPC foi mais expressiva em tumores maiores, com lesões tumorais acometendo dois quadrantes mamários ou mais (14,6%) e em comprometimento cutâneo de um quadrante ou mais (85,8%).

As SLD e SG foram maiores no subgrupo focal, sendo respectivamente 50,54 e 52,64 meses. Nos difusos, a SLD foi de 43,64 meses e a SG de 51,75 meses. Uma análise comparativa com a literatura não é possível, pois os subtipos focais e difusos não são descritos oficialmente, sendo proposto apenas no presente estudo.

Apesar das contribuições relevantes, o estudo apresenta limitações inerentes ao seu delineamento observacional retrospectivo, como possíveis vieses de classificação, ausência de dados clínicos padronizados nos prontuários (como exame físico pós-QT) e a baixa frequência de cirurgias conservadoras, o que impossibilitou comparações mais robustas entre técnicas cirúrgicas. Tais aspectos devem ser considerados na interpretação dos resultados.

Recomenda-se, portanto, que pesquisas futuras explorem os tumores classificados como T4b, a fim de aprofundar a compreensão detalhada sobre condutas cirurgias direcionadas e eles.

O cenário ideal seria o rastreamento efetivo e uniforme entre as populações, além da implementação de tratamentos uniformes entre os grupos sociais (acesso as mesmas medicações). Isso reduziria o número de casos de câncer de mama localmente avançados no diagnóstico. Como essa ainda não é uma realidade brasileira, o entendimento das diferenças entre tumores focais e difusos pode gerar uma individualização na propedêutica cirúrgica. Nas neoplasias focais pode propiciar cirurgias menos radicais, causando menos danos psicológicos e corporais, além de reduzir custos do tratamento e reduzir a fila de espera para as reconstruções mamárias.

8. CONCLUSÃO

A investigação realizada neste estudo pode contribuir para o avanço do conhecimento dos tumores T4b não inflamatórios, e o fluxograma gerado pode orientar na decisão cirúrgica de forma mais precisa e segura, individualizando conduta nos subgrupos de menor magnitude (tumores focais). A análise detalhada do perfil clínico, patológico e prognóstico das pacientes permitiu identificar fatores associados a melhores desfechos oncológicos, reforçando a viabilidade de abordagens menos agressivas em casos selecionados. Ao integrar evidências científicas com a realidade assistencial do INCA, o fluxograma proposto representa não apenas uma ferramenta de padronização, mas também um instrumento potencial de melhoria da qualidade do cuidado e otimização dos recursos disponíveis. Espera-se que sua implementação estimule novas pesquisas multicêntricas e contribua para a construção de diretrizes nacionais voltadas ao manejo cirúrgico de tumores T4b, impactando positivamente a sobrevida e a qualidade de vida das pacientes brasileiras. Dessa forma, conclui-se que os objetivos propostos foram plenamente alcançados, contribuindo o avanço do conhecimento em tumores de mama localmente avançados com acometimento de pele, tanto para a academia quanto para a prática profissional.

REFERÊNCIAS

- AEBI, S.; KARLSSON, P.; WAPNIR, I. L. Locally advanced breast cancer. **The Breast**, v. 62, p. s58-s62, 15 dec. 2022. DOI: 10.1016/j.breast.2021.12.011. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9097810/>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- AGARWAL, G. *et al.* A comparative validation of primary surgical versus post-neo-adjuvant chemotherapy sentinel lymph node biopsy for stage III breast cancers. **World Journal of Surgery**, v. 40, n. 7, p. 1583-1589, 01 sep. 2016. DOI: 10.1007/s00268-015-3222-2. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s00268-015-3222-2>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- AHN, S. K. *et al.* Psychological impact of type of breast cancer surgery: A national cohort study. **World Journal of Surgery**, v. 46, n. 9, p. 2224-2233, sep. 2022. DOI: 10.1007/s00268-022-06585-y. Disponível: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9334396/>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- ALAMOUDI, M. Factors affecting pathological complete response in locally advanced breast cancer cases receiving neoadjuvant therapy: a comprehensive literature review. **European Journal of Breast Health**, v. 20, n. 1, p. 8-14, jan. 2024. DOI: 10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-11-2. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10765459/>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- ALMEIDA, C. S. C. *et al.* Comparative analysis of mastectomies and breast reconstructions performed in the Brazilian unified health system in the last 5 years. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 263-269, 2021. DOI: 10.5935/2177-1235.2021RBCP0039. Disponível em: <https://www.rbcp.org.br/details/2981/comparative-analysis-of-mastectomies-and-breast-reconstructions-performed-in-the-brazilian-unified-health-system-in-the-last-5-years>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- ALEXANDRE, N. M. C; COLUCI, M. Z. O. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n. 7, p. 3061-3068, jul. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000800006>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Key Statistics for Breast Cancer**: The information below is an overview of the latest statistics for breast cancer in women in the United States in 2025. 5 may. 2025. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR). **ACR BI-RADS Atlas**: Breast Imaging Reporting and Data System. 5 ed. Reston, VA: ACR, 2013.
- ARJUNAN, Ravi *et al.* “Sentinel Lymph Node Biopsy in Locally Advanced Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy-an Indian Perspective.” *Indian journal of surgical oncology* vol. 11,2 (2020): 242-247. doi:10.1007/s13193-020-01035-4. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13193-020-01035-4>. Acesso em 10 jan. 2025.

ARRIAGA, M. E. et al. The preventable burden of breast cancers for premenopausal and postmenopausal women in Australia: a pooled cohort study. **International journal of cancer**, v. 145, n. 9, p. 2383-2394, 25 feb. 2019. DOI: 10.1002/ijc.32231. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.32231>. Acesso em: 5 jul. 2025.

BODEWES, F. T. H. et al. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. **The Breast**, v. 66, p. 62-68. DOI: 10.1016/j.breast.2022.09.007. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9530665/>. Acesso em: 23 jun. 2023.

BOILEAU, J. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 3, p. 258-264, 20 jan. 2015. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.7827. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.55.7827>. Acesso em: 23 jun. 2023.

BONACHO, T.; RODRIGUES, F.; LIBERAL, J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: a review. **Biotechnic & Histochemistry: Official publication of the biological stain commission**, v. 95, n. 2, p. 71–91, sep. 2020. DOI: 10.1080/10520295.2019.1651901. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/10520295.2019.1651901>. Acesso em: 23 jun. 2023.

BOUGHEY, J. C. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. **JAMA**, v. 310, n. 14, p. 1455-1461, 9 out. 2013. DOI: 10.1001/jama.2013.278932. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1748149>. Acesso em: 23 jun. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar. **Resolução normativa nº 465**, de 24 de fevereiro de 2021. Dispõe sobre o rol de procedimentos e eventos em saúde; Anexo II – Diretrizes de utilização (DUT) para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. Alterada pelas RNs 469/21; 473/21; 477/22; 478/22; 480/22; 513/22; 536/22; 537/22; 539/22; 540/22; 541/22; 542/22; 546/22; 550/22; 553/22; 571/23; 575/23; 576/23; 577/23; 578/23; 581/23; 583/23; 584/23; 586/23; 587/23; 588/23; 589/23; 592/23; 591/23; 596/24; 603/24; 604/24; 605/24; 607/24; 606/24; 610/24; 611/24; 612/24; 616/24; 618/24; 625/24; 619/24; 619/24; 624/24; 624/24; 627/25; 629/25; 628/25; 632/25; 634/25 e 635/25. Disponível em: <<https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=NDaZMw==#ANEXOS>>. Acesso em: 5 jul. 2025.

BREGAGNOL, R. K.; DIAS, A. S. Alterações funcionais na linfadenectomia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 1, p. 25-33, 2010. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1523>. Acesso em: 23 jun. 2023.

BRITT, K. L.; CUZICK, J.; PHILIPS, K.. Key steps for effective breast cancer prevention. **Nature reviews cancer**, v. 20, n. 8, p. 417-436. aug. 2020. DOI:10.1038/s41568-020-0266-x. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41568-020-0266-x>. Acesso em: 23 jun. 2023.

BUNDRED, J. R. et al. Margin status and survival outcomes after breast cancer conservation surgery: prospectively registered systematic review and meta-analysis. **The British Medical**

Journal, v. 378, 21 September 2022. DOI: 10.1136/bmj-2022-070346. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/378/bmj-2022-070346.long>. Acesso em: 2 jun. 2025.

CANCE, W. G. et al. Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. **Annals of Surgery**, v. 236, n. 3, p. 295-303. DOI: 10.1097/01.SLA.0000027526.67560.64. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1422583/>. Acesso em: 2 jun. 2025.

CARRARA, G. F. A. et al. Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy safety and effectiveness based on ipsilateral breast tumor recurrence and long-term follow-up. **Clinics**, v. 72, n. 3, p. 134-142, mar. 2017. DOI: 10.6061/clinics/2017(03)02. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5348585/>. Acesso em: 2 jun. 2025.

CHARSON M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373-383. 1987. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0021968187901718>. Acesso em: 2 jun. 2025.

CHEN J. H. et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. **Cancer**, v. 112, n. 1, p. 17-26, jan. 2008. DOI: 10.1002/cncr.23130. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.23130>. Acesso em: 2 jun. 2025.

CHLEBOWSKI, R. T. et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. **JAMA Oncology**, v. 1, n. 3, p. 296-305, jun 2015. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0494. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2250347>. Acesso em: 2 jun. 2025.

CHLEBOWSKI, R. T. et al. Abstract GS5-00: Long-term influence of estrogen plus progestin and estrogen alone use on breast cancer incidence: The Women's Health Initiative randomized trials. **Cancer Research**, v. 80, n. 4, 15 feb. 2020. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS5-00. Disponível em: https://aacrjournals.org/cancerres/article/80/4_Supplement/GS5-00/645966/Abstract-GS5-00-Long-term-influence-of-estrogen. Acesso em: 2 jun. 2025.

CHOI, Máira Souza de Andrade; ANDRADE, Emanuel Souza de; NASCIMENTO, Natália Motta Alves; CERQUEIRA FILHO, René Saint Clair Pimentel de; FREIRE, Marcela Neves. **Análise espacial e temporal dos procedimentos de mastectomia no Brasil, entre o período de 2013 a 2023**. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 10, p. 4514-4525, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n10p4514-4525.

COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM. *No Brasil, uma em cada três mulheres diagnosticadas com câncer de mama tem menos de 50 anos*. São Paulo: CBR, 09 jun. 2025. Disponível em: <https://cbr.org.br/pela-saude-dos-pacientes/>. Acesso em: 30 jul. 2025.

COLOMER, R. et al. Biomarkers in breast cancer 2024: an updated consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. **Clinical &**

translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico, v. 26, n. 12, p. 2935-2951, 13 jun. 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11564209/>. Acesso em: 2 jun. 2025.

COUTO, H. L. et al. Breast and axillary marking in the neoadjuvant setting: survey results from experts of the Brazilian society of mastology. **Frontiers in Oncology**, v. 14, 9 out. 2024. eCollection 2024. DOI: 10.3389/fonc.2024.1393417. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2024.1393417>. Acesso em: 2 jun. 2025.

DENKERT, C et al. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer. **The Breast**, v. 24, supl. 2, p. S67-S72, 1 nov. 2015. DOI:10.1016/j.breast.2015.07.017. Disponível em: [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(15\)00155-1/](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(15)00155-1/). Acesso em: 2 jun. 2025.

DERAKHSHAN, F.; REIS-FILHO, J. S. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. **Annual Review of Pathology**, v. 17, n. 17, p. 181-204, 2022. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042420-093238. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/docserver/fulltext/pathmec-hdis/17/1/annurev-pathol-042420-093238.pdf>. Acesso em: 2 jun. 2025.

DONKER, M. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 12, p. 1303-1310, nov. 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4291166/>. Acesso em: 2 jun. 2025.

DURAKER, N. et al. "The prognosis of tumors with only microscopic skin involvement without clinical T4b signs is significantly better than T4b tumors in breast carcinoma." *The breast journal* vol. 17,1 (2011): 47-55. DOI:10.1111/j.1524-4741.2010.01032. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21129094/>. Acesso em: 10 jun. 2025.

EDGE, S. B.; HORTOBAGYI, G. N.; GIULIANO, A. E. New and important changes in breast cancer TNM: incorporation of biologic factors into staging. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 19, n. 4, p. 309-318, 2019. DOI: 10.1080/14737140.2019.1582335. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/14737140.2019.1582335>. Acesso em: 2 jun. 2025.

EL-DIDI M. H. et al. Pathological assessment of the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy and its implications for surgical management. **Surgery Today**, v. 30, n. 3, p.249-254. 2000. DOI: 10.1007/s005950050054. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s005950050054>. Acesso em: 2 jun. 2025.

ELLIOTT, R. M. et al. Touch preparations for the intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes after neoadjuvant therapy have high false-negative rates in patients with breast cancer. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 38, n. 6, p. 814-818, jun. 2014. DOI:10.5858/arpa.2013-0281-AO. Disponível em: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/138/6/814/132377/Touch-Preparations-for-the-Intraoperative>. Acesso em: 2 jun. 2025.

ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.

Histopathology, v. 19, n. 5, p. 403-410, nov. 1991. DOI: **10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x**. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>. Acesso em: 2 jun. 2025.

FISHER, B et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 8, p. 567-575, 2002. DOI: 10.1056/NEJMoa020128. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa020128>. Acesso em: 2 jun. 2025.

FOUAD, T. M. et al. Inflammatory breast cancer: a proposed conceptual shift in the UICC–AJCC TNM staging system. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 4, p. e228-e232, 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30192-4. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045\(17\)30192-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045(17)30192-4). Acesso em: 2 jun. 2025.

GALIMBERTI, V. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 42, n. 3, p. 361-368, mar. 2016. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.11.019. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748-7983\(15\)00905-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748-7983(15)00905-1). Acesso em: 2 jun. 2025.

GALIMBERTI, V. et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. **The Lancet. Oncology**, v. 19, n.10, p. 1385-1393, out. 2018. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30380-2. Disponível: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045\(18\)30380-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045(18)30380-2). Acesso em: 5 jul. 2025.

GIAQUINTO, A. N. et al. Breast cancer statistics 2024. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 6, p. 477-495, 1 oct. 2024. DOI:10.3322/caac.21863. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21863>. Acesso em: 5 jul. 2025.

GIULIANO, A. E. et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. v.67, n. 4, p. 290-303. jul. 2017a. DOI: 10.3322/caac.21393. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21393>. Acesso em: 2 jun. 2025.

GIULIANO, A. E. et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. **JAMA**, v. 318, n. 10, p. 918-926, 12 sep. 2017b. DOI: 10.1001/jama.2017.11470. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2653737>. Acesso em: 2 jun. 2025.

GULCELIK, M. A.; DOGAN, L. Unplanned breast-conserving surgery after systemic therapy in locally advanced breast cancer: the results of level II oncoplastic techniques. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 8, 23 apr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14268>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14268>. Acesso em: 2 jun. 2025.

GÜTH, U. et al. Correlation and significance of histopathological and clinical features in breast cancer with skin involvement (T4b). **Human pathology**, v. 37, n. 3, p. 264-271, mar. 2006. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.11.009. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16613321/>. Acesso em: 2 jun. 2025.

HALSTED, W. S. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. **Annals of Surgery**, v. 46, n. 1, p. 1-19, 1907. DOI: 10.1097/00000658-190707000-00001. Disponível: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1414357/>. Acesso em: 2 jun. 2025.

HELVIE M. A. et al. Locally advanced breast carcinoma: accuracy of mammography versus clinical examination in the prediction of residual disease after chemotherapy. **Radiology**, v. 198, n. 2, p. 327-332, feb. 1996. DOI: 10.1148/radiology.198.2.8596826. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8596826/>. Acesso em: 2 jun. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2023**: Incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022a. Disponível: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 25 nov. 2023.

_____. **TNM**: Classificação de tumores malignos. Rio de Janeiro: INCA, 2022b. 276 p. Tradução da 8ª edição: TNM: Classification of malignant tumours / União Internacional contra o Câncer (UICC), ISBN 978-65-88517-24-6.

_____. **Controle do câncer de mama no Brasil**: Dados e números 2024. Rio de Janeiro: INCA, 2024a. ISBN 978-65-88517-69-7. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/controle-do-cancer-de-mama-no-brasil-dados-e-numeros-2024>. Acesso em: 15 jun. 2025.

_____. **Deteção Precoce**: Aborda as estratégias para a detecção precoce do câncer de mama: diagnóstico precoce e rastreamento. 15 out. 2024b. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/acoes/de-teccao-precoce>. Acesso em: 22 fev. 2025.

_____. **Atlas on-line de mortalidade**. 24. mar. 2025a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em: 15 jun. 2025.

_____. **Tratamento**: Tratamento do câncer de mama. 05 mar. 2025b. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/acoes/tratamento>. Acesso em: 15 jun. 2025.

_____. **IntegradorRHC**: Registros Hospitalar de Câncer. 07 abr. 2025c. Disponível em: <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>. Acesso em: 15 jun. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A situação do câncer de mama no Brasil**: Síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro:

INCA, 2019. ISBN 978-85-7318-377-1. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/situacao-do-cancer-de-mama-no-brasil-sintese-de-dados-dos-sistemas-de-informacao>. Acesso em: 25 nov. 2023.

_____. **Deteção precoce do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2021. ISBN 978-65-88517-22-2. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/deteccao-precoce-do-cancer>. Acesso em: 25 nov. 2023.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Cancer Today**. 2025. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today/en/about#about-cancer-today>. Acesso em: 14 jul. 2025.

JIANG M. et al. Insights into the theranostic value of precision medicine on advanced radiotherapy to breast cancer. **International Journal of Medical Sciences**, v. 18, n. 3, p. 626-638.1 jan. 2021. DOI: 10.7150/ijms.49544. Disponível em: <https://www.medsci.org/v18p0626.htm>. Acesso em: 14 jul. 2025.

JINDAL, S. et al. Postpartum breast involution reveals regression of secretory lobules mediated by tissue- remodeling. **Breast Cancer Research**, v. 16, n. 2, 2014. DOI: 10.1186/bcr3633. Disponível em: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr3633>. Acesso em: 14 jul. 2025.

KAIDAR-PERSON, O. et al. A multidisciplinary view of mastectomy and breast reconstruction: Understanding the challenges. **The Breast**, v. 56, p. 42-52, 2021. DOI: 10.1016/j.breast.2021.02.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977621000187>. Acesso em: 14 jul. 2025.

KAMANGAR, F.; DORES, G; ANDERSON, W. F. Patterns of cancer across continents: defining priorities to reduce mortality in different geographic regions of the world. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24 n. 14, p. 2137-2150. 10 may. 2006. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2308. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.05.2308>. Acesso em: 14 jul. 2025.

KAPLAN E. et al. MRI patterns predict the ability to perform breast conservation following neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 82, supl. 1, abs. 101, p. S19. 2003.

KERR, A. J. et al. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality. **Cancer Treatment Reviews**, v. 105, apr. 2022. DOI: 10.1016/j.ctr.2022.102375. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737222000391>. Acesso em: 14 jul. 2025.

KHAN F. Oophorectomy in Premenopausal Patients with Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: New Insights into Long-Term Effects. **Current Oncology**. v. 30, n. 2, p. 1794-1804, 2023. DOI: 10.3390/currenol30020139. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1718-7729/30/2/139>. Acesso em: 14 jul. 2025.

KHOKHER, S.; QURESHI, M. U.; CHAUDHRY, N. A. Comparison of WHO and RECIST Criteria for Evaluation of Clinical Response to Chemotherapy in Patients with Advanced Breast Cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 13, n. 7, p. 3213-3218, jul.

2012. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3213. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22994736/>. Acesso em: 14 jul. 2025.

KIM, S. J. et al. Predictive value of [18F] FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. **Annals of Oncology**, v. 15, n. 9, p. 1352–1357, sep. 2004. OI: 10.1093/annonc/mdh345. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534\(19\)46046-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(19)46046-8). Acesso em: 21. jul. 2024.

KOMENAKA I. K. et al. Preoperative chemotherapy for operable breast cancer improves surgical outcomes in the community hospital setting. **Oncologist**, v. 16, n. 6, p. 752-759, may 2011. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0268. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3228206/>. Acesso em: 21. jul. 2024.

KRAG, D. N. et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. **Surgical Oncology**, v. 2, n. 6, p. 335-340, dec. 1993. DOI: 10.1016/0960-7404(93)90064-6. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0960-7404\(93\)90064-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0960-7404(93)90064-6). Acesso em: 21. jul. 2024.

KUEHN, T. 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**, v. 14, n. 7, p. 609-618, jun. 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045\(13\)70166-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045(13)70166-9). Acesso em: 21. jul. 2024.

MAGNONI, F. et al. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. **Seminars in Oncology**, v. 47, n. 6, p. 341–352, out. 2020. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.09.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093775420301020>. Acesso em: 21. jul. 2024.

MAGNY S. J.; SHIKHMAN R.; KEPPKE A. L. **Breast Imaging Reporting and Data System**. 28. aug. 2023. In: STATPEARLS. Treasure Island: StatPearls Publishing, jan. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459169/>. Acesso em: 21. jul. 2024.

MAKKI, J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. **Clinical Medicine Insights: Pathology**, v. 8, p. 23-31, nov. 2015. DOI: 10.4137/CPath.S3156. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.4137/CPath.S31563>. Acesso em: 5 jul. 2025.

MAMOUNAS, E. P. NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. **Oncology**, v. 11, n. 6, supl. 6, p. 37–40, jun. 1997. Disponível em: <https://www.cancernetwork.com/view/preoperative-doxorubicin-plus-cyclophosphamide-followed-preoperative-or-postoperative-docetaxel>. Acesso em: 5 jul. 2025.

MASUDA, N. et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 22, p. 2147–2159, 1 jun. 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1612645. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1612645>. Acesso em: 5 jul. 2025.

- MCINTOSH, S. A. et al. Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy. **The American Journal of Surgery**, v. 185, n. 6, p. 525-531, jun. 2003. DOI: 10.1016/S0002-9610(03)00078-3. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961003000783>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- MEDEIROS, G. C. et al. Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 1249–1260, jun. 2015. DOI: 10.1590/0102-311X00048514. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/X5mMwNFwhCFKGVvchMTG3Xf/>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- MIGOWSKI, A. et al. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II- Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cadernos de Saúde Pública**, v.34, n. 6, p. e00074817, 2018. DOI: 10.1590/0102-311X00074817. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/8gGyb5s9Nt3nSsw5GFnnPQb/>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- MITTENDORF, E. A. et al. Bioscore: A Staging System for Breast Cancer Patients that Reflects the Prognostic Significance of Underlying Tumor Biology. **Annals of surgical oncology**, v. 24, n.12, p. 3502-3509, nov. 2017. DOI:10.1245/s10434-017-6009-x. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5880531/>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- MONTEIRO, G.T.R. **Pesquisa em saúde pública: como desenvolver e validar instrumentos de 2013. Coleta de dados.** 1ª ed, Curitiba: Appris, 2013.
- MOO, T. A. et al. Correction to: Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? **Annals of Surgical Oncology**, v. 27, suppl. 3 dec. 2020. DOI: 10.1245/s10434-020-08273-4. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-020-08273-4>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- MORROW, M. **Doenças da mama.** 5. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2016.
- MOUSHALY, R. A. et al. Breast cancer prognosis: a study on mortality indicators. **Chirurgia**, v. 118, n. 5, p. 534–542, oct. 2023. DOI: <https://doi.org/10.21614/chirurgia.2023.v.118.i.5.p.534>. Disponível em: <https://revistachirurgia.ro/pdfs/2023-5-534.pdf>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- MURPHY, B. L. et al. Contemporary operative management of T4 breast cancer. **Surgery**, v. 160, n. 4, p. 1059-1069, 9 aug. 2016. DOI: 10.1016/j.surg.2016.06.030. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039-6060\(16\)30305-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039-6060(16)30305-1). Acesso em: 06 jul.2023.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **About**, 2024. Disponível em: <https://www.nccn.org/home/about>. Acesso em: 15 mai.2025.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer**, version 4.2025, 17 abr 2025. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Acesso em: 15 mai.2025.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). **SEER*Stat Database. Incidence - SEER research data, 18 registries, nov 2019**

sub (2000-2017) - linked to county attributes - time dependent (1990-2017) income/rurality, 1969-2018 counties. fev. 2021. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2019>. Acesso em: 5 jul. 2025.

NISSEN, L. et al. Oncological safety of nipple-sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 50, p. e20233515, 2023. DOI: 10.1590/0100-6991e-20233515-en. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/99jpfRXfPMKB4r3F7Z88Sn>. Acesso em: 15 mai.2025.

NOBREGA, G. B. et al. Locally advanced breast cancer: breast-conserving surgery and other factors linked to overall survival after neoadjuvant treatment. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1293288, 6 nov. 2023, DOI:10.3389/fonc.2023.1293288. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1293288>. Acesso em: 15 mai.2025.

NOGUCHI, M. et al. Axillary surgery for breast cancer: past, present, and future. **Breast Cancer**, v. 28, n. 1, p. 9-15, jan. 2021. DOI: 10.1007/s12282-020-01120-0. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12282-020-01120-0>. Acesso em: 06 jul. 2023.

OBEAGU, E. I.; OBEAGU, G. U. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. **Medicine**, v. 103, n. 3, p. e36905, 19 jan. 2004. DOI: 10.1097/MD.00000000000036905. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2024/01190/breast_cancer__a_review_of_risk_factors_and.67.aspx. Acesso em: 06 jul. 2023.

OLIVEIRA-JUNIOR, I. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in T3 and T4b Breast Cancer Patients: Analysis in a Tertiary Cancer Hospital and Systematic Literature **Review**. **Breast Care**, v. 16, n. 1, p. 27-35, feb. 2021. DOI: 10.1159/000504693. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7923877/>. Acesso em: 06 jul. 2023.

PANDURANGAPPA, V. et al. Assessment of response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast carcinoma using image-guided clip placement. **Cureus**, v. 15, n. 10, p. e47763, 26 out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.47763>. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/190329-assessment-of-response-to-neoadjuvant-chemotherapy-in-locally-advanced-breast-carcinoma-using-image-guided-clip-placement>. Acesso em: 2 jun. 2025.

PEIYONG et al. Survival After Sentinel Lymph Node Biopsy Compared with Axillary Lymph Node Dissection for Female Patients with T3-4c Breast Cancer. **The Oncologist**, v. 28, n. 8, p. e591-e599, aug. 2023. DOI:10.1093/oncolo/oyad038. Disponível em: <https://academic.oup.com/oncolo/article/28/8/e591/7079822>. Acesso em: 5 jul. 2025.

REN, W. et al. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. **The Breast**, v. 64, p. 85-99. aug. 2022. DOI: 10.1016/j.breast.2022.04.003. Disponível em: [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(22\)00076-5/fulltext](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(22)00076-5/fulltext). Acesso em: 21. jul. 2024.

SANDERINK, W. B. G.; MANN, R. M. Advances in breast intervention: where are we now and where should we be? **Clinical Radiology**, v. 73, n. 8, p. 724-734, aug. 2018. DOI:10.1016/j.crad.2017.10.018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/clinical-radiology/vol/73/issue/8>. Acesso em: 21. jul. 2024.

SARHANGI, N. et al. Breast cancer in the era of precision medicine. **Molecular biology reports**, v. 49, n. 10, p. 10023-10037 22 jun 2022. DOI:10.1007/s11033-022-07571-2. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-022-07571-2>. Acesso em: 21. jul. 2024.

SÁVOLT, Á et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The optimal treatment of the axilla - Surgery or radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. **European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, v. 43, n. 4, p. 672-679, abr. 2017. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.12.011. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748-7983\(17\)30038-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748-7983(17)30038-0). Acesso em: 5 jul. 2025.

SEYMOUR M. T. et al. Ultrasound assessment of residual abnormalities following primary/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 76, n. 3, p. 371-376, 1997. DOI: 10.1038/bjc.1997.392. Acesso em: 5 jul. 2025.

SHARMA, A. et al. Assessment of skin response in T4b breast carcinoma patient's post-neoadjuvant chemotherapy. **Ecancermedicalsecience**, v. 28, jul. 2021. DOI: 10.3332/ecancer.2021.1271. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8426019/>. Acesso em: 31 jul. 2025.

SHEN, J. et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. **Annals of Surgical Oncology**, v. 11, p. 854-860, sep. 2004. DOI: 10.1245/ASO.2004.02.003. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/ASO.2004.02.003>. Acesso em: 31 jul. 2025.

SILVERMAN, D. et al. Skin involvement and breast cancer: are T4b lesions of all sizes created equal? **Journal of the American College of Surgeons**, v. 219, n. 3, p. 534-544, 20 Apr. 2014. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.04.003. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4143438/>. Acesso em: 31 jul. 2025.

SPARANO; J. A.; GREENSPAN, E. M. **Breast Cancer Staging: TNM Classification for Breast Cancer**. Medscape. 26 feb. 2024. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/2007112-overview>. Acesso em: 31 jul. 2025.

SUN, Y. et al. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 96, n. 43, p. e8367. DOI: 10.1097/MD.00000000000008367. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5671859/>. Acesso em: 31 jul. 2025.

SUNG, H. et al. Risks of subsequent primary cancers among breast cancer survivors according to hormone receptor status. **Cancer**, v. 127, n. 18, p. 3310-3324, 18 may. 2021. DOI:10.1002/cncr.33602. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33602>. Acesso em: 31 jul. 2025.

TEE, S. R. et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. **British**

Journal of Surgery, v. 105, n. 12, p. 1541-1552, 12 out. 2018. DOI: 10.1002/bjs.10986. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bjs.10986>. Acesso em: 21. jul. 2024.

TEWARI, M.; KRISHNAMURTHUY, A.; SHUKLA, H. S. Breast conservation in locally advanced breast cancer in developing countries: wise or waste. **Surgical Oncology**, v. 18, n. 1, p. 3-13, mar. 2009: 3-13. DOI: 10.1016/j.suronc.2008.07.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960740408000613>. Acesso em: 21. jul. 2024.

TOUBOUL, E. et al. Primary chemotherapy and preoperative irradiation for patients with stage II larger than 3 cm or locally advanced non-inflammatory breast cancer. **Radiotherapy and Oncology**, v. 42, n. 3, p. 219-229. Mar. 1997. DOI: 10.1016/S0167-8140(97)01923-3. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814097019233>. Acesso em: 21. jul. 2024.

VALENTINI, V. et al. Gender-Specific Genetic Predisposition to Breast Cancer: BRCA Genes and Beyond. **Cancers**, v. 16, n. 3, 579. 30 Jan. 2024. DOI:10.3390/cancers16030579. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/3/579>. Acesso em: 21. jul. 2024.

VAN DOOIJEWERT, C et al. “Grading of invasive breast carcinoma: the way forward.” *Virchows Archiv : an international journal of pathology* vol. 480,1 (2022): 33-43. doi:10.1007/s00428-021-03141-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196797/>. Acesso em: 19. Jul.2024.

VERONESI, U. et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. **New England Journal of medicine**, v. 349, n. 6, p. 546–553, 7 ago. 2003. DOI: 10.1056/NEJMoa012782. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa012782>. Acesso em: 21. jul. 2024.

VERONESI, U. et al. Breast cancer: from “maximum tolerable” to “minimum effective” treatment. **Frontiers in Oncology**, v. 2, p. 125, out. 2012. DOI: 10.3389/fonc.2012.00125. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3465814/>. Acesso em: 21. jul. 2024.

VON MINCKWITZ, G. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. **Journal of Clinical Oncology**: official journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 30, n. 15, p. 1796-804. 20 may. 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.38.8595. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.38.8595>. Acesso em: 21. jul. 2024.

VON MINCKWITZ, G. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 7, p. 617–628, 14 fev. 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814017>. Acesso em: 21. jul. 2024.

WAKS, A. G.; WINER, E. P. Breast Cancer Treatment: A Review. **JAMA**, v. 321, n. 3, p. 288, 22 jan. 2019. DOI: 10.1001/jama.2018.19323. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2721183>. Acesso em: 21. jul. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Classification of Tumours Editorial Board**. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. WHO classification of tumours series, 5 ed.; vol. 2

_____. **Breast Cancer**. 13 mar. 2024a. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 06/02/2024.

_____. **Body mass index (BMI)** 2024b. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>. Acesso em: 25 mar. 2024.

XU, X. et al. The residual cancer burden index as a valid prognostic indicator in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. **BMC Cancer**, v. 24, n. 1, p. 13, 2 jan. 2024. DOI: 10.1186/s12885-023-11719-z. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-023-11719-z>. Acesso em: 2 jun. 2025.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA (Continua)



QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS

ANÁLISE DOS TUMORES DE MAMA NÃO INFLAMATÓRIOS, COM ENVOLVIMENTO DE PELE (T4b): Elaboração de um fluxograma institucional que auxilie na decisão cirúrgica de pacientes com esse perfil de tumor.

01. DADOS DO PACIENTE:

INICIAIS DO NOME DO PACIENTE: _____.

Nº DO PRONTUÁRIO: _____.

DN: _____. **RAÇA/COR:** (1) Branco/ (2) negro / (3) amarelo / (4) pardo / (5) indígena / (9) sem informação.

ESTADO CIVIL: (1) solteiro / (2) casado / (3) viúvo/ (4) separado / (5) união consensual / (9) sem informação.

ESCOLARIDADE: (1) Nenhuma / (2) Fundamental incompleto/ (3) Fundamental completo/ (4) Nível médio/ (5) Nível superior incompleto/ (6) Nível superior completo/ (7) Alfabetizado (lê e escreve) / (9) Sem informação

IDADE: _____ ANOS. / **PROFISSÃO:** (1) Enfermeira / (2) Do lar/ (3) Cozinheira/ (4) Costureira/ (5) Auxiliar de creche/ (6) Biologista/ (7) faxineira / (8) auxiliar de escritório/ (9) Sem informação (10) cuidadora / (11) outro.

TABAGISMO: (1) Sim / (2) Não / (3) Ex. / **ETILISMO:** (1) Sim / (2) Não / (3) Ex. / **PESO:** _____. / **ALTURA:** _____. /

IMC: (1) Baixo peso (< 18,5) / (2) Peso normal (entre 18,5 e 24,9 Kg/m²) / (3) Sobrepeso (entre 25 e 29,9 Kg/m²) / (4) Obesidade grau 1 (entre 30 e 34,9 Kg/m²) / (5) Obesidade grau 2 (entre 35 e 39,9 Kg/m²) / (6) Obesidade extrema (ou mórbida) (maior que 40Kg/m²) / (9) Sem informação

02. COMORBIDADES: (0) Sem comorbidades / (1) Obesidade / (2) HAS / (3) HAS + obesidade / (4) Asma ou DPOC / (5) DM / (6) Hipotireoidismo / (7) DAC / (8) HAS + DM / (9) HAS + DM + DAC / (10) outros

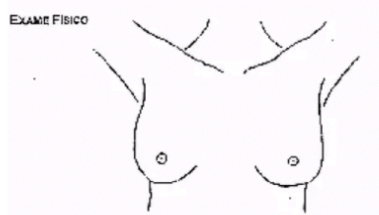
03. DATA DO DIAGNÓSTICO: _____.

04. EXAME FÍSICO NA TRIAGEM:

(1) T4bN0M0 (2) T4bN1M0 (3) T4bN2M0 (4) T4bN3M0

() **Tamanho do tumor de mama:** _____ cm. / (0) não descrito

EXAME FÍSICO



05. LOCALIZAÇÃO DA LESÃO:

(2) MAMA ESQUERDA (1) MAMA DIREITA

(1) QSL / (2) QSM / (3) JUQS / (4) QIL / (5) QIM / (6) UQM / (7) UQI / (8) UQL / (9) RRA / (10) TODOS QQ / (11) GL. MAMA ACESSÓRIA / (12) 2QQ / (13) 3 QQ / (14) sem essa informação

06. ACOMETIMENTO DE PELE (EDEMA): (0) não descrito / (1) Úlcera/ (2) Edema/ (3) Úlcera e edema/ (4) Não descrito/ (5) Retração / (6) Úlcera e edema / (7) Edema e retração .

(1) Menor que um quadrante - _____ cm (2) Um quadrante- _____ cm (3) Maior que um quadrante _____ cm. (4) não descrito.

07. AXILA: (1) POSITIVA (2) NEGATIVA (9) sem informação _____.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA (Continuação)



INTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DO PROEJETO ANÁLISE DOS TUMORES DE MAMA NÃO INFLAMATÓRIOS, COM ENVOLVIMENTO DE PELE (T4b): Elaboração de um fluxograma institucional que auxilie na decisão cirúrgica de pacientes com esse perfil de tumor.

08. IMAGEM MAMÁRIA:

(0) Sem imagem / (1) MMG unilateral (2) MMG bilateral (3) USG unilateral (4) USG bilateral (5) MMG e USG bilaterais (6) MMG bilateral e USG unilateral / (7) MMG + USG unilaterais / (8) MMG e RNM

(0) Sem imagem / (1) Edema de pele / (2) Assimetria / (3) Nódulo / (4) Calcificações / (5) Distorção / (6) Retração / (7) Sem imagem suspeita / (8) Edema e assimetria / (9) Nódulo e calcificação / (10) Edema e nódulo / (11) Edema e distorção / (12) Nódulo e retração / (13) Edema e calcificação / (14) Nódulo, retração e distorção / (15) Nódulo, edema e assimetria / (16) Edema, nódulo e retração / (17) Edema, calcificação e distorção / (18) retração e assimetria / (19) nódulo, micro e distorção / (20) micro, assimetria e distorção / (21) nódulo, retração e calcificação / (22) edema, nódulo e micro / (23) edema, calcificação e assimetria / (24) retracao+ assimetria + distorção

- **Imagem suspeita descrita em mama contralateral:** (0) sem imagem / (1) Edema de pele / (2) Assimetria / (3) Nódulo / (4) Calcificações / (5) Distorção / (6) Retração / (7) Sem imagem suspeita / (8) linfonodo suspeito

- **Tamanho na imagem:** _____ cm. / (0) Sem imagem / (2) Não cita tamanho.

09. TIPO HISTOLÓGICO: (1) CDI tipo não especial / (2) Carcinoma lobular / (3) Carcinoma ductal microinvasor / (6) carcinoma papilífero / (7) carcinoma invasor micropapilar / (8) carcinoma mucinoso / (9) carcinoma anaplásico / (10) carcinoma adenóide cístico

10. IMUNO-HISTOQUÍMICA:

- **Expressão de HER2:** () HER2 + () HRE2 – () inconclusivo

- **Receptor de Estrogênio:** () Positivo () Negativo

- **Receptor de progesterona:** () Positivo () Negativo

- **Subtipo molecular:** (1) Luminal A (2) Luminal B (3) HER2+ (4) Triplo positivo (5) Triplo negativo (6) outra (7) luminal sem Ki67 (8) incompleto – não tem HER-2

11. GRAU HISTOLÓGICO: (1) Grau I (2) Grau II (3) Grau III (4) sem relato.

12. ÍNDICE DE PROLIFERAÇÃO CELULAR KI67: (1) < 14% / (2) > 14% / (3) sem Ki67%

13. QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE: (0) Não fez QT neo / (1) Antraciclina (A) + Ciclofosfamida (C) + Docetaxel (TXT) / (2) A + C + TXT + Herceptin (H) / (3) A + C + Taxol / (4) FAC + TXT / (5) AC + Taxol + outros / (6) Platina / (7) FAC + TXT + HERCEPTIN / (8) Outro: / (9) hormônio neo

Data de início: _____ **Data de fim:** _____

14. TEMPO ENTRE INÍCIO DE TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO: _____ dias.

15. INTERNAÇÃO CLÍNICA DURANTE TRATAMENTO NEOADJUVANTE: (0) sem QT / (1) Sim / (2) Não.

16. INTERROMPEU QUIMIOTERAPIA:

(0) sem QT / (1) Sim / (2) Não. Causa: (0) Não interrompeu / (1) Intolerância / (2) Sem resposta ou piora / (3) Metástase / (4) Neutropenia febril (intolerância) / (5) Infecção / (6) outra.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA (Continuação)



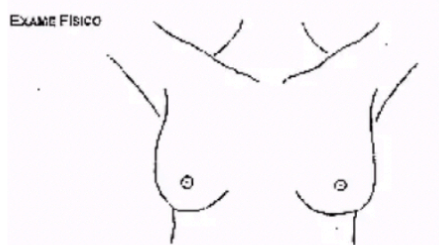
INTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DO PROJETO ANÁLISE DOS TUMORES DE MAMA NÃO INFLAMATÓRIOS, COM ENVOLVIMENTO DE PELE (T4b): Elaboração de um fluxograma institucional que auxilie na decisão cirúrgica de pacientes com esse perfil de tumor.

17. EXAME FÍSICO PÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE:

() Tamanho do tumor de mama: _____ cm

() Axila – () positiva () negativa

() Pele – () redução _____ cm / () Manteve _____ cm / () aumentou _____ cm



18. RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE:

- Clínica: (1) completa / (2) parcial / (3) doença estável / (4) progressão de doença local / (5) progressão a distância / (6) não fez QT / (7) sem dados para avaliar.

- Patológica: (1) sem resposta / (2) parcial / (3) completa / (4) não fez QT / (5) sem dados para avaliar / (6) aumentou

19. IMAGEM MAMÁRIA PÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE: (0) sem QT neo

() Não / () Sim – (1) MMG unilateral / (2) MMG bilateral / (3) USG unilateral / (4) USG bilateral / (5) sem imagem / (6) MMG e RNM

20. TEMPO ENTRE TÉRMINO DE TRATAMENTO NEOADJUVANTE E CIRURGIA: _____.

21. CIRURGIA MAMARIA/ AXILAR:

- Data: _____.

- Tipo: **Mama:** (1) Mastectomia / (2) Ressecção segmentar // **Axila:** (1) Biopsia de linfonodo sentinela / (2) Esvaziamento axilar / (3) Sem abordagem na axila.

22. HISTOPATOLOGICO DE PEÇA CIRURGICA:

- Tumor em mama – tamanho (cm): _____.

- Extensão de pele acometida: (1) Só Pele / (2) mamilo e aréola/ (3) não acomete pele, aréola nem mamilo/ (4) pele, mamilo e aréola / (5) Paget mamilo.

Axila: Número de linfonodos retirados: _____ / Número de linfonodos acometidos: _____.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA (Conclusão)



INTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DO PROJETO ANÁLISE DOS TUMORES DE MAMA NÃO INFLAMATÓRIOS, COM ENVOLVIMENTO DE PELE (T4b): Elaboração de um fluxograma institucional que auxilie na decisão cirúrgica de pacientes com esse perfil de tumor.

23. REABORDAGEM CIRURGICA:

(1) Sim. Data: _____. Motivo: _____.

(2) Não / (3) sem relato.

24. TRATAMENTO ADJUVANTE: (1) Não.

(2) Sim. Qual? (0) / Não fez / (1) Hormonioterapia / (2) Radioterapia / (3) Zoladex / (4) Goserelina / (5) Herceptin / (6) QT / (7) Hormônio e radio / (8) Radio e herceptin / (9) Hormônio, radio e herceptin / (10) Hormonioterapia, Radioterapia, Zoladex e Goserelina / (11) QT + RT + hormônio / (12) QT + hormônio

25. DATA DE INÍCIO DO TRATAMENTO POS CIRURGICO (ADJUVANCIA) : _____.

26. RECIDIVA TUMORAL EM 5 ANOS:

(1) Sim – data: _____.

(2) Não / (3) Sem relato.

27. METÁSTASE PÓS-TRATAMENTO:

(1) Sim – data: _____.

(2) Não / (3) Sem relato.

28. SÍTIO DE METASTASES: (0) Sem metástase / (1) Óssea / (2) SNC / (3) Pulmão / (4) Fígado / (5) Outro / (6) Sem relato

29. OBITO:

(1) Sim – data: _____.

(2) Não / (3) Sem relato.

30. TESTE GENÉTICO:

(1) Sim – positivo ou negativo

(2) Não.

31. SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA (SLD): _____.

32. SOBREVIDA GLOBAL (SG): _____.

33. DATA DA ÚLTIMA CONSULTA NO INCA: _____.

**APÊNDICE B - CARTA DE SOLICITAÇÃO DE ISENÇÃO DO TERMO DE
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Referência: AVALIAÇÃO DOS TUMORES DE MAMA NÃO INFLAMATÓRIOS, COM ENVOLVIMENTO DE PELE (T4b): Elaboração de um fluxograma institucional individualizado de conduta cirúrgica.

Pesquisador Responsável: Fernanda J C Labre

Ao Comitê de Ética em Pesquisa

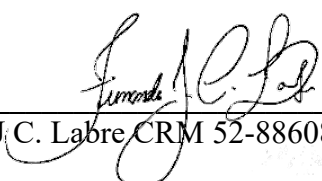
Instituto Nacional de Câncer (INCA):

Vimos por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado Tumores de mama T4b são realmente uma única entidade? Estudo de coorte retrospectiva proposto por Fernanda J. Cunha Labre

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional e descritivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa, e iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Rio de Janeiro, 16 de outubro de 2023



Fernanda J.C. Labre CRM 52-88608-4

**APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
MÉDICOS MASTOLOGISTAS PARA AVALIAÇÃO DO FLUXOGRAMA**

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para médicos mastologistas para
Avaliação do Fluxograma**

Pesquisa: **AVALIAÇÃO DOS TUMORES DE MAMA NÃO INFLAMATÓRIOS, COM ENVOLVIMENTO DE PELE (T4b)**: Elaboração de um fluxograma institucional individualizado de conduta cirúrgica.

Você está sendo convidado (a) a participar deste estudo porque faz parte do grupo de oncologistas e mastologistas que decidem a terapêutica das pacientes com tumores de mama localmente avançado, mais especificamente T4b sem metástases. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências da sua participação. Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento.

Leia as informações com atenção e converse com a pesquisadora responsável e com a equipe de pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com a pesquisadora responsável. Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

Assinatura do participante

Assinatura do investigador

**APÊNDICE D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
PROFISSIONAIS HCIII-INCA – COMITÊ DE ESPECIALISTAS**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para profissionais do HCIII- INCA

Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS TUMORES DE MAMA NÃO INFLAMATÓRIOS, COM ENVOLVIMENTO DE PELE (T4b): Elaboração de um fluxograma institucional individualizado de conduta cirúrgica.

Você está sendo convidado (a) a participar deste estudo porque faz parte do grupo de profissionais que prestam assistência as pacientes com tumores de mama localmente avançado, mais especificamente T4b sem metástases. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências da sua participação. Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento.

Leia as informações com atenção e converse com a pesquisadora responsável e com a equipe de pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com a pesquisadora responsável. Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

Assinatura do participante

Assinatura do investigador

**APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA
OS ESPECIALISTAS (Continua).**

Estudo dos tumores não inflamatórios T4b - Proposta para elaboração de um fluxograma institucional

Este formulário destina-se a execução da segunda etapa do estudo intitulado "**Estudo dos tumores de mama não inflamatórios, com envolvimento de pele (T4b): Elaboração de um fluxograma institucional que auxilie na decisão cirúrgica de pacientes com esse perfil de tumor**".

A primeira parte consiste no **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** para participação na pesquisa. Por favor, **leia todo o documento com atenção**.

Caso você cumpra o critérios de elegibilidade abaixo e aceite participar do estudo, será dada continuidade ao questionário específico, objeto deste trabalho.

** Indica uma pergunta obrigatória*

1. **Você é um(a) mastologista que trabalha no Instituto Nacional do Câncer / Hospital do Câncer III (INCA/HCIII) há mais de 2 anos?** *

Marcar apenas uma oval.

☐ sim *Pular para a pergunta 2*

☐ não

Pular para a seção 2 (Agradecemos a sua participação, mas você não atende aos critérios de elegibilidade para essa pesquisa.)

Agradecemos a sua participação, mas você não atende aos critérios de elegibilidade para essa pesquisa.

APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa **porque é um(a) mastologista que trabalha no HCIII**. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento, caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

O objetivo desta pesquisa é avaliar o perfil clínico, patológico das pacientes com diagnósticos de câncer de mama classificados como T4b, no HCIII, em dois períodos distintos, comparando o acometimento focal e difuso. A partir dos resultados, criar um fluxograma institucional que auxilie na decisão cirúrgica desses pacientes

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Você está sendo convidado a compor o comitê de especialistas avaliadores para a segunda etapa deste trabalho, que consiste na criação de um fluxograma institucional para individualização de decisões cirúrgicas para os tumores classificados como T4b.

O objetivo deste instrumento é estabelecer uma forma padronizada de avaliação clínica e radiológica dos pacientes com cancer de mama T4b, que possa auxiliar a equipe assistente na tomada de decisões cirúrgicas de mama e axila sem prejuízo da segurança oncológica.

A sua participação ocorrerá por meio do preenchimento de formulário *Google Forms* que tem como objetivo avaliação dos itens incluídos no instrumento proposto. Você terá a oportunidade de responder quanto ao seu grau de concordância sobre a relevância e adequação de cada item apresentado no instrumento com as seguintes opções de resposta: 1- discordo totalmente, 2- discordo, 3- concordo; 4- concordo totalmente. Caso alguma resposta seja 1- discordo totalmente ou 2- discordo, será disponibilizado espaço para comentários que possam justificar a discordância e contribuir para a posterior discussão do item em questão.

Os itens que obtiverem respostas discordantes, serão debatidos de forma presencial por um grupo composto por 5 especialistas mastologistas que atuem há mais de cinco anos no HCIII, sejam funcionários públicos e tenham participado do comitê de especialista

APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

avaliadores da segunda etapa deste trabalho. Este grupo deverá debater os temas discordantes e gerar um consenso que possa subsidiar a tomada de decisões para modificações ou eliminação de itens do fluxograma proposto.

BENEFÍCIOS

Você não será remunerado por sua participação e esta pesquisa não poderá oferecer benefícios diretos a você. Se você concorda com a sua participação do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes desta pesquisa.

O benefício principal da sua participação é indireto e constitui da possibilidade de que no futuro, com os resultados alcançados com esta pesquisa, **haja um aprimoramento da rotina institucional de assistência cirúrgica aos pacientes com cancer de mama T4b baseado na extensão do acometimento tumoral, no Instituto Nacional do Câncer Unidade III.**

RISCOS

Considerando que o formulário *Google Form* poderá ser encaminhado a você por meio de algum email pessoal, existe o risco de **perda de confidencialidade** quanto a sua identificação no período de recrutamento dos especialistas para o envio do formulário. No entanto, quando você encaminhar o formulário preenchido, ele será devolvido ao pesquisador de forma não identificada. Desta forma, seus dados serão tratados de forma confidencial, isto é, nenhuma informação que o(a) identifique será divulgada em publicações resultantes da pesquisa.

CUSTOS

Se você concordar com a participação neste estudo, **você não terá quaisquer custos ou despesas** (gastos) pela sua participação nesta pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre **seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa**. Seus dados somente serão utilizados sem sua identificação. Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para **Fernanda Labre, no telefone (21) 98181-8277**, de segunda a sexta-feira, de 8h às 17h. **Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA**, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todas as pessoas que se voluntariaram a participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende N°128, Sala 203, de segunda a sexta de 9h a 17h, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: cep@inca.gov.br.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da minha participação como integrante no comitê de especialistas avaliadores deste estudo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas.

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos, benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

2. **Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.** *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

Perfil profissional do Comitê de Especialistas

**APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA
OS ESPECIALISTAS (Continuação)**

3. Data de nascimento *

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

4. Ano em que concluiu a graduação em Mastologia *

5. Maior titulação *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ graduação
- ☐ especialização/ pós-graduação lato-sensu
- ☐ mestrado
- ☐ doutorado
- ☐ pós-doutorado

6. Anos de experiência no Hospital do Câncer III *

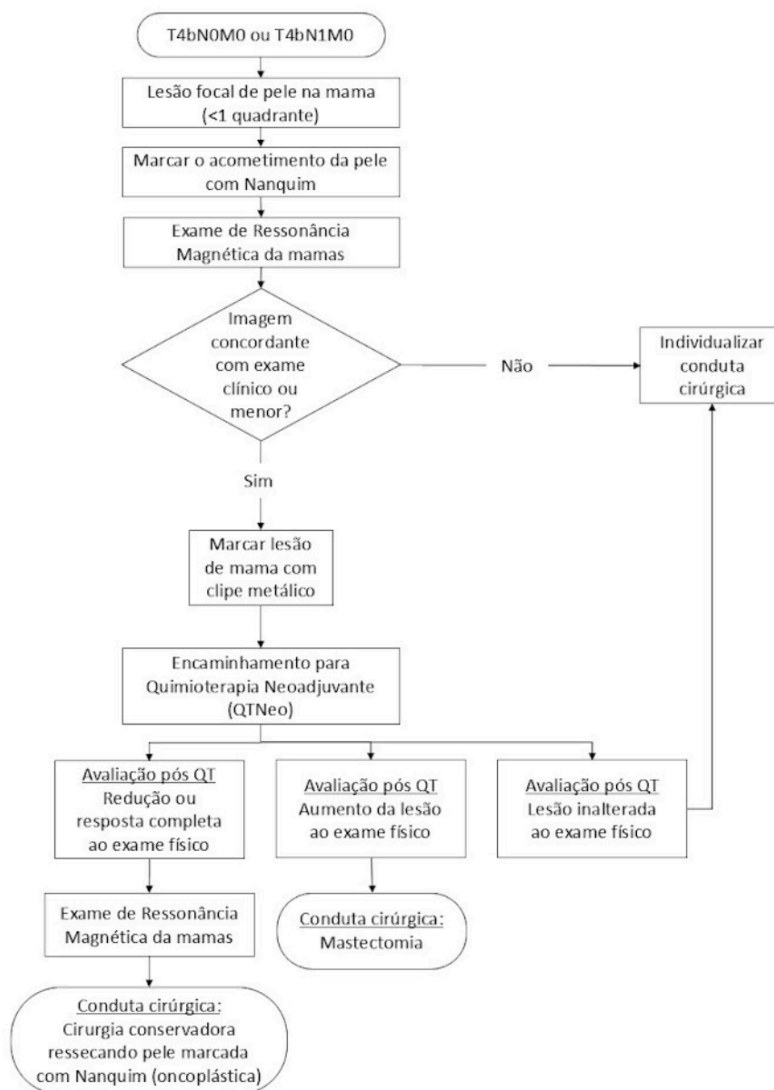
APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

- Os **itens 1 a 5** tem como objetivo a **avaliação clínico-radiológica da mama** antes e depois do tratamento sistêmico oncológico, e posterior decisão de conduta cirúrgica.
- Características do tamanho do tumor e a dimensão do acometimento cutâneo será minuciosamente pesquisado pelo exame físico e radiológico. A marcação das lesões será realizada antes do tratamento cirúrgico para o caso de resposta completa após quimioterapia neoadjuvante.
- Os **itens 6 a 9** tem como objetivo a **avaliação clínico-radiológica da axila** antes e depois do tratamento sistêmico oncológico, e posterior decisão de conduta cirúrgica.
- Caso alguma de suas respostas seja: **1- discordo totalmente ou 2- discordo, você poderá justificar sua discordância e contribuir para a posterior discussão do item em questão.**

ITENS 1 A 5 - Avaliação clínico-radiológica da mama antes e depois do tratamento sistêmico oncológico, e posterior decisão de conduta cirúrgica.

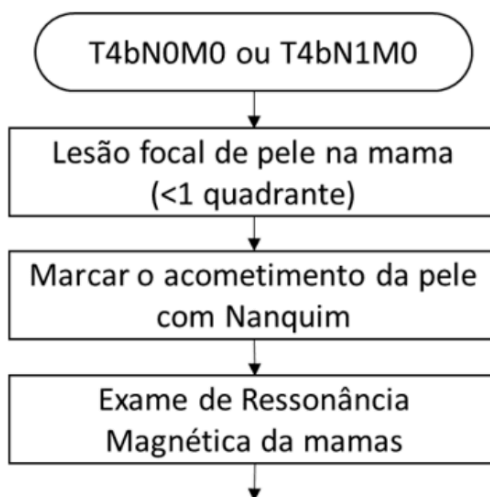
APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

7.



APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

8. **Item 1- Identificação de um caso de câncer de mama T4bN0M0 ou T4bN1M0.** *
Em caso de identificação de lesão focal (< 1 quadrante de pele e até 1 quadrante de tecido mamário) marcar o acometimento de pele com nanquim.



Marcar apenas uma oval.

- ☐ 1- discordo totalmente *Pular para a pergunta 9*
- ☐ 2- discordo *Pular para a pergunta 9*
- ☐ 3- concordo parcialmente *Pular para a pergunta 10*
- ☐ 4- concordo totalmente *Pular para a pergunta 10*

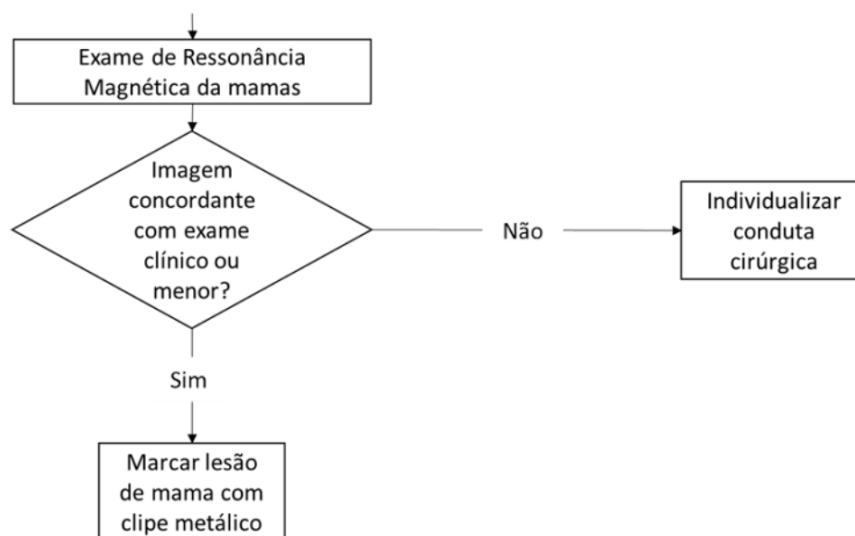
**APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA
OS ESPECIALISTAS (Continuação)**

9. **Você respondeu 1 (discordo totalmente) ou 2 (discordo). Justifique a sua resposta** *



APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

10. **Item 2- Submeter a ressonância magnética para avaliar concordância clínica e radiológica.** *
- Em caso de concordância (imagem concordante com exame clínico ou menos)*, prosseguir com intuito de cirurgia conservadora, marcar lesão de mama com clipe metálico e encaminhar a quimioterapia neoadjuvante.**
- Em caso de discordância, individualizar conduta.**

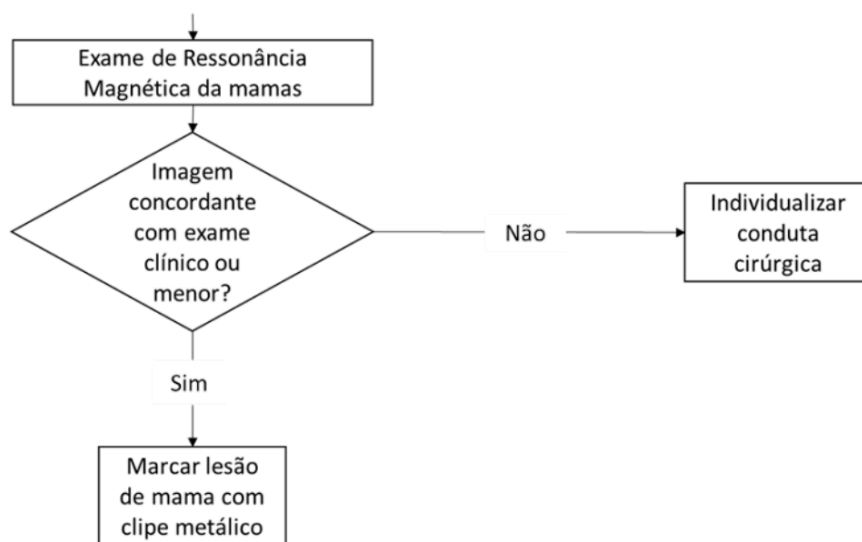


Marcar apenas uma oval.

- ☐ 1- discordo totalmente *Pular para a pergunta 11*
- ☐ 2- discordo *Pular para a pergunta 11*
- ☐ 3- concordo parcialmente *Pular para a pergunta 12*
- ☐ 4- concordo totalmente *Pular para a pergunta 12*

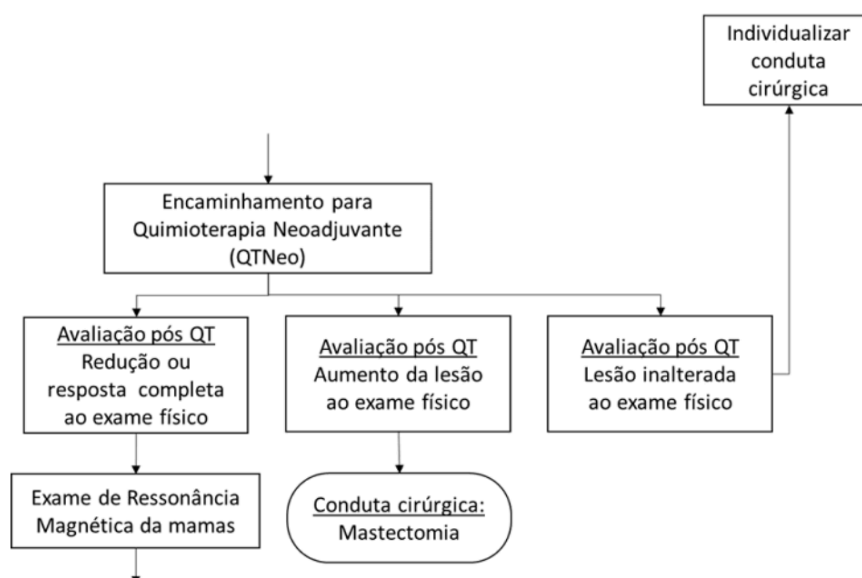
**APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA
OS ESPECIALISTAS (Continuação)**

11. **Você respondeu 1 (discordo totalmente) ou 2 (discordo). Justifique a sua resposta ***



APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

12. **Item 3 – Após quimioterapia neoadjuvante reavaliar as mamas com exame físico. Em ***
caso de redução da lesão ou resposta clínica completa, realizar nova ressonância
magnética de mamas.

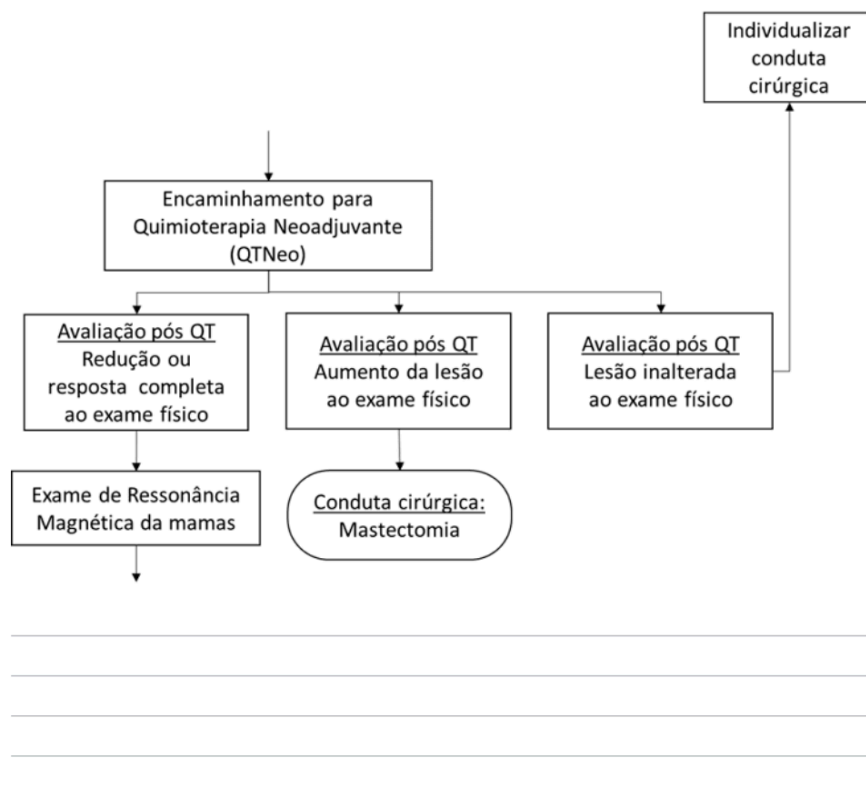


Marcar apenas uma oval.

- ☐ 1- discordo totalmente Pular para a pergunta 13
- ☐ 2- discordo Pular para a pergunta 13
- ☐ 3- concordo parcialmente Pular para a pergunta 14
- ☐ 4- concordo totalmente Pular para a pergunta 14

APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

13. **Você respondeu 1 (discordo totalmente) ou 2 (discordo). Justifique a sua resposta ***

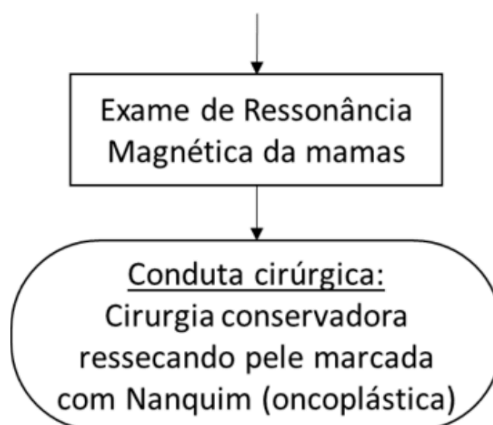


APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

14. **Item 4 – Após confirmação radiológica de redução ou reposta radiológica completa, proceder com cirurgia de ressecção segmentar de mama, respeitando os critérios de NCCN de contraindicação de cirurgia conservadora*. A radioterapia deverá ser assegurada após cirurgia.** *

* câncer de mama com extenso envolvimento cutâneo ou linfático na derme, microcalcificações difusas suspeitas, incapacidade de obter margens livres em múltiplas tentativas de excisão, mutação ATM homozigota, pacientes gestantes que não podem receber radioterapia dentro de 12 a 16 semanas e em casos específicos de doença multicêntrica (que recebeu quimioterapia ou terapia endócrina adjuvante, se 40 anos ou menos, se cancer de mama tripo negativo, quando há mais de 2 lesões envolvendo mais de 2 quadrantes por avaliação da ressonância magnética, lesão individual maior ou igual a cinco centímetros, portador de BRCA, incapacidade de obter margens negativas, axila N2-N3 e qualquer motivo que impeça a radioterapia da mama.

As contraindicações relativas são predisposição genética conhecida para cancer de mama, mutação patológica do gene p53 (Síndrome de Li-Fraumeni), doença ativa do tecido conectivo como lúpus e esclerodermia e radioterapia previa na área afetada. Nesses casos relativos, a conduta deve ser individualizada (NCCN, 2025).

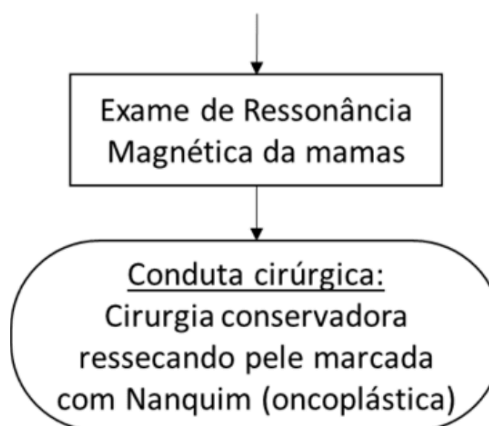


Marcar apenas uma oval.

- ☐ 1- discordo totalmente Pular para a pergunta 15
- ☐ 2- discordo Pular para a pergunta 15
- ☐ 3- concordo parcialmente Pular para a pergunta 16
- ☐ 4- concordo totalmente Pular para a pergunta 16

**APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA
OS ESPECIALISTAS (Continuação)**

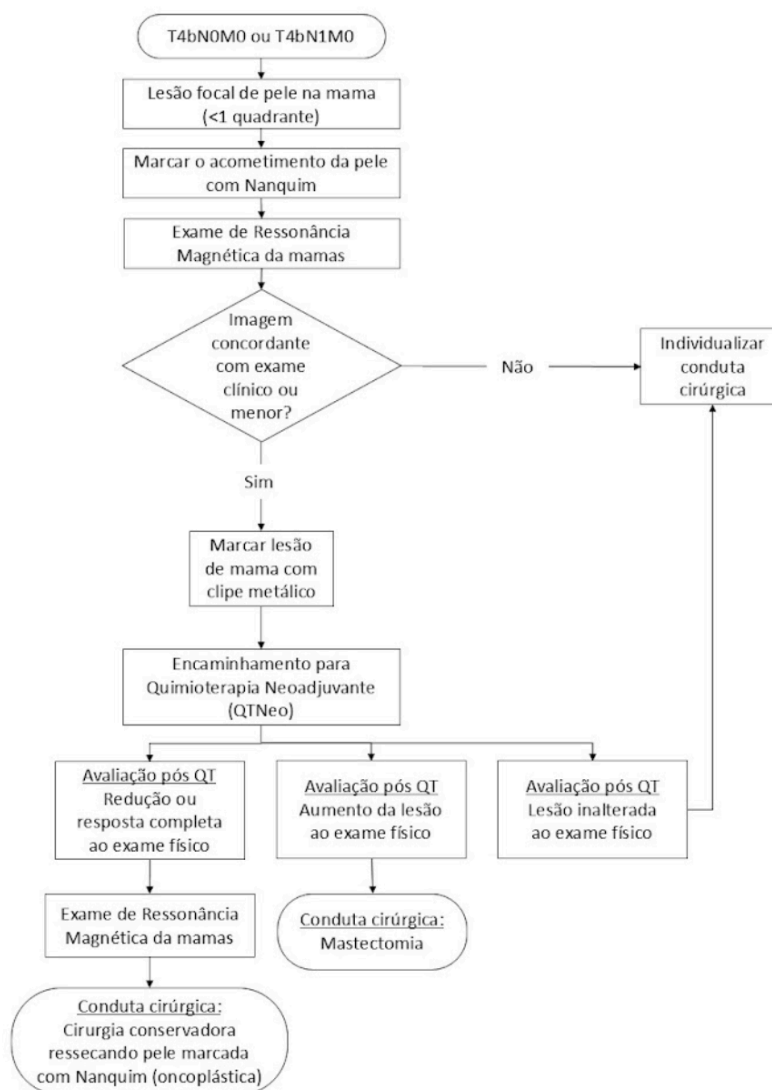
15. **Você respondeu 1(discordo totalmente) ou 2(discordo). Justifique a sua resposta** *



Seção sem título

APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

16. **Item 5 – Agora, reveja o fluxograma completo. Você concorda com o fluxograma apresentado para cirurgia de mama do T4b?** *



Marcar apenas uma oval.

- ☐ 1- discordo totalmente
- ☐ 2- discordo
- ☐ 3- concordo parcialmente

**APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA
OS ESPECIALISTAS (Continuação)**

☐ 4- concordo totalmente

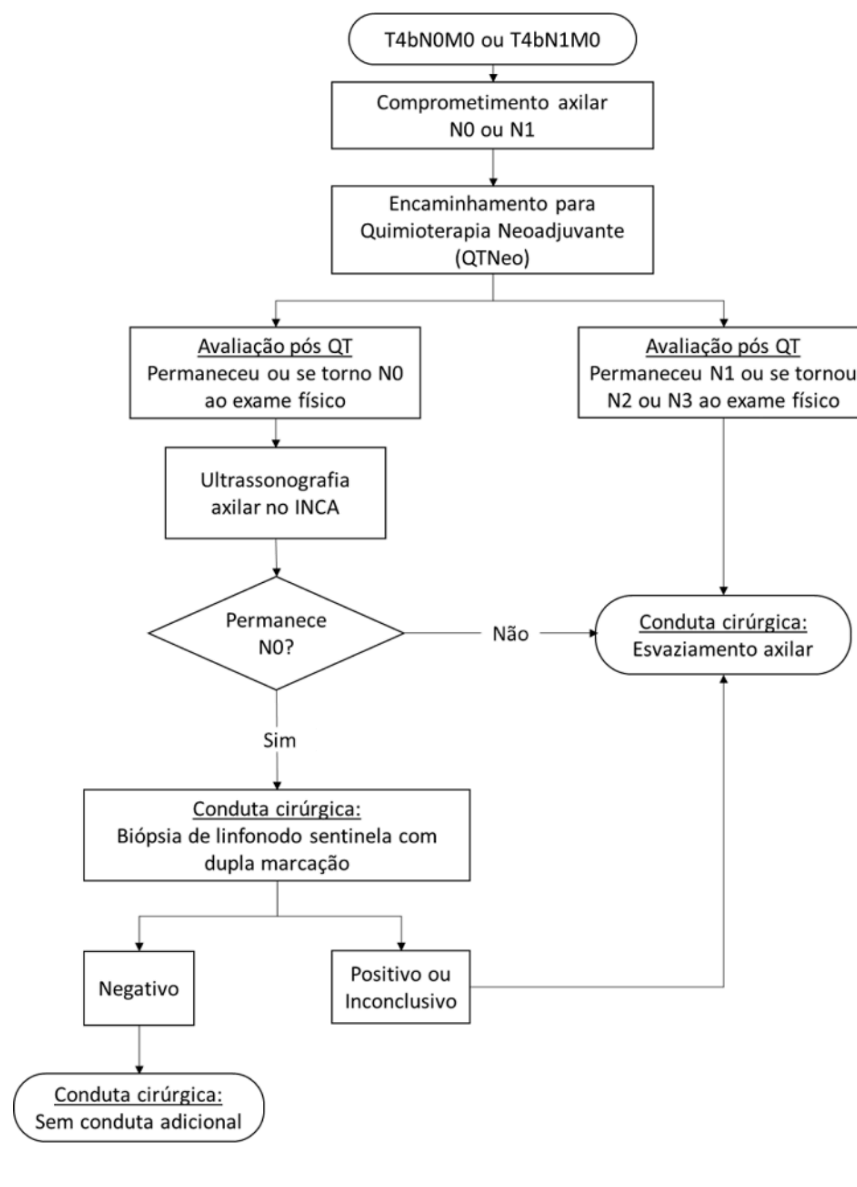
Seção sem título

17. **Utilize o campo abaixo caso queira contribuir com algum comentário.**

ITENS 6 a 9 - Avaliação clínico-radiológica da axila antes e depois do tratamento sistêmico oncológico, e posterior decisão de conduta cirúrgica.

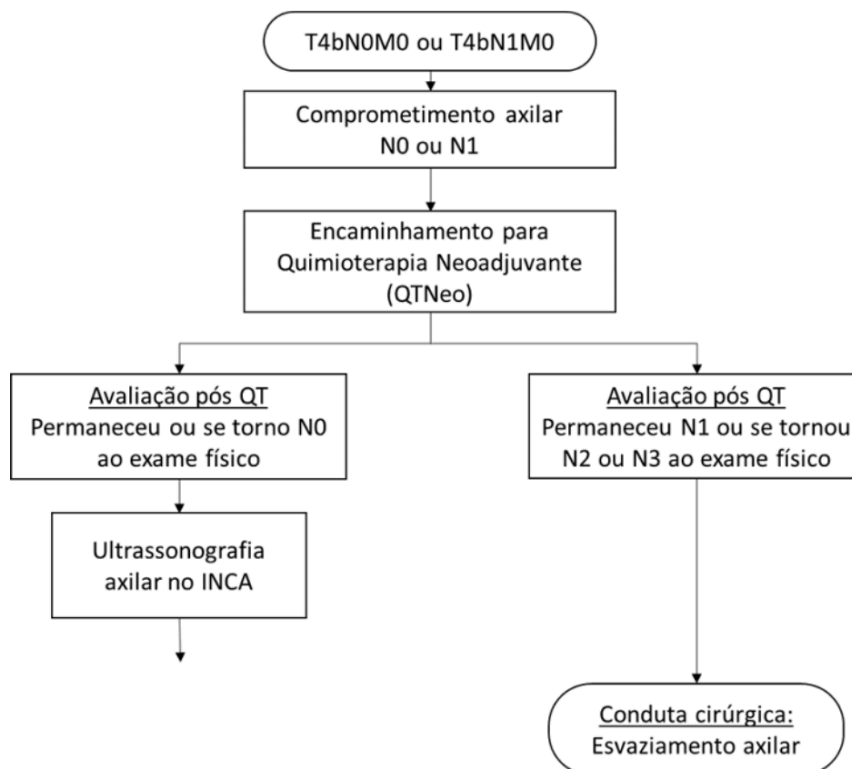
APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

18.



**APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA
OS ESPECIALISTAS (Continuação)**

19. **Item 6 – Em relação a axila, se detectado N0 ou N1 e após quimioterapia neoadjuvante permanecer ou se tornar N0, proceder ultrassonografia (USG) axilar para confirmação radiológica. Em caso de N1,N2 ou N3 após quimioterapia, proceder esvaziamento axilar.** *

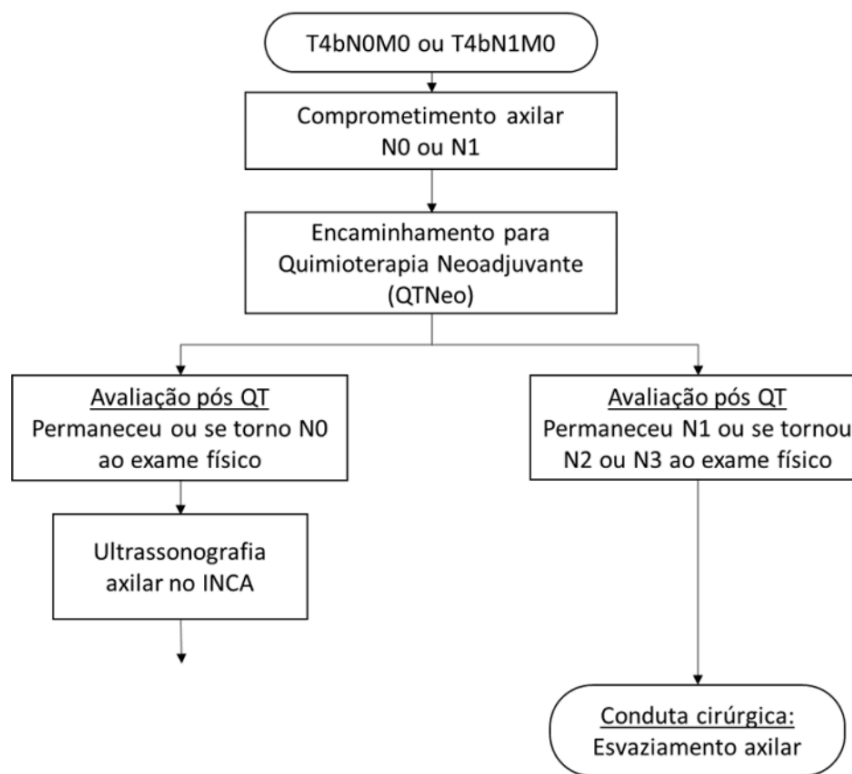


Marcar apenas uma oval.

- ☐ 1- discordo totalmente Pular para a pergunta 20
- ☐ 2- discordo Pular para a pergunta 20
- ☐ 3- concordo parcialmente Pular para a pergunta 21
- ☐ 4- concordo totalmente Pular para a pergunta 21

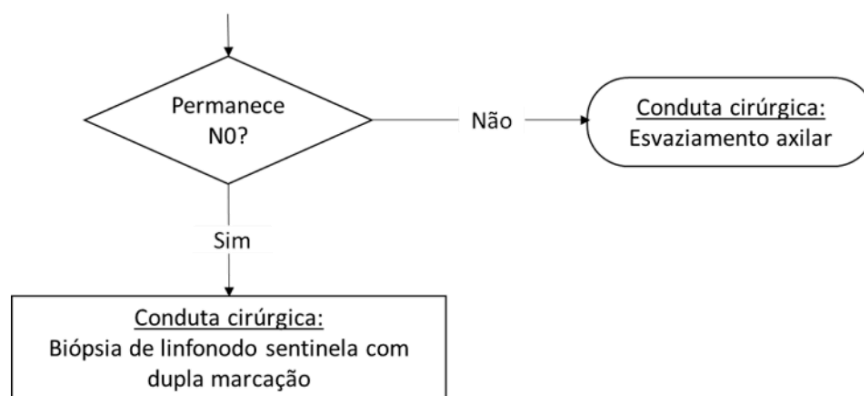
**APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA
OS ESPECIALISTAS (Continuação)**

20. **Você respondeu 1 (discordo totalmente) ou 2 (discordo). Justifique a sua resposta ***



**APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA
OS ESPECIALISTAS (Continuação)**

21. **Item 7 – Se na análise de USG axilar permanecer N0, proceder biópsia de linfonodo sentinela (BLS). Em caso de suspeição de doença axilar, realizar o esvaziamento axilar.** *

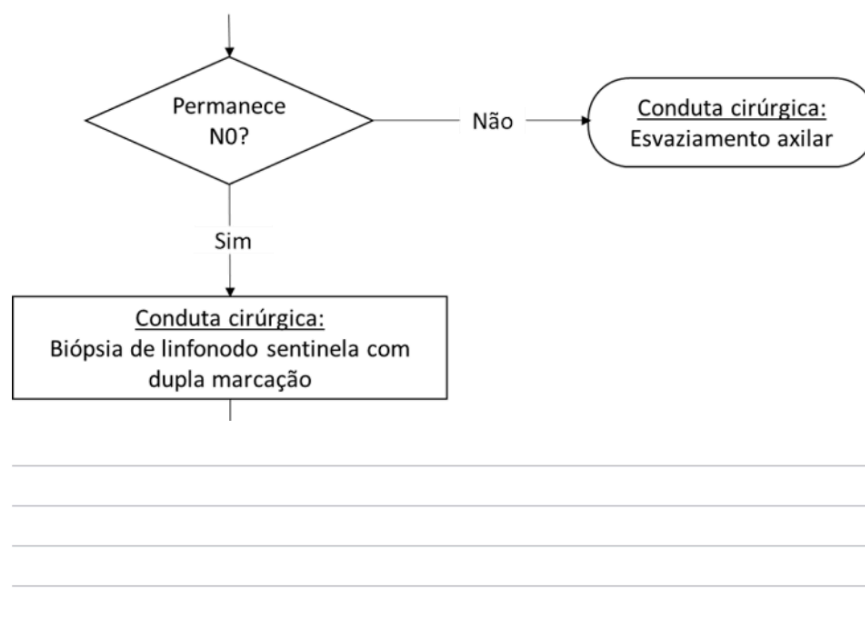


Marcar apenas uma oval.

- ☐ 1- discordo totalmente Pular para a pergunta 22
- ☐ 2- discordo Pular para a pergunta 22
- ☐ 3- concordo parcialmente Pular para a pergunta 23
- ☐ 4- concordo totalmente Pular para a pergunta 23

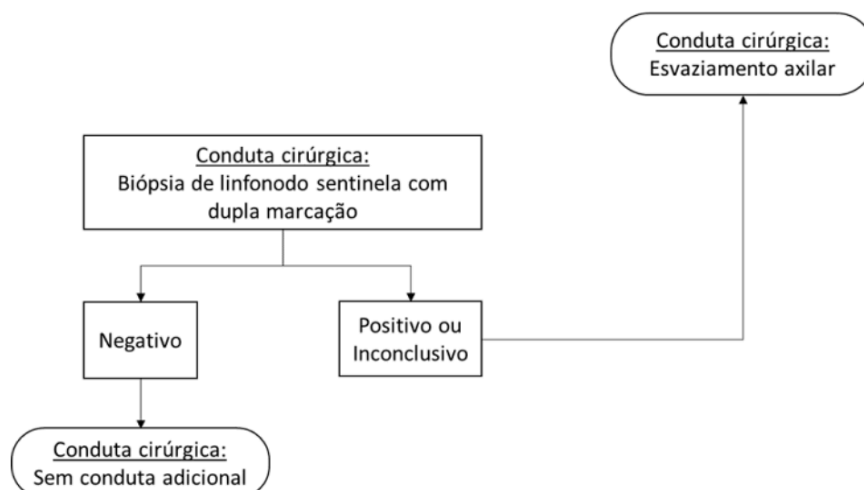
APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

22. Você respondeu 1 (discordo totalmente) ou 2 (discordo). Justifique a sua resposta *



APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

23. **Item 8 – Axila que permanece N0 após quimioterapia será submetida a BLS. Se na análise histopatológica não houver acometimento da neoplasia maligna, não haverá conduta adicional. Se houver células malignas nos linfonodos, se inconclusivo ou não detectar o(s) linfonodo(s) sentinela(s) será realizado o esvaziamento axilar.** *

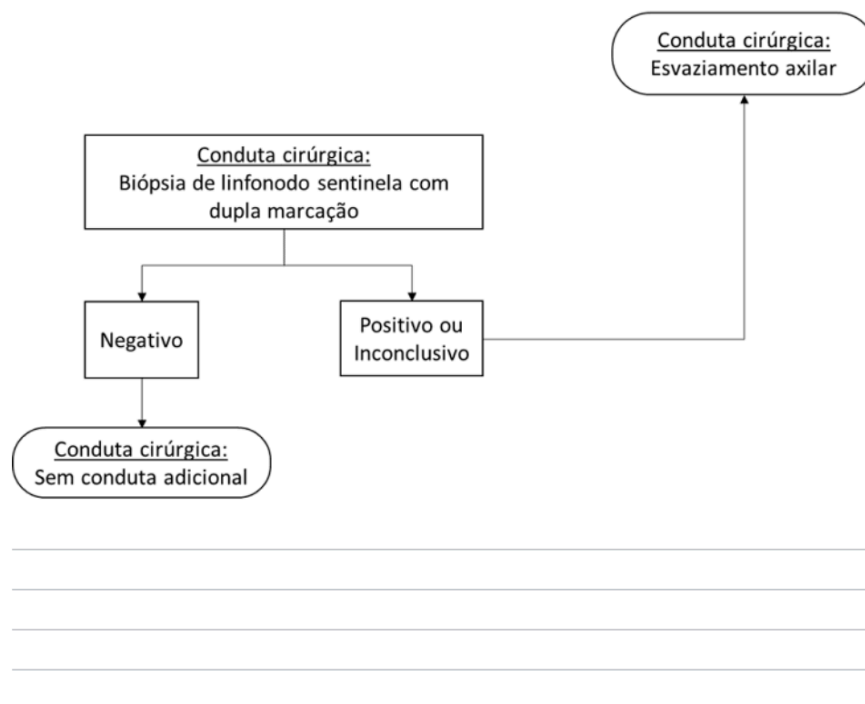


Marcar apenas uma oval.

- ☐ 1- discordo totalmente Pular para a pergunta 24
- ☐ 2- discordo Pular para a pergunta 24
- ☐ 3- concordo parcialmente Pular para a pergunta 25
- ☐ 4- concordo totalmente Pular para a pergunta 25

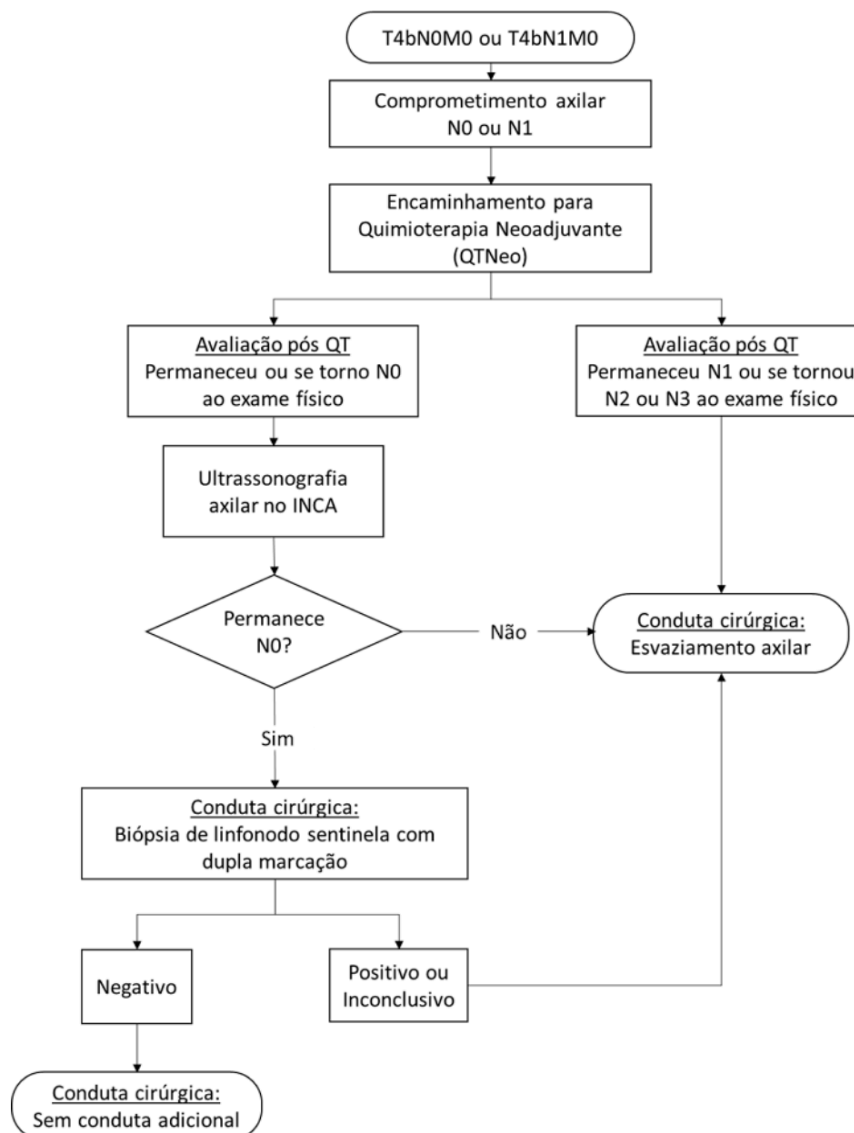
**APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA
OS ESPECIALISTAS (Continuação)**

24. **Você respondeu 1 (discordo totalmente) ou 2 (discordo). Justifique a sua resposta**



APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA OS ESPECIALISTAS (Continuação)

25. **Item 9 – Agora, reveja o fluxograma completo. Você concorda com o fluxograma apresentado para cirurgia axilar do T4b?** *



Marcar apenas uma oval.

- ☐ 1- discordo totalmente
- ☐ 2- discordo
- ☐ 3- concordo parcialmente

**APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DISPONIBILIZADO VIA GOOGLE FORMS PARA
OS ESPECIALISTAS (Continuação)**

☐ 4- concordo totalmente

26. **Utilize o campo abaixo caso queira contribuir com algum comentário.**

Agradecemos sua participação nesta pesquisa! Clique em enviar para finalizar.

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários

APÊNDICE F – PRODUTO TÉCNICO-TECNOLÓGICO.

**MESTRADO PROFISSIONAL EM
SAÚDE COLETIVA E CONTROLE DO CÂNCER**

PPGCan

FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE

**FLUXOGRAMA INSTITUCIONAL PARA AUXILIAR NA
DECISÃO CIRÚRGICA DAS PACIENTES T4BN0M0 OU
T4BN1M0**

Produto Técnico-Tecnológico tipo Protocolo apresentado como requisito parcial para conclusão do Curso de Pós-Graduação (Mestrado Profissional) em Saúde Coletiva, oferecido pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA, criação de Fluxograma institucional para auxiliar na decisão cirúrgica das pacientes T4bN0M0 ou T4bN1M0.

Orientador(a): Prof.^a Dra. Anke Bergmann

Coorientador(a): Prof.^a Dra. Susanne Crocamo

FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE

Rio de Janeiro
2025

**Fluxograma Institucional para Auxiliar na Decisão Cirúrgica das Pacientes T4bN0M0
ou T4bN1M0**

Produto Técnico-tecnológico, na forma de protocolo do Mestrado Profissional apresentado ao Instituto Nacional de Câncer, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Saúde Coletiva e Controle do Câncer.

Orientador(a): Prof.^a Dra. Anke Bergmann

Coorientadora: Prof.^a Dra. Susanne Crocamo

Rio de Janeiro

2025

APRESENTAÇÃO

Este relatório apresenta o **Produto Técnico-Tecnológico (PTT)** intitulado **“Fluxograma Institucional para Apoio à Decisão Cirúrgica em Pacientes com Câncer de Mama T4bN0M0 ou T4bN1M0”**.

O produto foi desenvolvido como um **Produto Mínimo Viável (MVP)** no contexto do Programa de Mestrado Profissional em Saúde Coletiva e Controle do Câncer (PPGCan), do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA.

A dissertação que fundamenta este PTT teve como objetivo propor a **individualização das condutas cirúrgicas** frente à heterogeneidade dos tumores classificados como T4b, especialmente no que se refere à extensão e padrão de acometimento cutâneo.

A partir da análise de dados de uma coorte retrospectiva e da revisão da literatura especializada, identificou-se a necessidade de delinear critérios mais específicos para a abordagem cirúrgica desses casos. Assim, foi desenvolvido um **fluxograma institucional**, com diretrizes separadas para o manejo cirúrgico da **mama** e da **axila**, a fim de orientar de forma padronizada e segura a prática clínica em ambientes hospitalares de referência oncológica.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IVC - Índice de Validade de Conteúdo

MVP - Produto Mínimo Viável

PPGCan- Programa de Mestrado Profissional em Saúde Coletiva e Controle do Câncer

PTT- Produto Técnico-Tecnológico

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	172
2	JUSTIFICATIVA	172
3	OBJETIVO	172
4.	METODOLOGIA DE DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO.....	172
4.1	Diagnóstico situacional.....	172
4.2	Confecção do fluxograma inicial.....	173
4.3	Identificação dos profissionais envolvidos.....	174
4.4	Confecção e aplicação do questionário.....	175
4.5	Perfil dos profissionais participantes e avaliação das questões.....	175
4.6	Elaboração do fluxograma final.....	176
5.	ESTRUTURA E APLICAÇÃO DO FLUXOGRAMA.....	177
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	179
7.	REFERÊNCIAS.....	180

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres no Brasil, excluindo os cânceres de pele não melanoma. Entre suas formas clínicas, os tumores T4b se destacam por apresentarem invasão cutânea. Historicamente as condutas cirúrgicas eram mais agressivas, com quimioterapia neoadjuvante seguida de mastectomia. Contudo, com os avanços nos conhecimentos de biologia molecular, fatores prognósticos, novas terapias locais de radioterapia e os tratamentos sistêmicos (com imunoterapia e drogas alvo) foi possível proporcionar uma conduta mais conservadora para tumores menores.

2. JUSTIFICATIVA

Na prática clínica, observa-se grande heterogeneidade de apresentação das lesões T4b. Aliado a isso, o rastreio efetivo nos países desenvolvidos diminuiu a incidência desses tumores de mama, impossibilitando estudos robustos sobre essas lesões. Com isso, todas as condutas do T4b são feitas por analogia aos estudos de outras formas de apresentação tumoral. As lesões T4b ainda estão carentes de padronização.

Assim, a criação de um **fluxograma institucional** visa uniformizar as decisões, assegurando que as estratégias adotadas estejam alinhadas às melhores evidências disponíveis, sem prejuízo da segurança oncológica.

3. OBJETIVO

Elaborar um **fluxograma institucional** que auxilie na definição da conduta cirúrgica mamária e axilar para pacientes com câncer de mama T4bN0M0 ou T4bN1M0, com base em dados clínicos, patológicos e de resposta à neoadjuvância.

4. METODOLOGIA DE DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO

O fluxograma foi elaborado a partir da análise de dados obtidos em um estudo de coorte retrospectivo e dados da literatura. A construção do produto seguiu os princípios do cuidado baseado em evidências e da viabilidade de aplicação na prática hospitalar.

A metodologia envolveu as seguintes etapas:

4.1. Diagnóstico situacional.

A observação grande heterogeneidade de apresentação das lesões T4b, a falta de estudos significativos relacionados a esses tumores, os avanços científicos na terapia do câncer de mama, e a falta de padronização de abordagem cirúrgica dos T4b na literatura foram os principais motivadores para criação do PTT.

4.2. Confeção do fluxograma inicial.

A versão inicial do fluxograma foi construída com base nos dados obtidos neste estudo, sendo complementada por evidências extraídas da literatura científica atual, que respeitam a segurança oncológica das condutas propostas. Os fluxogramas originalmente desenvolvidos estão evidenciados nas figuras 1 e 2.

Figura 1– Fluxograma sugerido inicialmente para condutas cirúrgicas na mama dos pacientes classificados como T4bN0M0 ou T4bN1M0.

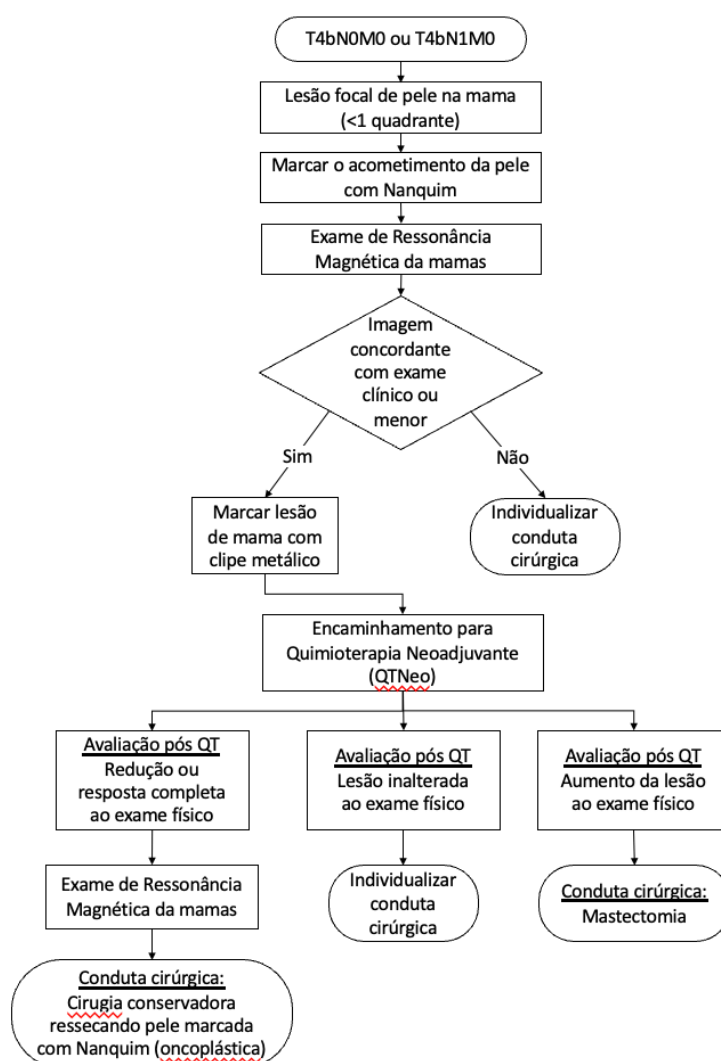
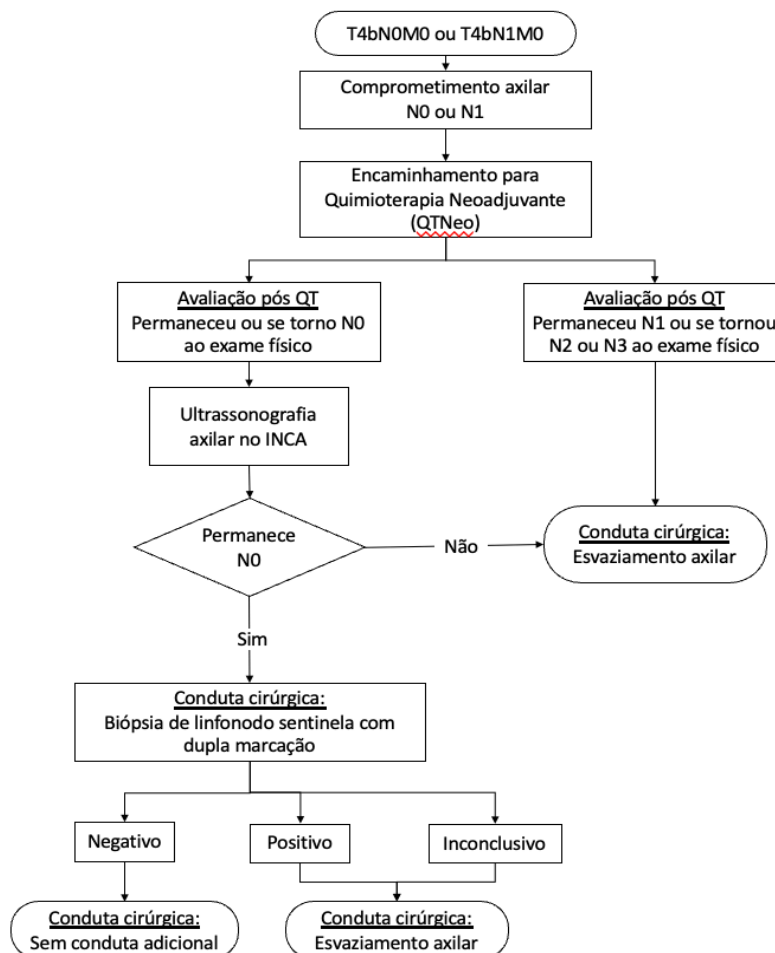


Figura 2 - Fluxograma sugerido inicialmente para condutas cirúrgicas na axila dos pacientes classificados como T4bN0M0 ou T4bN1M0.



4.3. Identificação dos profissionais envolvidos.

Os médicos cirurgiões mastologistas com mais de dois anos de experiência de trabalho no HCIII/INCA e funcionários públicos foram selecionados. Foram excluídos aqueles que estiveram ausentes das atividades laborais no período do estudo (Quadro 11).

Quadro 1. Critérios de inclusão e exclusão para Médicos mastologistas HCIII-INCA.

Critérios de inclusão	Critério de Exclusão
Ter assinado o TCLE	Aqueles que estavam ausentes das atividades laborais no período do estudo
Médicos mastologistas com mais de 2 anos de experiência de trabalho no HCIII-INCA	
Ser funcionário público	

Os casos de discordância, foram avaliados por um comitê de especialistas, composto por 5 médicos mastologistas servidores públicos que trabalham no HCIII há mais de 5 anos, conforme critérios do quadro 2.

Quadro 2. Critérios de inclusão e exclusão para profissionais do comitê de especialistas do HCIII-INCA.

Critérios de inclusão	Critério de Exclusão
Ter assinado o TCLE	Aqueles que estiveram ausentes das atividades laborais no período do estudo
Profissionais mastologistas com mais de 5 anos de experiência de trabalho no HCIII-INCA	
Ser funcionário público	

4.4. Confecção e aplicação do questionário.

Um questionário em formato de escala de Likert contendo, para cada pergunta, uma parte do fluxograma proposto. Este questionário foi disponibilizado online utilizando o *Google Forms* (Apêndice E).

Na etapa inicial, os participantes foram convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Somente após a devida assinatura, foi aplicado o questionário de avaliação, composto por perguntas fechadas e abertas, permitindo aos profissionais expressar sugestões, relatar dificuldades ou apontar discordâncias quanto ao conteúdo, à linguagem e ao aspecto visual do fluxograma proposto.

As respostas foram registradas com base em uma escala de concordância, de modo que cada participante indicou o grau que mais refletia sua percepção técnica e científica. A escala adotada foi estruturada de forma a cobrir extremos de opinião, com um ponto central representando um valor médio, evitando interpretações ambíguas (MONTEIRO, 2013).

4.5. Perfil dos profissionais participantes e avaliação das questões.

Foram inicialmente selecionados 11 mastologistas do Instituto Nacional do Câncer para compor a amostra do estudo; contudo, apenas 9 profissionais consentiram em participar. Todos os que responderam possuem mais de 40 anos de idade, mais de 10 anos de formação na especialidade e mais de 4 anos trabalhando no HCIII. Em relação ao grau de titulação acadêmica, 50% dos participantes detêm título de doutorado, 33% possuem mestrado e 16,7% apresentam apenas a especialização na área.

Para a análise da validade de conteúdo, foi adotado o Índice de Validade de Conteúdo (IVC), o qual mensura a proporção de concordância entre os avaliadores em relação aos itens do instrumento. No caso da escala Likert, o IVC foi calculado por meio da razão entre o número de respostas classificadas como “equivalentes” e “absolutamente equivalentes” e o total de respostas obtidas. Considerou-se como valor mínimo aceitável um IVC de 0,80, sendo preferível alcançar índices superiores a 0,90 (ALEXANDRE; COLUCI, 2011).

Tabela 1 - O IVC de cada questão considerando as concordâncias:

O IVC de cada questão	Discordância	%
Questão 1	0/6	100
Questão 2	5/6	83,3
Questão 3	5/6	83,3
Questão 4	5/6	83,3
Questão 5	5/6	83,3
Questão 6	4/6	66,7
Questão 7	5/6	83,3
Questão 8	0/6	100
Questão 9	4/6	66,7

Dois itens apresentaram IVC inferior e 0,80, sendo, portanto, considerados como elementos de discordância entre os avaliadores. O primeiro refere-se à indicação de ressonância magnética na avaliação pré e pós quimioterapia neoadjuvante. Os profissionais destacaram a disponibilidade limitada do método na instituição e o custo elevado, podendo acarretar retardo na condução da propedêutica.

O segundo ponto de discordância foi sobre a utilização de ultrassonografia de axila na avaliação pós quimioterapia. Os profissionais questionaram a real necessidade de utilização do método, considerando que a BLS já seria empregada para avaliação e sugeriram o uso da ultrassonografia de axilas fosse reservada para situações específicas, especialmente em casos duvidosos.

Após a análise dos resultados do questionário, um grupo contendo 5 especialistas (cirurgiões mastologistas) fizeram a análise crítica das discordâncias e sugestões, após a assinatura de TCLE específico, adaptando o material para a sua versão final. Um roteiro estruturado foi seguido para discussão sobre os itens do material e principalmente as discordâncias encontradas no fluxograma apresentado na etapa anterior. O grupo de especialistas sugeriu modificações em dois itens, que foram alterados. Uma nova rodada de validação foi realizada para avaliar o IVC das novas inclusões.

4.6. Elaboração do fluxograma final.

O resultado foi individualizar (reservar para os casos duvidosos clinicamente) a avaliação por USG pós QT neoadjuvante em axilas cujos linfonodos não são mais palpáveis ou continuam negativos, e troca de avaliação da mama com RNM pós terapia sistêmica por mamografia e/ou ultrassonografia.

5. ESTRUTURA E APLICAÇÃO DO FLUXOGRAMA

O fluxograma foi dividido em duas seções principais:

- **Conduta Cirúrgica da Mama:**
Avalia a elegibilidade para cirurgia conservadora ou mastectomia, considerando o padrão de acometimento cutâneo (focal ou difuso), resposta à neoadjuvância e status clínico.
- **Conduta Cirúrgica da Axila:**
Define a necessidade de linfadenectomia axilar ou biópsia do linfonodo sentinela, conforme resposta clínica e imagem após tratamento sistêmico.

O resultado final está apresentado nas figuras 3 e 4.

Figura 3 - Fluxograma final para condutas cirúrgicas na mama dos pacientes classificados como T4bN0M0 ou T4bN1M0.

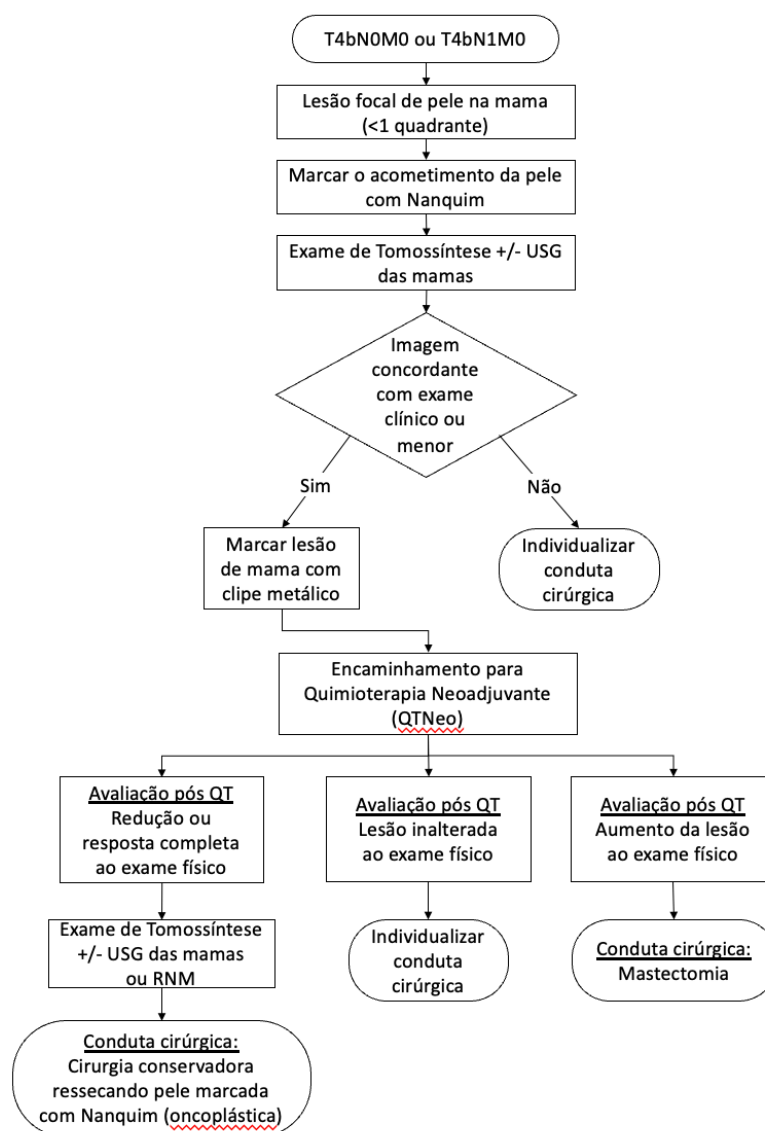
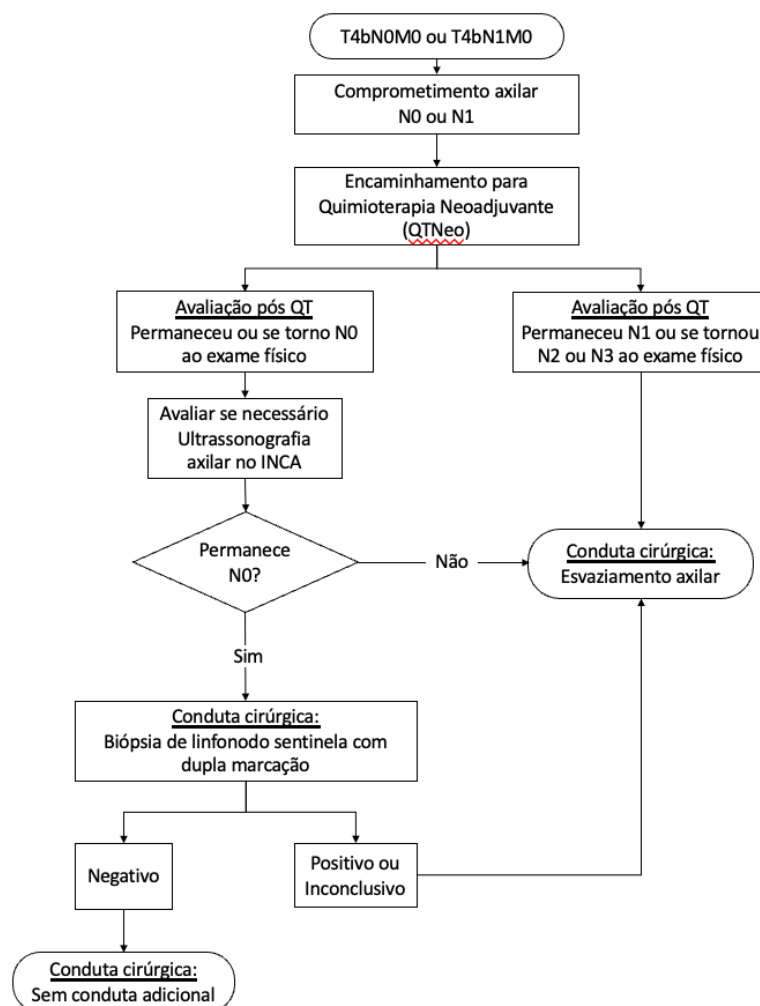


Figura 4 - Fluxograma final para condutas cirúrgicas na axila dos pacientes classificados como T4bN0M0 ou T4bN1M0.



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adoção de protocolos institucionais favorece a padronização das condutas e proporciona segurança ao time cirúrgico. O fluxograma proposto poderá ser adaptado para outras instituições com perfil semelhante de atendimento oncológico, respeitando suas particularidades logísticas e clínicas.

Referências

ALEXANDRE, N.M.C; COLUCI, M.Z.O. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.l.], v.16, n. 7, p. 3061-3068, 2011.

INCA – Instituto Nacional de Câncer. *Diretrizes para o diagnóstico e tratamento do câncer de mama no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

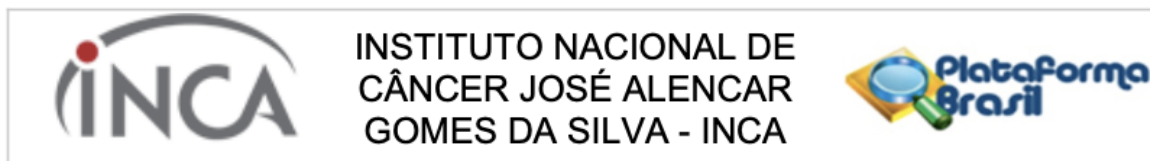
MONTEIRO, G.T.R. **Pesquisa em saúde pública: como desenvolver e validar instrumentos de 2013**. Coleta de dados. 1ª ed, Curitiba: Appris, 2013.

MORROW, Mônica. *Doenças da mama*. 5. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2016.

XU, Xin et al. The residual cancer burden index as a valid prognostic indicator in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer*, v. 24, n. 1, p. 13, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11719-z>

SENATORE, L. et al. Surgical management of T4 breast cancer: current concepts and outcomes. *Annals of Surgical Oncology*, 2023.

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (Continua).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tumores de mama T4b são realmente uma única entidade? Estudo de coorte retrospectiva e desenvolvimento de um fluxo institucional para abordagem cirúrgica das pacientes com câncer de mama T4b.

Pesquisador: FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 78303823.1.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer III

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.749.509

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2257234.pdf", de 13/12/2023.

INTRODUÇÃO:

Em termos globais, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma, o câncer de mama constitui-se no mais frequente tumor maligno entre mulheres. Para o ano de 2023, estima-se para o Brasil 73.610 casos novos de câncer de mama (INCA, 2023). Esses tumores podem se apresentar clinicamente de diversas maneiras. Para auxílio da descrição clínica dessas lesões foi criada a classificação TNM. A primeira descrição de classificação (TNM) dos tumores de mama surgiu em 1958. Mas somente em 1972, o American Joint Committee on Cancer (AJCC) e a International Union Against Cancer (UICC) colaboraram para produzir uma versão padronizada do câncer de mama (FOUAD, 2017). Desde então, essa classificação sofreu várias modificações (edições) e tem sido usada mundialmente para estadiar o câncer de mama. A sigla T representa a extensão do tumor, a N se relaciona ao status linfonodal local e o M se refere a presença ou ausência de lesões a distância. O TNM clínico juntamente com o diagnóstico histopatológico e exames de imagem determinam a conduta terapêutica a ser

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

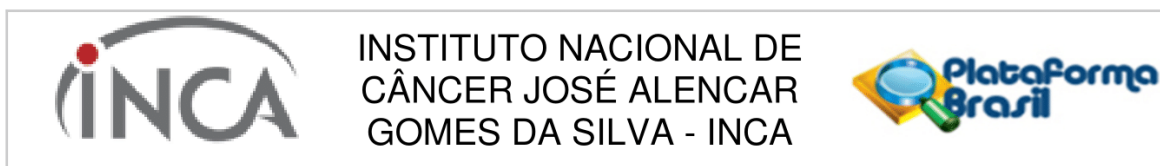
Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (Continuação).

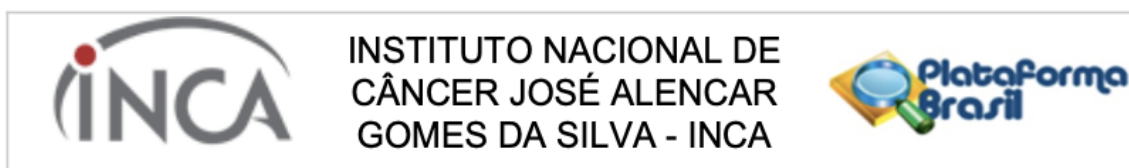


Continuação do Parecer: 6.749.509

seguida nos casos de câncer de mama (EDGE, 2019). O NCCN descreve uma lesão como T4b quando há ulceração e/ou nódulos satélites macroscópicos ipsilaterais e/ou quando há edema de pele (incluindo edema em casca de laranja) que não atende aos critérios para carcinoma inflamatório (JNCCN, 2022). Os tumores com características descritas como T4b são consideradas como localmente avançados. Esses tumores são classicamente tratados com quimioterapia neoadjuvante e posteriormente as pacientes são submetidas a mastectomia radical modificada (MRM) (Murphy BL, 2016). Essa conduta é aplicada aos casos em que não há progressão para doença metastática em vigência de quimioterapia. O acometimento de pele do tumor T4b pode ser difuso ou parcial da mama. O envolvimento cutâneo é o principal determinante para sua classificação, sobrepondo o tamanho e status nodal. Se o envolvimento cutâneo não fosse considerado, dados sugerem que cerca de 60% desses tumores seriam subclassificados como T1 ou T2 (SILVERMAN, 2014). A simples denominação T4b não abrange a pluralidade de apresentação da doença, uma vez que acometimento pode ser de focal a difuso e essa diferença pode impactar em prognósticos distintos. Considerando a diversidade da apresentação do T4b, questionar a prática de uma conduta cirúrgica mais conservadora nos tumores focais, sem comprometer a sobrevida desse grupo de pacientes, seria pertinente. Em 2014, a American Society of Clinical Oncology declarou que o tumor que não toca a tinta na borda da amostra é aceitável para prevenir a recorrência local (BUNDRED JR, 2022). Será que esse conceito não pode ser extrapolado para a lesão T4b de pequenas dimensões? Uma marcação criteriosa (exame físico e de imagens) da lesão pouco extensa pré e pós quimioterapia neoadjuvante, aliado a análise histopatológica precisa das margens cirúrgicas (envolvendo análise de pele ressecada) poderia possibilitar um tratamento menos agressivo? Alguns estudos, mostram resolução completa do envolvimento dérmico pós quimioterapia que muitas vezes são submetidos a mastectomia e poderiam ter uma cirurgia conservadora se um planejamento cirúrgico pré terapia oncológica fosse instituído (SHARMA, 2021). Em sua última edição, o NCCN já cita a possibilidade de preservação da mama em casos selecionados de T4b com base em uma avaliação multidisciplinar do risco de recorrência local. A mesma fonte ratifica a importância de respeitar os critérios de exclusão de conservação da mama (T4b antes da terapia sistêmica com resolução incompleta do envolvimento de pele após quimioterapia neoadjuvante) (JNCCN, 2022). Entretanto não há estudos que validem essa conduta com segurança, avaliando o impacto na sobrevida livre de doença e na sobrevida global. Quando citado cirurgia conservadora, não se trata somente da intervenção na mama, deve-se considerar também a abordagem axilar. Já existem evidências que possibilitam biópsia de

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
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

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (Continuação).



Continuação do Parecer: 6.749.509

renda. Também é importante ressaltar o impacto emocional, uma vez que a cirurgia mutilante acarreta tanto em alterações anatômicas (retirada da mama com pele) quanto morbididades relacionadas ao esvaziamento axilar (linfedema, limitações de força, dor crônica), que podem gerar distúrbios psicológicos/ psiquiátricos, como depressão e baixa auto-estima. O melhor entendimento do comportamento e prognóstico dos tumores de mama T4b podem possibilitar a individualização do tratamento cirúrgico em relação a escolha mais ou menos mutilante, sem risco de redução de sobrevida.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Serão considerados elegíveis os casos cadastrados no Registro Hospitalar de Câncer no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017, com diagnóstico confirmado de câncer de mama invasivo, com classificação clínica T4B

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Serão excluídos os tipos histológicos de carcinoma secundário na mama, carcinoma inflamatório, homens e pacientes com metástases ao diagnóstico de câncer de mama.

DESFECHOS

Desfecho Primário:

Fragmentar o conceito de T4b, fazendo uma análise das suas características clínicas, radiológicas, histológicas e de sobrevida livre de doença e global em 5 anos.

Desfecho Secundário:

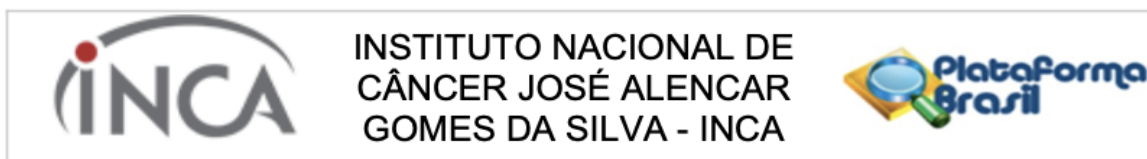
A partir dos dados coletados, e se demonstrado a heterogeneidade das lesões, será criado um novo fluxo institucional (validado pelos profissionais de saúde do HCIII) individualizando as condutas cirúrgicas das pacientes.

METODOLOGIA:

Este projeto será desenvolvido em duas etapas. Na primeira etapa, será realizado um estudo de coorte retrospectiva com o objetivo de identificar o perfil clínico, patológico e prognóstico das dos pacientes com diagnóstico de câncer de mama classificadas como T4b em uma instituição pública de referência. A segunda etapa será realizada a partir dos resultados da etapa anterior e será identificado desenvolvido um fluxo institucional (objetivo específico 5)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
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

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (Continuação).



Continuação do Parecer: 6.749.509

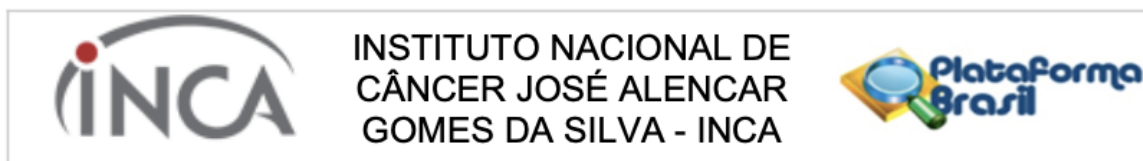
linfonodo sentinela pós quimioterapia neoadjuvante (BOUGHEY, 2013). O status axilar também é um importante fator prognóstico. A biopsia de linfonodo sentinela (BLS) é realizada em casos de estadiamento clínico axilar cN0 e, para estadiamento clínico axilar N1 em que ocorra resposta a terapia neoadjuvante (ycN0). Neste último caso, recomenda-se técnica de BLS preferencialmente com dupla marcação, com uso de linfocintilografia com Tecnécio e injeção de corante azul patente, associado a amostragem mínima de 3 linfonodos. Se N2 ou superior, esvaziamento axilar está indicado, independente do estadiamento clínico após a neoadjuvância (NOGUCHI, 2021). No caso de tumores localmente avançados se mantém a recomendação de linfadenectomia axilar de níveis I e II associado a mastectomia para tratamento local (WAKS, 2019). O intuito é verificar se a técnica do BLS pode ser aplicada aos tumores localmente avançados T4b (N0 ou N1 com resposta a quimioterapia) com segurança por meio da análise histopatológica do produto de esvaziamento axilar. Além das questões anatômicas, trabalhos demonstram diferenças entre prognósticos baseados na imuno-histoquímica tumoral (ESMO, 2022). Uma análise adicional de fatores preditivos e prognósticos relacionados ao tipo histológico no T4b pode ser observada. Qual seria a interferência prognóstica da análise patológica nesses tumores T4b? O presente estudo tem o intuito de fragmentar o conceito de T4b, fazendo uma análise das suas características clínicas, radiológicas, histológicas e de sobrevida livre de doença e global em 5 anos. A partir dos dados coletados, e se demonstrado a heterogeneidade das lesões, será criado um novo fluxo institucional (validado pelos profissionais de saúde do HCIII) individualizando as condutas das pacientes sem a necessidade de leva-las para discussão em mesa redonda em todos os casos.

HIPÓTESE:

O câncer de mama tornou-se um grave problema de saúde pública, causando importantes mudanças no perfil de morbidade e mortalidade da população brasileira. O tratamento cirúrgico indicado para os tumores de mama T4b é realizado com cirurgia radical (mastectomia radical modificada) que tem elevada morbidade, custos e longa espera para a realização da reconstrução da mama retirada e da simetrização da mama oposta. As cirurgias radicais da mama têm impacto em diferentes dimensões. Em relação aos aspectos físico, a retirada de toda glândula mamária, pode alterar o psicológico, a estética e a imagem corporal, dar desequilíbrio na coluna, influenciando a dinâmica familiar e de lazer. Além disso, quanto mais etapas de tratamento mais custoso será para o paciente e para o sistema de saúde. Muitas pacientes têm dificuldades de realizar os trabalhos prévios perdendo sua fonte de

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
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

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (Continuação).



Continuação do Parecer: 6.749.509

direcionando as condutas cirúrgicas sem a necessidade de enviar os casos para análise em mesa redonda.

Metodologia de análise de dados:

Uma análise descritiva da população do estudo será realizada, utilizando as medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio -padrão, valores mínimo e máximo) para variáveis contínuas, e determinação de distribuição de frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas. As variáveis categóricas serão descritas por proporções e será aplicado o teste Qui- quadrado de Pearson. As variáveis contínuas serão avaliadas com o teste t-Student ou anova. O método de Kaplan-Meier será empregado para o cálculo de sobrevida e o logrank para obter os valores de p na análise univariada. Valores de $p < 0,05$ serão considerados estatisticamente significativos. Será aplicado o modelo multivariado de cox para avaliar possíveis variáveis confundidoras. O programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 23.0 será utilizado para a realização das análises estatísticas do estudo.

Detalhamento:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, que identificará o perfil clínico- patológico e prognóstico dos pacientes com diagnóstico de câncer de mama T4B. Os casos de câncer de mama serão identificados a partir do registro hospitalar de câncer (RHC) e dos relatórios histopatológicos fornecidos pela Divisão de Patologia do INCA (DIPAT- INCA). Serão considerados elegíveis os casos cadastrados no Registro Hospitalar de Câncer no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017, com diagnóstico confirmado de câncer de mama invasivo, com classificação clínica T4B. Serão excluídos os tipos histológicos de carcinoma secundário na mama, carcinoma inflamatório, homens e pacientes com metástases ao diagnóstico de câncer de mama.

TAMANHO DA AMOSTRA NO BRASIL: 500

TAMANHO DE AMOSTRA NO CENTRO: 0

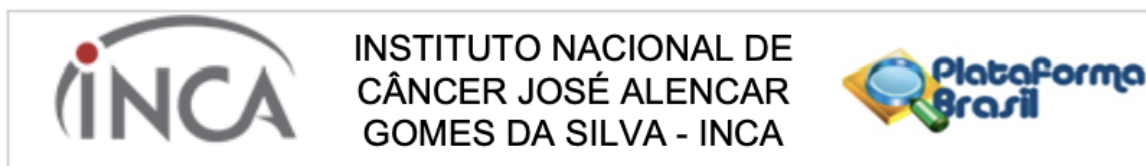
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o perfil clínico, patológico e prognóstico das pacientes com diagnóstico de câncer de

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
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

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (Continuação).



Continuação do Parecer: 6.749.509

mama classificadas como T4b em uma instituição pública de referência e, a partir dos resultados, desenvolver critérios que possam identificar pacientes que não necessitem de cirurgia radical da mama e criar um fluxo institucional para abordagem cirúrgica.

Objetivo Secundário:

1. Descrever as características demográficas, clínicas, patológicas dos pacientes com neoplasia de mama T4b no momento do diagnóstico do câncer de mama;
2. Avaliar as associações entre o câncer de mama com envolvimento cutâneo difuso e parcial e os subtipos moleculares de tumores;
3. Avaliar a resposta patológica pós quimioterapia neoadjuvante de acordo com o tamanho do tumor e com o envolvimento cutâneo;
4. Analisar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 5 anos entre o subgrupo de câncer de mama com envolvimento cutâneo difuso e parcial;
5. Identificar fatores prognósticos que diferencie o câncer de mama com envolvimento cutâneo difuso e parcial;
6. Desenvolver um fluxo institucional para abordagem cirúrgica de pacientes T4b, de acordo com suas características clínicas e prognósticas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme informados pelo pesquisador:

RISCOS:

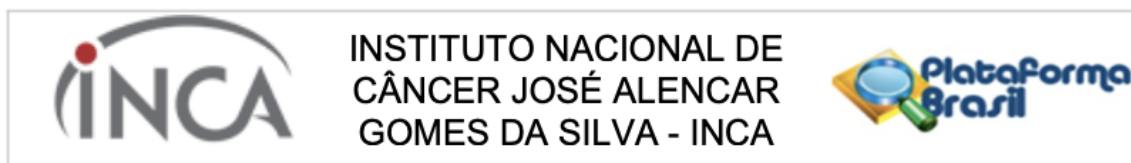
De acordo com a Resolução CNS 466/2012, que considera que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco, informamos que o dano eventual se refere à quebra accidental do anonimato dos dados (perda de confidencialidade). Para minimizar tais riscos, os pacientes receberão um código na entrada no estudo e todas as informações serão planilhadas sem informações pessoais que permitam a identificação dos casos.

BENEFÍCIOS:

Como benefícios, estes serão indiretos. O conhecimento das características clínicas, radiológicas, patológicas e prognósticos desses pacientes podem servir como parâmetros para estudos que possibilitem tratamentos distintos para cada grau de acometimento cutâneo da mama e talvez subclassifica-los, beneficiando outros pacientes com características semelhantes.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
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

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (Continuação).



Continuação do Parecer: 6.749.509

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Listas de Inadequações"

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: Documento devidamente preenchido, datado e assinado
- 2) Projeto de Pesquisa: Adequado
- 3) Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Adequado/apresentado
- 4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Solicita dispensa de TCLE
- 5) Cronograma: Adequado
- 6) Formulário para Submissão de Estudos no INCA: Adequado
- 7) Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: Contemplados no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2257234.pdf"
- 8) Documentos necessários para armazenamento de material biológico humano em biorrepositório/biobanco:
 - Justificativa de necessidade para utilização futura de amostra armazenada: (Apresentado, Não apresentado ou Não se aplica)
 - Regulamento/Regimento de Biorrepositório(s): (Não se aplica)
 - Termo de Acordo em Pesquisa envolvendo mais de uma instituição: (Não se aplica)
 - Constituição ou participação em biorrepositório no exterior: (Não se aplica)

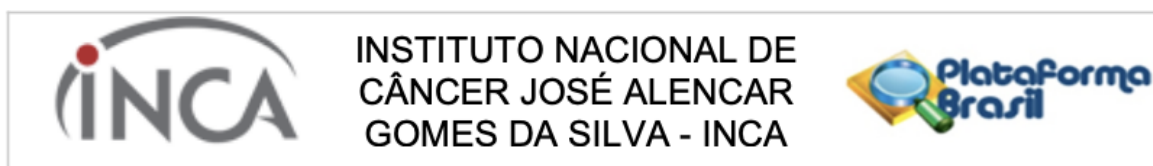
Recomendações:

ORIENTAÇÕES GERAIS PARA A CONDUÇÃO DE PROTOCOLOS DE PESQUISA NO CENÁRIO DA COVID-19 (Comunicado Conep - SEI/MS 0014765796):

a. Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
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

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (Continuação).



Continuação do Parecer: 6.749.509

atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.

b. Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (Covid-19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo -o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos à realização do presente projeto de pesquisa

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP/INCA assegura a ética em todas as suas análises, evitando possíveis conflitos de interesses nas avaliações e na emissão de pareceres.

Destarte, garantimos que nenhum componente da equipe deste estudo participou, analisou, aprovou e/ou expressou posicionamento sobre análise ou parecer consubstanciado do mesmo.

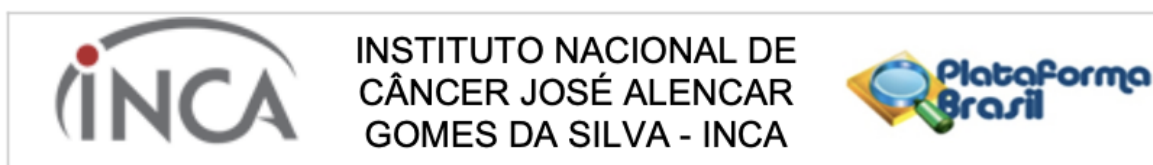
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 manifesta-se pela aprovação do presente projeto de pesquisa.

Informações ao pesquisador: segundo a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, através do Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa, e resolução nº 466/2012 do CNS, o pesquisador responsável deverá:

1. Entregar ao sujeito da pesquisa uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE, na íntegra, por ele assinada;
2. Desenvolver a pesquisa conforme foi delineada no protocolo aprovado;
3. Apresentar ao CEP/INCA eventuais emendas ou extensões ao protocolo original, com justificativa;

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
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

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (Continuação).



Continuação do Parecer: 6.749.509

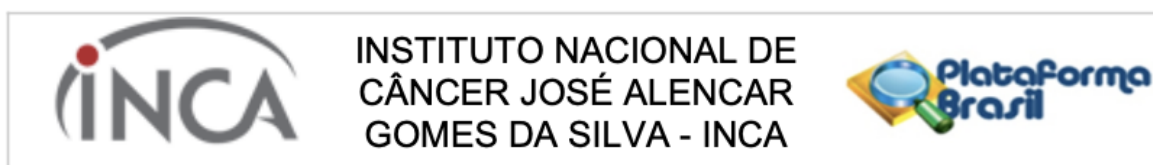
4. Apresentar ao CEP/INCA relatório parcial (a cada 6 meses) e final após conclusão da pesquisa.
5. Descontinuar o estudo somente após análise e manifestação, por parte do Sistema CEP/CONEP/CNS/MS que o aprovou, das razões dessa descontinuidade, a não ser em casos de justificada urgência em benefício de seus participantes (Res. 466/12 - CNS, item III.2u);
6. Manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa (Res. 466/12 - CNS, item XI.2f);
7. Encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto (Res. 466/12 - CNS, item XI. 2g);
8. Justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou não publicação dos resultados (Res. 466/12 - CNS, item XI.2h).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2257234.pdf	01/03/2024 09:11:42		Aceito
Outros	formulario3_fernanda_Labreassinado_OK.pdf	30/01/2024 19:30:18	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2257234.pdf	26/12/2023 13:15:38		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2257234.pdf	13/12/2023 02:03:45		Aceito
Outros	formulario5.pdf	13/12/2023 02:01:32	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Aceito
Outros	formulario4.pdf	13/12/2023 02:01:12	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
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

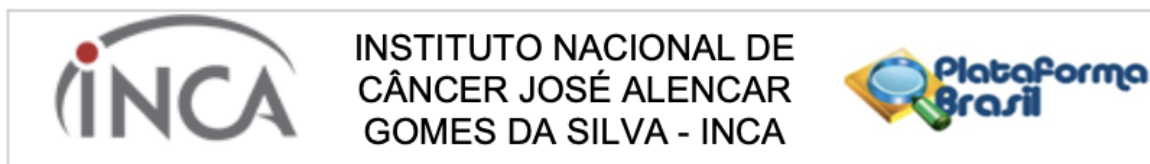
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (Continuação).



Continuação do Parecer: 6.749.509

Outros	formulario3.pdf	13/12/2023 02:00:57	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Aceito
Outros	formulario3.pdf	13/12/2023 02:00:57	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Postado
Outros	formulario2.pdf	13/12/2023 01:58:52	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Aceito
Outros	formulario2.pdf	13/12/2023 01:58:52	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Postado
Outros	formulario1.pdf	13/12/2023 01:58:22	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Aceito
Outros	assinatura_Anke.pdf	13/12/2023 01:48:00	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Aceito
Outros	assinatura_Anke.pdf	13/12/2023 01:48:00	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Postado
Orçamento	Orcamento.pdf	13/12/2023 01:39:58	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	13/12/2023 01:39:58	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Postado
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	13/12/2023 01:37:15	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	13/12/2023 01:37:15	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Postado
Cronograma	Cronograma.pdf	13/12/2023 01:32:33	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	13/12/2023 01:32:33	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Postado
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/12/2023 01:28:47	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	13/12/2023 01:21:45	FERNANDA JANAINA CUNHA LABRE	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204**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

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (Conclusão).

Continuação do Parecer: 6.749.509

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 08 de Abril de 2024

Assinado por:

Antonio Abílio Pereira de Santa Rosa
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204

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

