UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

LEONARDO SOUTO OLIVEIRA

CORRELAÇÃO ENTRE OS FATORES PROGNÓSTICOS IMUNOHISTOQUÍMICOS E A SOBREVIDA EM CINCO ANOS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DA MAMA EM UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA DO ESTADO DE SERGIPE.

ARACAJU-SE

2019

LEONARDO SOUTO OLIVEIRA

CORRELAÇÃO ENTRE OS FATORES PROGNÓSTICOS IMUNOHISTOQUÍMICOS E A SOBREVIDA EM CINCO ANOS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DA MAMA EM UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA DO ESTADO DE SERGIPE

Monografia apresentada ao Colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina.

Orientadora: Profª Drª, Érika Costa Brito

ARACAJU-SE

2019

LEONARDO SOUTO OLIVEIRA

CORRELAÇÃO ENTRE OS FATORES PROGNÓSTICOS IMUNOHISTOQUÍMICOS E A SOBREVIDA EM CINCO ANOS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DA MAMA EM UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA DO ESTADO DE SERGIPE

Monografia apresentada ao Colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina.

Orientadora: Profª Drª, Érika Costa Brito

Autor:

_____

LEONARDO SOUTO OLIVEIRA

Orientadora:

_____

Prof.ª Dr.ª ÉRIKA COSTA BRITO

ARACAJU-SE

2019

LEONARDO SOUTO OLIVEIRA

CORRELAÇÃO ENTRE OS FATORES PROGNÓSTICOS IMUNOHISTOQUÍMICOS E A SOBREVIDA EM CINCO ANOS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DA MAMA EM UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA DO ESTADO DE SERGIPE

Monografia apresentada ao Colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina.

Orientadora: Profª Drª, Érika Costa Brito

BANCA EXAMINADORA

_____Nota_____
1º Examinador

_____Nota_____
2º Examinador

_____Nota_____
3° Examinador

AGRADECIMENTOS

Aos meus amados pais, Antônio e Maria D’ajuda, serei sempre grato pelo amor incondicional e por toda dedicação. Vocês que fizeram infinitas renúncias em prol da realização das minhas vitórias, sabem o tamanho da alegria e gratidão que sentimos com este momento. Obrigada por tudo, amo muito vocês!

À professora Dra. Erika Costa Brito, agradeço pela orientação na realização deste trabalho. Obrigado por ser minha inspiração como profissional e ser humano, assim como, agradeço por ter confiado em mim a realização deste trabalho!

Aos meus amigos de curso, em especial meu grupo de internato, muito obrigado por toda nossa convivência, com certeza, vocês fazem parte disso! Pois, afinal de contas, um sonho que se sonha junto vira realidade

A minha querida companheira, Olívia. Que me auxiliou em todos os momentos possíveis, me fez crescer e melhorar em uma escala que nunca imaginei.

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS 7
LISTA DE TABELAS 8
LISTA DE FIGURAS 9
REVISÃO DA LITERATURA 10
1. CONCEITO E FISIOPATOLOGIA 10
2. EPIDEMIOLOGIA 11
3. FATORES DE RISCO 15
3.1: Fatores Genéticos 15
3.2: Fatores Reprodutivos 16
3.3: Fatores Constitucionais 17
3.4: Fatores Adquiridos 17
4. FATORES DE PROTEÇÃO 17
5. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA 18
6. CLASSIFICAÇÃO POR SUBTIPOS MOLECULARES 19
7. DIAGNÓSTICO 22
7.1 Rastreamento 22
7.2 Diagnóstico Precoce 25
7.3. Confirmação Diagnóstico 26
8. ESTADIAMENTO 26
9. TRATAMENTO 28
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS 30
NORMAS DE PUBLICAÇÃO 38
ARTIGO ORIGINAL 50
1. Introdução 54
2. Método. 55
3. Resultados 56
4. Discussão 57
6. Referências 60
7. Tabelas 63
8. FIGURAS. 65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

UFS – Universidade Federal de Sergipe

INCA – Instituto Nacional do Câncer

OMS – Organização Mundial de Saúde

IARC - International Agency for Research on Cancer

SBM – Sociedade Brasileira de Medicina

PAAF - punção aspirativa por agulha fina

RE - Receptores de estrogênio

RP – Receptor de progesterona

MS – Ministério da Saúde

PAG – Punção por agulha grossa

AJCC - American Joint Committee on Cancer

IA - Inibidores da Aromatase

QTNA - quimioterapia neoadjuvante

HER2 - Receptor de Fator Humano de Crescimento Epidérmico 2

EGFR - Receptor de fator crescimento epidérmico

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 01: Taxa padronizada de mortalidade por câncer de mama para os estados do nordeste do Brasil, 1996-2010 – Página 15

Tabela 02: Classificação em estágios I ao IV com base no Estadiamento TNM (UICC, 2010) – Página 27

Tabela 03: Classificação de risco câncer de mama (adaptada da publicação de Saint Gallen 2007) – Página 28

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 01: Distribuição das pacientes conforme subtipos imunohistoquímicos. – Página 63

Tabela 02: Mortalidade por subtipo imunohistoquímicos no período de 2011 a 2018. – Página 64

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 01: Mapa das Regiões de Saúde do Estado de Sergipe – Página 12

Figura 02: Taxas de incidência estimadas para o ano 2018, padronizadas pela idade, por 100.000, sexo feminino, para as Regiões de Saúde e a capital Aracaju. – Página 13

Figura 03: Número total de mortes por câncer de mama no Brasil entre 1992 e 2012. – Página 14

Figura 04: Tipos Histológicos mais frequentes no Carcinoma de Mama. – Página 19

ARTIGO ORIGINAL

Figura 01: Curva de sobrevivência de Pacientes Distribuídos por subtipos Imunohistoquímicos. – Página 65

REVISÃO DA LITERATURA

1. CONCEITO E FISIOPATOLOGIA

O câncer de mama é uma doença heterogênea e de grande impacto na sociedade por conta da sua frequência, sendo considerado, excluindo o câncer de pele não melanoma, o tumor maligno mais prevalente entre as mulheres. O câncer pode ser definido, segundo INCA (2011), como um conjunto de doenças que têm em comum o crescimento celular desordenado com tendência a invasão tecidual e de órgãos vizinhos; cujo crescimento é quase autônomo e persistente mesmo após o termino dos estímulos que deram início ao fenômeno.

Comumente, no câncer de mama, se tem um complexo arranjo sinérgico de fatores genéticos e ambientais que levam ao aparecimento das tumorações no tecido mamário, por conta disso, é considerada uma doença multifatorial, (MENKE, et al 2007).

O processo fisiopatológico envolvido na gênese do câncer de mama, denominado carcinogênese, se dá na forma de múltiplos eventos que causam, em última instância, a formação de tumorações. Segundo DONEPUDI, et al. (2015), a carcinogênese tem como fator principal o incremento no número de células, sendo a inibição no mecanismo regulatório de reparo do DNA um fator importante para este efeito, associado à diminuição de morte celular.

A carcinogênese mamária é composta por uma cascata de acontecimentos que ainda não são totalmente esclarecidos, que podem ser divididos em três fases distintas: iniciação, promoção e progressão, (INCA, 2011, MENKE, 2007).

Em sua fase primária, a iniciação, segundo SARTORI E FRASSON (2015), ocorre mutação em célula mamária única devido a fatores ambientais e genéticos; com alterações que levam à ativação dos proto-oncogenes e perda do bloqueio dos genes supressores tumorais. Os proto-oncogenes são genes normais presentes nas células que podem ser ativados e, posteriormente sofrerão transformação em oncogêneses; estes levarão a aumentos da síntese proteica e, posterior, proliferação aumentada desse grupo celular, geralmente células epiteliais. Normalmente é necessária a ativação de mais de um proto-oncogene para que ocorra o processo de malignização celular. (INCA, 2011, MENKE, 2007).

A perda da função dos genes supressores tumorais leva a desregulação do crescimento celular associado a diminuição da função de reparo do DNA e, consequentemente, não preservação da unidade genômica (COELHO, et al. 2018). Dentre os genes supressores de tumor relacionados

ao câncer de mama, os mais estudados atualmente são o BRCA1 e BRCA2; estes genes são responsáveis por produzirem compostos proteicos que realizam reparos do DNA, assim a perda de função destes genes leva a instabilidade cromossômica. (SARTORI E FRASSON, 2015; MENKE, 2007). Por conta disso, mulheres com mutações em ambos os genes (BRCA1 e BRCA2) estão inclusas num grupo de grande importância epidemiológica, já que apresentam risco de desenvolverem o carcinoma de mama durante a vida na faixa de 50 a 80%. (COELHO et al, 2018; SARTORI E FRASSON, 2015).

Há uma corrente atual em que se busca em perspectiva futura o rastreamento populacional para a identificação da presença de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. (SARTORI E FRASSON, 2018)

A segunda fase da carcinogênese é denominada, segundo INCA (2011) como, promoção, é nesta fase em que ocorre a atuação de agentes que levarão ao desenvolvimento do tumor. Segundo MENKE et al., (2007), os atores que são implicados neste momento são: "os hormônios esteroides, as reações inflamatórias e os fatores de crescimento".

A terceira fase, progressão, se refere ao momento em que o tumor já está formado e, nesta fase, há a capacidade de invasão tecidual e de formação de metástases. (INCA, 2011).

Recentemente tem surgido o interesse no estudo do microambiente que circunda o tumor e nas suas interrelações com o desenvolvimento tumoral. Segundo ECCLES et al, (2013), tem-se feito progresso no estudo da interrelação entre o meio (estroma) e as células epiteliais tumorais, já se observado evidências que indicam uma possível resistência à terapia endócrina, em algumas pacientes, por meio de alterações no microambiente circundante. Dessa maneira, supõe-se que o microambiente do tumor pode ser usado como potencial alvo para intervenções terapêuticas. (SARTORI E FRASSON, 2018; ECCLES et al, 2013).

Segundo SARTORI E FRASSON, (2018), o carcinoma de mama pode ser classificado de acordo com a gênese do evento genético, em hereditário ou esporádico. Considera-se que todos os carcinomas têm origem genética e epigenética, entretanto cerca de 5 a 10% são considerados familiares, e por isso, tem transmissão hereditária, os fatores BRCA1 e BRCA2 são comumente implicados nessa categoria. (MENKE et al, 2007).

2. EPIDEMIOLOGIA

Estimam-se para o Brasil cerca de 59.700 novos casos de câncer de mama para cada ano do biênio 2018-2019; estima-se um risco de aproximadamente 56,33 casos para cada 100 mil habitantes no período. (INCA, 2018).

Tem-se como forma de avaliar a distribuição dos casos no estado, o RCBP (Registo de base populacional), que unem dados de vários sistemas incluindo dos RHC (Registros Hospitalares de câncer) e do SIM (Sistema de informação sobre de Mortalidade). O RCBP de Aracaju foi criado no ano de 1998, e é alimentado com dados a partir de 1996; possuindo dados consolidados até o ano de 2013. (SERGIPE, 2017). No estado de Sergipe, segundo estimativa realizada pelo RCBP no ano de 2017, foi feito um estudo da incidência do câncer conforme as regiões de saúde do estado, como mostra a **FIGURA 01.**

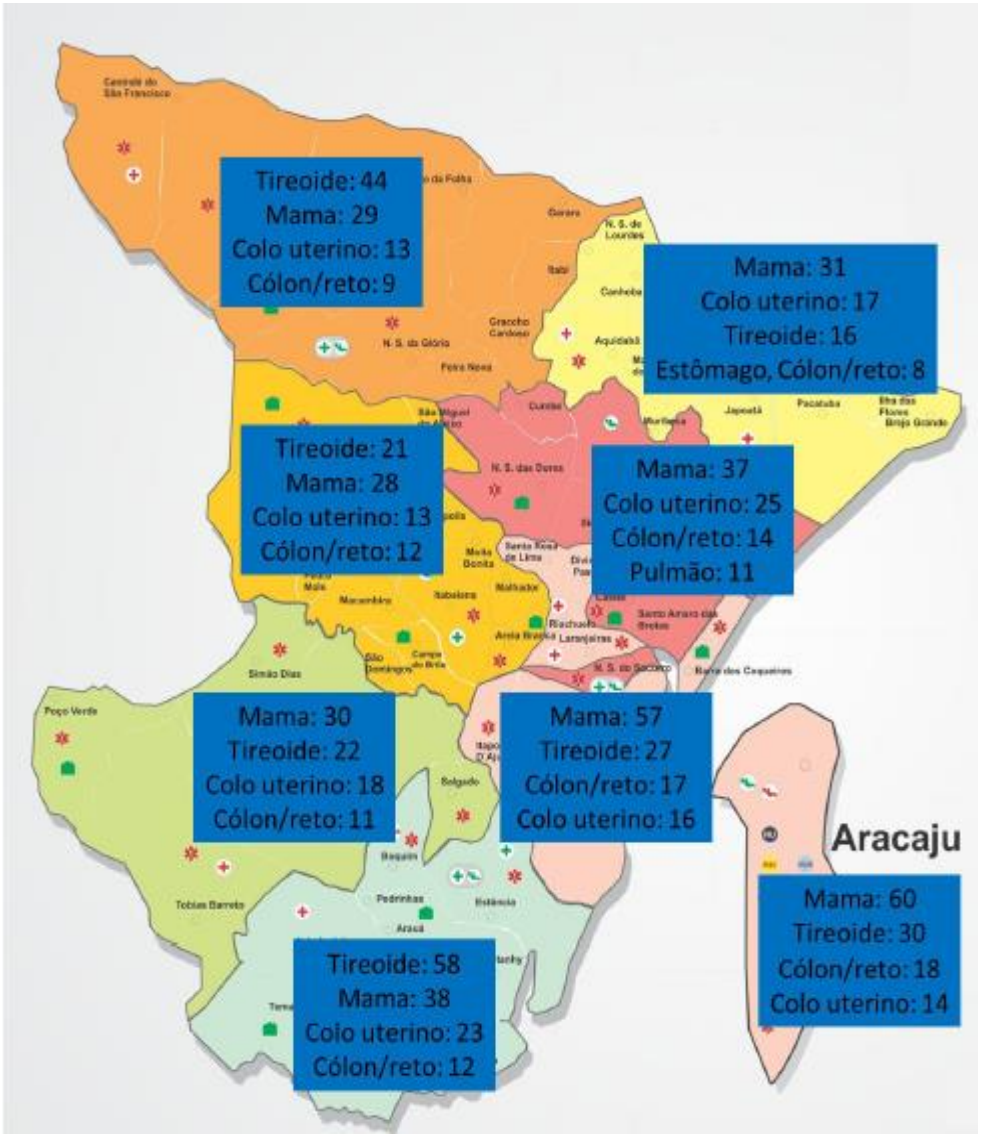
Figura 01: Mapa das Regiões de Saúde do Estado de Sergipe.

FONTE: SERGIPE, Secretaria de Estado de Saúde. ESTIMATIVAS-2018, ano de publicação 2017.

Segundo estimativa do RCBP (SERGIPE, 2017), tem-se a expectativa de ocorrência de 470 novos casos de câncer de mama no ano de 2018 no estado de Sergipe. Com risco de incidência para cada região de saúde do estado de: 57/100.000 na região de Aracaju; 38/100.000 na região de Estância; 28/100.000 na região de Itabaiana; 30/100.000 na região de Lagarto; 29/100.000 na região de Nossa Senhora da Gloria; 37/100.000 na região de N. Sra. Do Socorro;

31/100.000 na região de Propriá; e de 60/100.000 na cidade de Aracaju. Como demostrado pela **FIGURA 02.**

Figura 02: Taxas de incidência estimadas para o ano 2018, padronizadas pela idade, por 100.000, sexo feminino, para as Regiões de Saúde e a capital Aracaju.



FONTE: SERGIPE, Secretaria de Estado de Saúde. ESTIMATIVAS-2018, ano de publicação 2017.

Segundo (BARBOSA et al., 2015), há um quadro de diferença entre a incidência do câncer de mama de acordo com o nível socioeconômico. Em países com maiores níveis socioeconômicos, como países da Europa ocidental, há uma incidência que pode ser até 05 vezes maior do que países da região Leste do continente Africano (89,9 por 100.000 mulheres em comparação à 19,3 por 100.000).

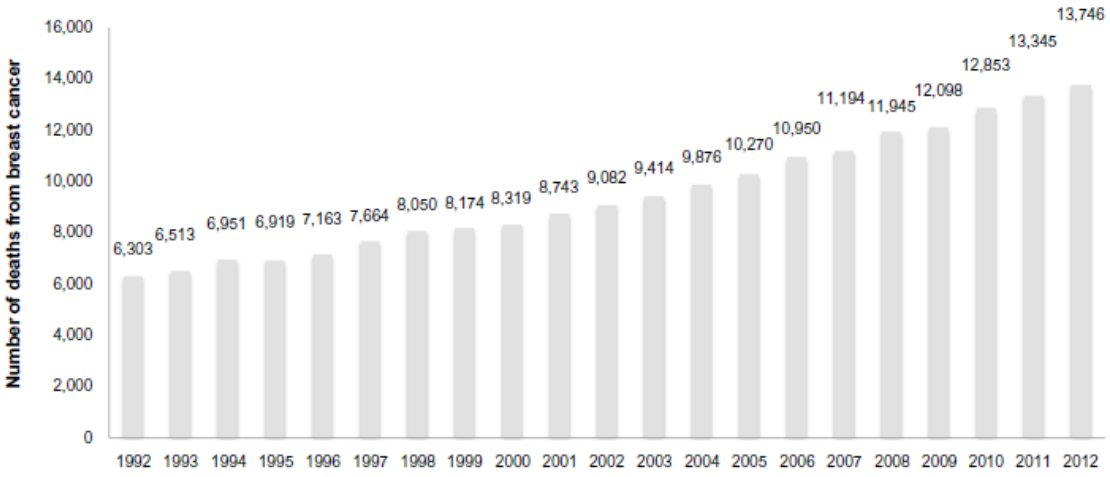
Considerando-se o Brasil, em conjunto com alguns países da América Latina, um país em desenvolvimento, há uma conjuntura de aproximadamente 40 casos para cada 100.000 mulheres. Sucedendo que em grande parte dos países pobres e em desenvolvimento tem-se uma

elevação nas taxas de incidência. Segundo (TIEZZI, 2009), há intrínseca relação entre o poder aquisitivo de uma população, grau de desenvolvimento econômicos e a urbanização em relação ao nível de incidência do câncer de mama; um exemplo disso é o aumento em grande monta dos níveis de incidência na cidade de Xangai, China. Que passou de 20,16 para 71,46 por 100.000 entre os anos de 1975 e 2003, em relação ao crescimento do PIB que passou de 27,3 bilhões, em 1978, para 1,036 trilhões em 2006.

No Brasil, segundo dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM (MS-DATASUS, 2018), ocorreram 16.254 casos de morte em 2016, decorrentes do câncer de mama, sendo que 3476 (21,38%) casos se concentraram na região Nordeste. Houve, no Brasil, entre os anos de 1992 e 2012 um elevado aumento no número total de mortes por câncer de mama. Conforme demostrado na **Figura 03.** Um dos fatores que pode ter contribuído com esse fato é o maior número notificações de mortes, desta causa, durante o período supracitado. (CECILIO, et al., 2015)

Outro ponto importante para se entender o panorama do câncer de mama no Brasil, é o risco acumulativo, ou seja, a chance de alguma mulher venha a desenvolver e/ou vir a falecer devido à essa doença até o fim da vida; segundo a diretriz para a detecção precoce de câncer de mama no Brasil, até 2012 tinha-se o risco acumulado de 6,3% de alguma pessoa vir a desenvolver a doença até o final da vida e 1,6% de uma pessoa vir a falecer por conta dessa doença; (INCA, 2015)

Figura 03: Número total de mortes por câncer de mama no Brasil entre 1992 e 2012.



Fonte: CECILIO, et al., 2015. **Breast cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges.** Breast Cancer: Targets and Therapy 2015:7 43-49

Em relação a região Nordeste do Brasil, em seguimento da tendência nacional, há a presença de um aumento da taxa padronizada de mortalidade decorrente do câncer de mama em revisão histórica de 1996-2010. Segundo (BARBOSA et al., 2015), os estados que apresentaram as maiores taxas foram Pernambuco e Ceará, com especial destaque ao estado de Sergipe que apresentou no ano de 2010, a maior taxa padronizada de mortalidade por câncer de mama da região Nordeste. Vide **Tabela 01**

Tabela 01: Taxa padronizada de mortalidade por câncer de mama para os estados do nordeste do Brasil, 1996-2010.

Período	Área geográfica								
	RN	PB	PE	SE	AL	MA	PI	CE	BA
1996	7,85	3,21	8,68	5,15	3,74	1,88	2,76	6,95	5,20
1997	7,03	3,51	8,90	5,50	4,00	2,04	3,03	7,20	5,39
1998	6,30	3,83	9,13	5,86	4,28	2,21	3,33	7,45	5,59
1999	5,64	4,17	9,37	6,24	4,57	2,40	3,65	7,72	5,80
2000	5,98	4,55	9,61	6,66	4,89	2,61	4,00	7,99	6,01
2001	6,35	4,97	9,86	7,10	5,23	2,83	4,39	8,28	6,23
2002	6,73	5,42	10,12	7,56	5,60	3,07	4,82	8,57	6,46
2003	7,15	5,91	10,38	8,06	5,99	3,33	5,29	8,88	6,70
2004	7,58	6,45	10,65	8,60	6,41	3,61	5,80	9,19	6,95
2005	8,04	7,04	10,92	9,16	6,85	3,92	6,36	9,52	7,21
2006	8,53	7,68	11,20	9,77	7,33	4,25	6,98	9,86	7,47
2007	9,06	8,38	11,49	10,41	7,84	4,61	7,66	10,21	7,75
2008	9,61	9,14	11,79	11,10	8,39	5,01	8,40	10,57	8,03
2009	10,19	9,97	12,09	11,83	8,98	5,43	9,22	10,95	8,33
2010	10,82	10,88	12,41	12,61	9,60	5,89	10,11	11,33	8,64

Fonte: BARBOSA et al., 2015. **MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA NOS ESTADOS DO NORDESTE DO BRASIL: TENDÊNCIAS ATUAIS E PROJEÇÕES ATÉ 2030.** Revista Ciência Plural, 2015; 1(1): 4-14.

3. FATORES DE RISCO

3.1: Fatores Genéticos

Alguns fatores genéticos são comumente implicados em graus variados na presença de câncer de mama, entre eles estão: BRCA 1/BRCA2; HER2; EGFR; C-Myc;(SUN et al., 2017)

Os fatores BRCA1/BRCA2 são genes supressores de tumor, e suas alterações, podem causar, em última instância, instabilidade cromossômica, que pode ajudar na formação de tumores. Estima-se que cerca de 20-25% dos tipos hereditários e, aproximadamente 5% do total de casos de câncer são causados por mutações nesses genes. Os tumores que apresentam mutações no gene BRCA2 normalmente tem maior grau histológico, entretanto são do tipo Luminal. (SUN et al., 2017; ECCLES et al., 2013; MENKE et al., 2007)

O HER2, receptor do fator humano de crescimento epidérmico tipo 2, localizado no braço longo do cromossomo 17 é um importante oncogene relacionado ao câncer de mama. A super expressão desse marcador comumente é relacionada a um pior prognóstico do câncer de mama, é presente em cerca de 20% destes. (SUN et al., 2017; DONEPUDI et al., 2014)

O Receptor de fator crescimento epidérmico, EGFR, também conhecido HER1, se localizada, segundo SUN et al.,(2017) no braço curto do cromossomo 7; a superexpressão desse fator é observada em cerca de 30% de casos do câncer de mama do tipo inflamatório, subtipo agressivo de câncer, e em aproximadamente 50% do subtipo molecular triplo negativo. (SUN et al., 2017; DONEPUDI et al., 2014)

O gene c-Myc se localiza no braço longo do cromossomo 8 e atua na codificação da proteína Myc, que tem função de iniciação e progressão no câncer de mama. Sua superexpressão é observada em câncer de maiores estágios, e com maior grau de invasão tecidual; além disso, sua expressão aumentada não é vista em tecidos benignos comumente. (SUN et al., 2017; ECCLES et al., 2013)

O p53 é um gene codificado pelo gene supressor de tumor TP53; este gene tem a função, em situações de estresse celular, de iniciar apoptose, reparo do DNA, e atuar na manutenção da homeostase celular. Mutações no p53, segundo WALERYCH et al., (2012), levam a perda da capacidade supressiva tumoral e, posterior, capacidade de oncogene. Mutações no p53 têm elevada frequência em cânceres de mama subtipo triplo negativo, que comumente tem um prognóstico ruim associado. (DONEPUDI et al., 2014)

3.2: Fatores Reprodutivos

Os fatores reprodutivos como a presença de menarca precoce, idade avançada na primeira gestação, menopausa tardia e nuliparidade e baixo número de gestações são implicadas na maior presença de câncer de mama. (SUN et al., 2017) Segundo STUR E., (2017) a maior presença de exposição da mama ao estrógeno pode ser implicado em aumento de potencial mitógeno, o que poderia aumentar o risco de câncer de mama nessas mulheres. Segundo (SUN et al., 2017), cerca de 03% é o valor de acréscimo ao risco de desenvolvimento de câncer de mama nas mulheres com atraso da menopausa a cada ano de atraso.

3.3: Fatores Constitucionais

O sexo feminino é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do câncer de mama, haja vista a incidência desta doença em homens ser de apenas 1% do total de casos; (ROBBINS; CONTRAN, 2010, p. 1084)

Após o sexo, a idade é o principal fator de risco constitucional para o câncer de mama, segundo (SUN et al., 2017) aproximadamente 99% das mortes por esta enfermidade, no ano de 2016, nos EUA foram em mulheres com mais de 40 anos de idade. E tem-se o risco de cerca de 10 vezes mais do desenvolvimento de Câncer de mama em mulheres acima dos 40 anos, em comparação com menores faixas etárias. (STUR E., 2017)

A densidade mamária surge como outro fator de risco para a presença do câncer de mama. Esta medida é calculada pela quantidade de tecido fibroso e glandular (na mamografia representado por áreas densas) sobre a área de tecido gorduroso (representado por áreas não densas). Medidas acima de 75% estão implicadas em risco de cerca de 5 vezes na presença de câncer de mama. (STUR E., 2017)

3.4: Fatores Adquiridos

A obesidade surge como um fator importante de risco adquirível para câncer de mama. Pensa-se que um alto IMC nas mulheres pré-menopausa tem efeito protetor contra o risco de carcinoma de mama, entretanto este se tornará um fator de risco após a menopausa. (STUR E., 2017; INUMARU et al., 2011)

O consumo de bebida alcoólica é implicado em maior risco de desenvolvimento de câncer de mama, tanto no período pré-menopausa, quanto pós-menopausa. (SUN et al., 2017) Atualmente, tem-se encontrado correlação entre o consumo de álcool e a presença de câncer com receptores hormonais positivos, como também dos negativos, assim sugere-se que o álcool age, diferente do que pensado anteriormente, por outros mecanismos além dos hormonais. (INUMARU et al., 2011)

O estrógeno de origem exógena também pode agir como potencial fator de risco; as principais fontes de estrógeno externo são os contraceptivos orais e a terapia de reposição hormonal. (SUN et al., 2017)

4. FATORES DE PROTEÇÃO

A lactação é correlacionada a uma menor taxa de aparecimento do câncer de mama, entretanto, até o momento, não foi estabelecida uma quantidade mínima e máxima de tempo

que pode estar implicada na diminuição dos riscos. (INUMARU et al., 2011) Em estudo de coorte, realizado por Stueber et al., (2009) com cerca de 60.000 mulheres, nos Estados Unidos, foram encontrados uma diminuição no risco relativo de 0,75(IC 95%: 0,56-1,0) para as mulheres que amamentaram, em comparação as mulheres que nunca amamentaram na vida. Segundo Inumaru et al. (2011), o efeito protetor da lactação pode estar associado a diminuição do tempo de exposição aos hormônios sexuais, por conta da amenorreia induzida pela lactação, que suprime parcialmente a secreção hormonal.

Atividade física é considerada como um fator de proteção; além de servir como aliado contra recidivas e outras causas de mortalidade em mulheres tratadas por câncer de mama. (ECCLES et al., 2013) Segundo revisão realizada por Inumaru et al., (2011), foram encontrados estudos de coorte com cerca de 182.000 mulheres na pós-menopausa, em que se observou que a realização de exercício físico, por no mínimo três vezes na semana, diminuiu o risco (RR:0,93%; IC95%:0,87 -1,0) se comparada ao sedentarismo.

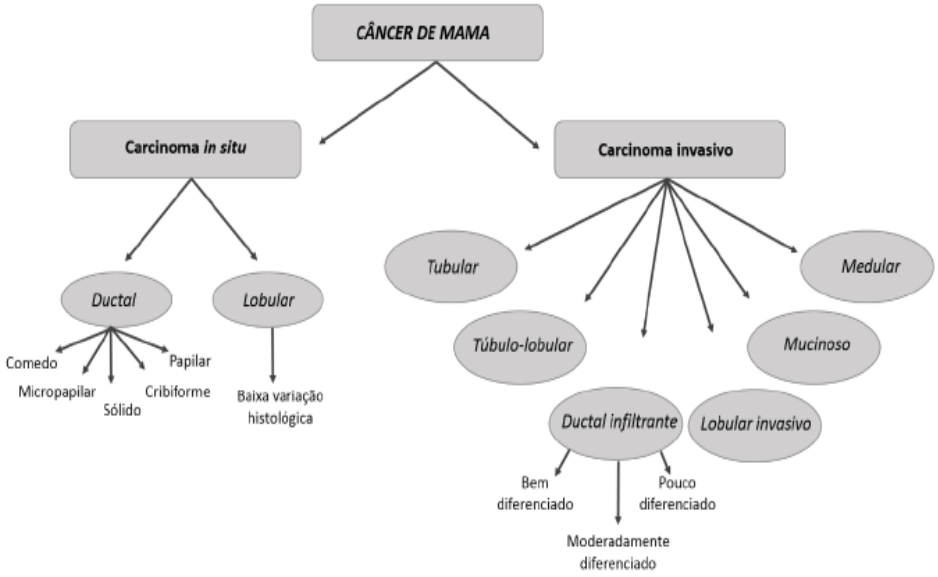
O efeito de alimentos individualmente na proteção ao câncer de mama ainda é controverso; entretanto tem-se evidências que dietas com maiores níveis de alimentos de origem vegetal diminuem o risco de se ter câncer de mama, principalmente com receptores hormonais negativos, assim também como dietas com baixos níveis de gorduras, (ECCLES et al., 2013).

5. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

A OMS (Organização Mundial de Saúde) classifica as tumorações de mama nos seguintes tipos histológicos: carcinoma de mama invasivo, tumores epiteliais-mioepiteliais, tumores epiteliais, lesões papilares, proliferações epiteliais benignas, tumores fibroepiteliais, tumores do mamilo, lesões precursoras e proliferativas. (STUR E., 2017)

Segundo (ROBBINS; CONTRAN, 2010, p. 1087), a maior parte dos tumores malignos da mama são adenocarcinomas (em torno de 95% dos casos) que podem ser categorizados em carcinoma in situ ou carcinomas invasivos. A **figura 04** mostra os tipos histológicos mais frequentes, e suas subdivisões. Sendo que os carcinomas dito em in situ não ultrapassam a camada membrana basal dos ductos e lobulos mamários e o carcinoma invasivo transpassa a membrana basal em direção ao estroma, desse ponto, essas células podem causa invasão na rede vascular, que poderá levar ao acometimento dos linfonodos e metástases em sítios distantes. Os mais frequentes carcinomas invasivos são: o carcinoma ductal invasivo, aproximadamente 55%, e carcinoma lobular invasivo, cerca de 15%. (STUR E., 2017)

Figura 04: Tipos Histológicos mais frequentes no Carcinoma de Mama



Fonte: STUR, E. **Fatores biológicos e ambientais envolvidos na etiopatogenia do câncer de mama**. 2017. 163f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, UFES, Espírito Santo. Brasil.

6. CLASSIFICAÇÃO POR SUBTIPOS MOLECULARES

Os marcadores moleculares imuno-histoquímicos fornecem informações para determinar os subtipos moleculares do câncer de mama; estes foram descobertos em 1999. Eles conseguem dar maiores informações sobre prognóstico de forma independente dos marcadores clínicos tradicionais como: tamanho do tumor, tipo de tumor e estado dos linfonodos. Entretanto, o maior diferencial, em se falando de marcadores imuno-histoquímicos, é sua relação ao tratamento quimioterápico mais específico e hormonioterápico, dessa maneira a subclassificação pode ser uma indicação importante para decidir a terapêutica e suas opções. Atualmente, segundo indicação da Sociedade Americana de clínica oncológica e o Colégio Americano de Patologia, todos os carcinomas invasivos de mama devem ser caracterizados com base nos fatores imunohistoquímicos. (ANDERSON et al., 2014; CARVALHO et al., 2014).

Os marcadores imuno-histoquímicos são os receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR), receptor de fator humano de crescimento epidérmico 2 (HER2) e fator KI-67 indicador de proliferação. Sendo eles quem determinam os subtipos imunohistoquímicos encontrados. (CARVALHO et al., 2014).

O receptor de estrógeno pode ser de dois tipos distintos, os subtipos α (Alfa) e β (Beta), ambos sendo similares em aspectos estruturais; estes atuam no desenvolvimento mamário habitual, entretanto quando se tem um alto nível de estrógenos circulantes estes receptores poderão atuar como agentes no desenvolvimento do câncer de mama, por meio da modificação da expressão genômica. (DELCOMIO et al., 2015)

Os receptores de Progesterona (RP) se parecem com os de estrógeno, estes também como dois subtipos, RP-α e RP-β; ambos possuindo ligação ao DNA. Agindo sob efeito da progesterona, estes promovem a expressão de genes que poderão atuar na carcinogênese. (DELCOMIO et al., 2015)

O receptor de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), faz parte da categoria dos receptores de crescimento; o HER2 foi primeiramente implicado no câncer de mama em 1988. Este gene codifica uma proteína transmembrana, das células tumorais, de cerca de 185Kd que atua no crescimento celular. (DELCOMIO et al., 2015; BUITRAGO et al., 2011)

O gene Ki-67 se localiza no cromossomo 10, e codifica a proteína nuclear K1-67; está se relaciona com a proliferação celular, não sendo detectada em células em repouso. (BUITRAGO et al., 2011)

Com base nos marcadores imuno-histoquímicos, o câncer de mama passou a ser classificado normalmente, nos seguintes subtipos: “Luminal A” (O receptor de estrogênio (ER) e/ou o receptor de progesterona (PR) são positivos, HER2 negativo e Ki-67 < 14%), “ Luminal B” (ER e/ou PR são positivos, HER2 negativo e Ki-67 > 14%), Triplo positivo (ER e/ou PR positivos, HER2 positivo), “HER2-type (ER e PR negativos e HER2 positivo), e triplo negativo (ER, PR e HER2 são negativos). Estes subtipos estão relacionados a comportamentos biológicos distintos, embora não apresentem um padrão morfológico ou tipo histológico específico. (HENNIGS et al., 2016).

Recentemente, segundo Anderson et al., (2014) tem-se pensando que os cânceres do subtipo Triplo Negativo compõem em si, uma classe heterogênea de outros subtipos moleculares, e tem-se realizado um esforço para que haja uma melhor classificação desses possíveis novos subtipos, e identificar seus comportamentos e respostas terapêuticas.

O estudo dos marcadores imuno-histoquímicos e os subtipos formados por eles dão maiores visões sobre formas de tratamento específicas para cada tipo de tumor e também

indicam informações sobre o prognóstico das pacientes. Por exemplo, o fator HER2 é um importante fator preditivo e prognóstico para câncer de mama. Sendo que aproximadamente 20% das pacientes com câncer de mama tem amplificação nos resultados da HER2 por conta da maior expressão de glicoproteínas. (HENNIGS et al., 2016); achados de ER e PR negativos, associados à HER2 positivos, ou seja, o subtipo "HER2-type" foram correlacionados com tumores de maiores graus, de maior tamanho, maior número de linfonodos envolvidos e maior grau de agressividade do tipo histopatológico. (MAHMOOD et al., 2015); Paciente com ER e PR positivos tem estatisticamente um aumento na sobrevida em comparação com paciente com EP e PR negativos. (MAHMOOD et al., 2015); Estudos demonstraram que pacientes que têm ER e PR positivos e HER2 negativos, "Luminal A" e "Luminal B", têm uma diminuição da incidência de tumores bilateralmente e de metástases a distância em comparação com aquelas pacientes com ER e PR negativos e HER2 positivos, tipo "HER2- type". Além disso, pacientes com subtipo Luminal A têm menores taxas de recorrência local, após tratamento específico, se comparado aos demais subtipos moleculares. (MAHMOOD et al., 2015) (VODUC et al., 2010); comumente ocorre baixa taxa de sobrevida da paciente com o subtipo Triplo negativo, sobretudo por conta da maior chance de metástases a distância, se comparado aos outros subtipos moleculares. Além de uma pior resposta ao tratamento quimioterápico neoajuvante. (LIEDTK et al., 2015; ANDERS et al., 2016; HENNIGS et al., 2016);

Com relação à frequência encontrada na população geral; os tumores dos subtipos "Luminal A" e "Luminal B" são encontrados com maior frequência, seguidos por triplo negativo e "HER2-type". Para a maioria dos pacientes com o subtipo "Luminal A" ocorre uma favorável sobrevida nos próximos 5 anos cerca de 95, 1 % e uma excelente ausência de recorrência no local é possível, cerca de 99,1 %. (O'BRIEN et al., 2018; HENNIGS et al., 2016)

Segundo revisão feita por Anderson et al., (2014) foram encontradas relações entre a presença positiva dos receptores hormonais, RE e RP, com fatores de risco reprodutíveis. Nesta revisão houve relação inversa entre o número de gestações e a presença de carcinoma de mama com receptores hormonais positivos em 19 dos 22 estudos de coorte e caso controle analisados; reposição hormonal no período pós-menopausa foi amplamente relacionada com a presença de carcinoma de mama com receptores positivos, em todos os estudos analisados; E também, mostrou uma relação inversa entre a amamentação e a presença do subtipo triplo negativo.

Segundo (O'BRIEN et al., 2018), em estudo com cerca de 7000 pacientes, entre os anos de 2006-2012, realizado na Irlanda foram encontrados dados que indicam que os tumores com

maior intervalo de tempo até o diagnóstico comumente são dos subtipos “Triplo Negativo” e “HER2-type”, enquanto os subtipos Luminal A, normalmente são diagnosticados por meio do rastreamento por mamografia, em um estágio primordial.

Em relação a presença de metástases a distância foram encontrados achados que indicam que os subtipos moleculares “Triplo Negativo” e “HER2-type” apresentam maiores achados, sem comparados aos subtipos com receptores hormonais positivos; em pacientes com o subtipo “Triplo Negativo” sendo mais comuns metástases hepáticas e em pulmão, e em pacientes “HER2-type” a presença de metástases cerebrais. (ANDERS et al., 2016)

Segundo (LIEDTK et al., 2015), em estudo de coorte com aproximadamente 4500 pacientes, realizado na Alemanha; encontrou-se uma correlação intensa entre menor faixa etária ao diagnóstico de carcinoma de mama, e presença dos subtipos moleculares “HER-type” e “Triplo Negativo”. Esta correlação pode ajudar na explicação do fato de ocorrer maior agressividade nos carcinomas de mulheres jovens; já que estes subtipos com maior prevalência nesta faixa etária, por si só, estão implicados em cânceres de comportamento agressivos.

7. DIAGNÓSTICO

As estratégias de diagnóstico de câncer preconizadas atualmente no Brasil se baseiam na detecção precoce dos casos, em que se diagnóstica a doença em suas fases iniciais, quando se tem menor repercussão clínica nas pacientes e um possível melhor prognóstico. No câncer de mama, a detecção precoce é pautada por medidas de diagnóstico precoce e rastreamento. (INCA, 2015)

7.1 Rastreamento

O rastreamento é a identificação dos casos antes do aparecimento de repercussão clínica, ou seja, no momento do diagnóstico o paciente está assintomático. É comum que em países desenvolvidos haja uma maior taxa de diagnósticos nessa fase, por conta da realização de programas de rastreamento populacional, com base nas faixas etárias específicas. (INCA, 2015)

No Brasil, o principal instrumento para realização do rastreamento atualmente, segundo diretriz de detecção precoce do câncer de mama (INCA, 2015), é a mamografia; está indicada na faixa etária de 50 a 59 anos, com possíveis benefícios e malefícios na mesma medida; e na faixa etária entre 60 e 69 anos, com os possíveis benefícios sendo superiores aos danos possíveis. A periodicidade estipulada é bienal. (INCA., 2015)

Os danos mais comuns ao rastreamento por mamografia são devido aos casos de falsos positivos que tem, segundo MIGOWSKI et al., (2018), risco acumulado (em seguimento de 10 anos de rastreamento) 61%, quando feito anualmente e 42% quando feito de forma bienal.

Segundo MIGOWSKI et al., (2018) em revisão de literatura tendo como base ensaios clínicos selecionados, encontrou-se maior benefício no rastreamento na faixa etária entre 60 e 69 anos e menor benefício entre 40 e 49 anos, sendo que nesta faixa etária, os valores de benefícios são bastante modestos e controversos, podendo elevar de sobremaneira os riscos de tratamentos desnecessários nessas pacientes; dessa forma, está faixa etária não está incluída na faixa etária preconizada para rastreamento segundo o Ministério da Saúde. (INCA., 2015)

Com relação ao intervalo de realização do rastreamento por mamografia, em estudo realizados no Reino Unido, foram testados o rastreamento anual e trienal, não havendo diferença significativa de mortalidade nos diferentes intervalos; por este motivo, passou-se a ser realizado de forma trienal naquele país. Não houve relação de ganho entre intervalos menores que os bienais e maior das pacientes, havendo até a possibilidade de aumento nos riscos de efeitos adversos devido ao aumento de casos falso positivos. (MIGOWSKI et al., 2018; INCA., 2015)

Recentemente, tem-se questionado o real papel benéfico do rastreamento populacional para câncer de mama por mamografia, havendo até casos de especialistas questionando a sua realização em qualquer faixa etária. Baseado neste ponto, o conselho médico suíço, passou a indicar a não realização de novos programas de rastreamento por mamografia, além de ser favorável à finalização dos programas existentes com este intuito. (INCA, 2015)

Outra modalidade de rastreamento possível para câncer de mama é o exame clínico das mamas, realizado por profissional da área da saúde. Diferente do exame clínico como forma de diagnóstico, que é realizado em mulheres com grau de suspeita de câncer e que é fundamental para uma condução adequada do caso, o exame clínico como método de rastreamento, realizado em mulheres assintomáticas, ainda tem indicação controversa e com eficácia duvidosa. (MIGOWSKI et al., 2018; INCA., 2015)

O rastreamento por meio do exame clínico das mamas poderia ser usado como método alternativo e/ou complementar à mamografia. As principais diretrizes que indicam esta técnica como rastreamento aconselham que seja usada em substituição à mamografia, sobretudo em pacientes com menos de 50 anos de idade, por conta da menor sensibilidade da mamografia em

mulheres com mamas densas. Tem-se evidências que na rotina clínica a sensibilidade do exame das mamas como forma de rastreamento está entre 28 a 36%. (MIGOWSKI et al., 2018; INCA., 2015)

O autoexame das mamas é o procedimento em que a própria paciente, por meio de sequência esquematizada observa e palpa as próprias mamas e estruturas acessórias, em busca de alguma mudança na anatomia habitual que possam indicar alguma alteração patológica. Está medida, iniciada aproximadamente na década de 1930, nos Estados Unidos da América, foi durante décadas, amplamente incentivada tanto por sistemas de saúde nacionais quanto por entidades no combate ao câncer, sem, entretanto, não haver grandes estudos que demonstrassem a real eficácia desse método (INCA., 2015)

Atualmente, segundo MIGOESKI et al., (2018) não foram encontrados em grandes revisões sistemática estudos que indiquem uma real redução na mortalidade nas pacientes que realizaram rastreamento por meio do autoexame das mamas. De maneira contrária acarreta um aumento de risco de iatrogenia por conta do excesso de diagnóstico de lesões benignas que, posteriormente, viriam a ser biopsiadas. Diante desse quadro, segundo diretriz do Ministério da Saúde, a prática de autoexame das mamas não é recomendada, havendo recomendação contra o ensino do autoexame como forma de rastreamento de câncer de mama. (INCA., 2015)

A ressonância nuclear magnética (RNM) tem sido apontada como uma possível ferramenta para o futuro na abordagem do rastreamento do câncer de mama; ela se destaca por conta da maior sensibilidade para visualização das lesões mamárias, aliada a possível angiogênese relacionada à tumoração. Tem como vantagem não usar a radiação ionizante, diferentemente da mamografia. (INCA., 2015)

Atualmente, nenhum país do mundo utiliza a RNM como primeira opção ao rastreamento para mulheres com risco padrão de desenvolver câncer de mama, sendo parcialmente indicada em casos específicos de mulheres com alto risco. Não existem evidências que a utilização desse método traga redução na mortalidade, mesmo que haja maior sensibilidade se comparada à mamografia. (MIGOWSKI et al., 2018) Dessa forma, segundo diretriz do Ministério da Saúde INCA., (2015) há a recomendação contrária a realização do rastreamento em mulheres com o risco padrão de desenvolverem câncer de mama, seja como única ferramenta ou em conjunto com a mamografia.

Outros exames de imagem atualmente disponíveis e pensados como potenciais mecanismos de rastreamento do câncer de mama como: Ultrassonografia Mamária, termografia ou tomossíntese mamária não têm, até o momento, subsídio teórico que os indiquem como meios adequados de rastreamento desta doença. Sendo assim, todos estas ferramentas são contraindicadas para estre fim. (MIGOWSKI et al., 2018; INCA., 2015)

7.2 Diagnóstico Precoce

Segundo Diretriz de detecção precoce do câncer de Mama no Brasil INCA., (2015), a organização para um diagnóstico precoce se baseia em três pontos principais; população instruída e atenta sobre os principais sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama; profissionais de saúde em alerta sobre os sinais e sintomas e competência de discriminar os casos suspeitos; serviço de saúde aptos para validação diagnóstica e adequada assistência e seguimento dessas pacientes.

A partir do momento em que a estratégia de autoexame das mamas passou a ser indicada continuamente houve um aumento de grande escala no número de biópsias em nódulos com diagnósticos benignos. Diante deste quadro, houve valorização da instrução das alterações fisiológicas mamárias relacionadas ao envelhecimento e ao ciclo menstrual aliada ao ensino sobre sinais e sintomas do câncer de mama, em detrimento da estratégia previamente utilizada, o autoexame, já que essa se mostrava pouco confiável na sua acurácia de diagnosticar nódulos malignos. (MIGOWSKI et al., 2018; INCA., 2015)

Esta estratégia de autoconhecimento sobre as alterações mamárias é denominada "*breast awareness",* e ela se diferencia do autoexame das mamas por conta de não ter técnica fixa e padronizada e nem apresentar periodicidade determinada para ser realizada, partindo da vontade espontânea da mulher. Neste momento, a técnica de autoconhecimento das mamas tem recomendação favorável, segundo Diretriz de detecção precoce de câncer de mama no Brasil (INCA, 2015)

A identificação dos sinais e sintomas suspeitos de carcinoma de mama se baseia na atenta e constante atenção destes, por parte dos profissionais de saúde, e a rápida ação na triagem dessas pacientes e, no posterior, encaminhamento.

Segundo recomendações do Ministério da Saúde INCA, (2015) a presença de nodulação em mama em mulheres acima de 50 anos; nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos que dure mais que um ciclo menstrual; nódulo endurecido e fixado que aumente de tamanho,

em adultas; presença de descarga papilar com aspecto sanguinolento em um lado somente; lesão eczematosa em pele que não responda a tratamento local tópico; homens com mais de 50 anos com nódulo unilateral; presença de linfadenopatia em axila; crescimento contínuo da mama com sinais de edema; retração cutânea da mama; alteração na forma mamilar são indicações de encaminhamento de urgência para local específico de diagnóstico.

E, como última etapa indicada para a detecção precoce é recomendado que haja uma organização da rede de saúde para se tenha local único, centro de referência, para se confirmar o diagnóstico, dessa forma, preconiza-se a diminuição do tempo de espera entre a confirmação diagnóstica e o início da terapêutica. (MIGOWSKI et al., 2018)

7.3. Confirmação Diagnóstico

Após suspeita clínica e/ou de rastreamento, o nódulo mamário deve passar por biópsia. As principais modalidades de biópsia por agulha utilizadas no câncer de mama são: Biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF), em que se faz uso de pequena agulha fina acoplada à seringa, na qual se faz a aspiração do conteúdo suspeito; biópsia por agulha grossa (Core-biopsia), usa-se uma agulha maior e retira-se o tecido em forma de cilindros, é feita sob anestesia local, e, comumente tem resultados mais favoráveis, no quesito confirmação diagnóstica, do que a PAAF. (MENKE et al., 2007)

As amostras retiradas são classificadas do ponto de vista histopatológico e, sempre que possível utilizando-se métodos menos invasivos, afim de se evitar retiradas de lesões benignas. A classificação com base nos fatores moleculares é feita utilizando-se, mais comumente, a imuno-histoquímica. (BRASIL., 2018)

8. ESTADIAMENTO

O estadiamento é capaz de classificar a doença com base na sua extensão locorregional e a distância, oferecendo direcionamento do tratamento a ser utilizado e dados acerca do prognóstico. (BRASIL., 2018; MENKE et al., 2007)

O método de estadiamento mais utilizado é o elaborado pela União Internacional contra o câncer (UICC), o denominado sistema TNM. Este sistema é baseado nas características do tumor Primário (T), no acometimento dos linfonodos locais (N), e na presença ou não de metástases a distância (M). Estes fatores são escalonados, de T0 a T4; N0 a N3 e de M0 a M1. Com base nesses valores cria-se uma classificação em estágios do Câncer de mama, sendo que

está servirá como guia para terapêutica que será instituída conforme a **tabela 02.** (BRASIL., 2018)

Tabela 02: Classificação em estágios I ao IV com base no Estadiamento TNM (UICC, 2010).

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio III C	Qualquer T	N3	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: (BRASIL., 2018. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama**)

Segundo BRASIL, (2018), os exames complementares necessários para se realizar o estadiamento são os exames laboratoriais gerais: hemograma completo, glicemia de jejum, creatinina, ureia, dosagem de enzimas hepáticas e fosfatase alcalina (FA). Aliado a esses são comumente solicitados o ECG e a radiografia de tórax, isso em pacientes estágio I e II. Em pacientes que estão com a FA aumentada aliada a dores ósseas é necessária a investigação de metástase, solicitando-se, assim, a cintilografia óssea. A tomografia de tórax e abdome são comumente realizadas como parte do estadiamento, quando há doença localmente avançada, a partir do estágio III.

A classificação de risco é um método de avaliar o prognóstico dos pacientes que leva em conta não só o estadiamento, mas também a classificação imuno-histoquímica, o quadro clínico e a realização de tratamentos prévios, grau núclear. Com base nesses fatores se classifica o câncer de mama, em baixo risco, médio risco, alto risco de recorrência. (BRASIL., 2018)

Tabela 03: Classificação de risco câncer de mama (adaptada da publicação de Saint Gallen 2007)

BAIXO RISCO	Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios: - T até 2 cm, - Grau 1 (Grau Nuclear), - RE ou RP positivo, - HER-2 negativo, - Subtipo molecular luminal A e - Idade igual ou acima de 35 anos.
RISCO INTERMEDIÁRIO	Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios - T maior que 2 cm, - Grau 2 – 3 (Grau Nuclear), - RE ou RP negativos, - Subtipo Molecular Luminal B (HER-2 negativo), - Idade abaixo de 35 anos **ou** - 1 a 3 linfonodos positivos se RH positivo.
ALTO RISCO	- 4 ou mais linfonodos positivos **ou** - Linfonodo negativo com RE e RP negativos, T maior que 2 cm e HER-2 negativo **ou** - Linfonodo negativo, T maior que 1cm e HER-2 positivo.

Fonte: (BRASIL., 2018. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama**)

9. TRATAMENTO

As modalidades terapêuticas atualmente utilizadas são baseadas em ações para tratamento locorregional, como são as cirurgias e o tratamento radioterápico, como tratamento sistêmico onde se utilizam-se quimioterapia, a hormonioterapia e a imunoterapia, sendo que o tratamento sistêmico pode ser prévio ao tratamento cirúrgico, denominado neoadjuvante, ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). Essas modalidades terapêuticas podem ter intenção curativa ou paliativa. (BRASIL., 2018; SMELTZER et al., 2011; SILVA, M. L, et al., 2017).

Atualmente se indica a realização de tratamento quimioterápico primeiramente, denominado Quimioterapia Neoadjuvante, a fim de diminuição do tumor; após isso faz-se a terapia cirúrgica e pode-se complementar o tratamento com radioterapia e/ou hormonioterapia. (SILVA, M. L, et al., 2017).

O tratamento cirúrgico é utilizado como primeira opção ao câncer de mama inicial, e inclui a realização de intervenção nas axilas em conjunto com a mama; recentemente, as cirurgias tendem a ter a ser menos agressivas e com maior resultado estético, sem, entretanto, perderem a eficácia na curabilidade das pacientes. (BRASIL., 2018)

Segundo (BRASIL., 2018), o tipo mais comum de mastectomia é denominado mastectomia radical, em que se tem a retirada total da mama e o esvaziamento axilar, que é a retirada dos linfonodos dos níveis axilares, nessa técnica são retirados nos três níveis da axila; o esvaziamento é considerado eficaz quando são retirado no mínimo 10 linfonodos axilares. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2011)

As cirurgias parciais da mama têm uma grande diversidade e são denominadas conforme o volume da mama retirado: quadrantectomia, setorectomia, centralectomia, entre outros; podem ser associados, ou não com esvaziamentos axilares de primeiro nível até de terceiro nível. A decisão de se fazer uma cirurgia conservadora se baseia na perspectiva de se atingir margens negativas de tumores invasivos. (BRASIL., 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2011)

O tratamento radioterápico está indicado após a cirurgia da mama em pacientes que apresentem: margem positiva, e não puderem realizar novo procedimento cirúrgico; realizada cirurgia conservadora; tumores maiores ou iguais à 05 centímetros. (BRASIL., 2018)

A quimioterapia adjuvante é indicada em pacientes com o risco alto ou intermediário, desde que não haja contraindicação ao tratamento. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2011)

A hormonioterapia é o tratamento indicado para pacientes que tenham a presença de receptores hormonais positivos, os subtipos Luminal A, Luminal B e triplo positivo, eles têm aumentos da sobrevida e comumente boa aderência por conta do seu bom perfil de toxicidade e elevada eficácia. Esse tipo de terapia tem como base a utilização de moduladores específicos de receptor de estrógeno, como por exemplo o tamoxifeno. Segundo (ARGALÁCSOVÁ et al.,

2015), este tem sido o método padrão ouro para a redução do risco de recorrência em mulheres com receptores de estrógeno positivos. Para mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, com os receptores hormonais positivos, o tratamento hormonal é feito com tamoxifeno, ou com inibidor da aromatase, em mulheres na pós-menopausa. (BRASIL., 2018) (MEISEL et al., 2018)

O uso de trastuzumab (HerceptinR), que é um anticorpo monoclonal humanizado com ação no receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), é uma estratégia que já vem sendo utilizada para o tratamento dos tumores com a presença desse marcador imuno-histoquímico. Utilizada tanto em pacientes com câncer de mama metastático nos quais pode ocorrer aumentos de 23 para 31 meses na sobrevida global quando utilizados de forma combinada com outros quimioterápicos, como também de forma adjuvante inicial em pacientes com subtipos que estes esteja presente de forma superexpressa, nesse subtipo ocorreu elevações de 89 para 93% na sobrevida global dos pacientes. (HADDAD CF, 2010; BRASIL., 2018; MEISEL et al., 2018; GIODARNO et al., 2018)

10.REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ABUBAKAR, Mustapha et al. Breast cancer risk factors, survival and recurrence, and tumor molecular subtype: analysis of 3012 women from an indigenous Asian population. **Breast Cancer Research**, [S.l.], p. 114, set. 2018. Disponível em: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-018-1033-8>. Acesso em: 03 jan. 2019.

ANDERSON, Kristin N. et al. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. **Breast Cancer Res Treat**, [S.l.], v. 144, p. 1-10, fev. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24477977>. Acesso em: 14 dez. 2018.

ANDERS, Carey K. et al. The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. **ASCO EDUCATIONAL BOOK**, [S.l.], v. 35, p. 34-42, jan.

2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249684>. Acesso em: 23 nov. 2018.

ARGALÁCSOVÁ, S.; SLANAŘ, O.; VÍTEK, P.; TESAŘOVÁ, P.; BAKHOUCHE, H.; DRAŽĎÁKOVÁ, M.; BARTOŠOVÁ, O.; ZIMA, T.; PERTUŽELKA, L. Contribution of ABCB1 and CYP2D6 Genotypes to the Outcome of Tamoxifen Adjuvant Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. **Physiol. Res**., v. 64, supl. 4, p. 539-547, 2015.

BARBOSA, Isabelle Ribeiro et al. MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA NOS ESTADOS DO NORDESTE DO BRASIL: TENDÊNCIAS ATUAIS E PROJEÇÕES ATÉ 2030. **Revista Ciência Plural**, [S.l.], v. 1, p. 4-14, abr. 2015. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/7318>. Acesso em: 14 dez. 2018.

BARROS A.C.S.D., Leite KRM. Classificação molecular dos carcinomas de mama: uma visão contemporânea. **Rev Bras Mastologia**. 2015;25(4):146-55

BERTHEAU, Philippe et al. P53 in breast cancer subtypes and new insights into response to chemotherapy. **The Breast**, [S.l.], v. 22, p. 27-29, ago. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074787>. Acesso em: 10 nov. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.**. [S.l.: s.n.], 2018. 38 p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/07/PORTARIA-no-04-PCDT.carcinoma.mama.2018.pdf>. Acesso em: 04 jan. 2019

BUITRAGO, Farid; UEMURA, Gilberto; SENA, Maria Cristina Ferreira. Fatores prognósticos em câncer de mama. **Com. Ciências Saúde**, [S.l.], v. 22, n. 1, p. 69-82, jan. 2011. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/artigos/fatores_prognosticos.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2018.

CARVALHO, Filomena; BACCHI, Lívia; PINCERATO, Kátia; RIJN, Matt; BACCHI, Carlos**. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil.** BMC Women's Health, 14:102, 2016.

CECILIO, Adma Poliana et al. Breast cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, [S.l.], v. 7, p. 43-49, jan. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317062/>. Acesso em: 24 out. 2018.

COELHO, Aline Silva et al. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. **RBAC.**, [S.l.], p. 17-21, abr. 2018. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-brca1-e-brca2-revisao-da-literatura/>. Acesso em: 16 nov. 2018.

CONCEIÇÃO, S. B**. Hormonioterapia no tratamento do câncer de mama: revisão de literatura / Suziê Berger da Conceição**. São Paulo: HSPM,2015. 23 f.: il.

CONSTANTINIDOU A, SMITH I. Is there a case for anti-HER2 therapy without chemotherapy in early breast cancer? **Breast**. 2011;20(3):S158-S61.

DIAS, J. F, ANÁLISE DE SOBREVIDA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA. **Rev enferm UFPE** on line., Recife, 12(1):59-65, jan., 2018 59.

DELMONICO, Lucas et al. A BIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA E TESTES MOLECULARES DE PROGNÓSTICO. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p. 59-65, jul. 2015. Disponível em: <http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=538>. Acesso em: 21 dez. 2018.

DONEPUDI, Mallika Siva et al. Breast cancer statistics and markers. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, [S.l.], v. 10, n. 3, p. 506-511, set. 2014. Disponível em: <http://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2014;volume=10;issue=3;spage=506;epage=511;aulast=Donepudi>. Acesso em: 09 jan. 2019.

DOVNIK, Nina; TAKAC, Iztok. Prognostic significance of uPA/PAI-1 level, HER2 status, and traditional histologic factors for survival in node-negative breast câncer patients. **Radiol Oncol** 65-73, 2016.

EDTKE, Cornelia et al. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, [S.l.], v. 152, p. 667-673, jul. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195120>. Acesso em: 16 nov. 2018.

ECCLES et al. **Critical research gaps and translational priorities for the successful prevention and treatment of breast cancer.** [S.l.]: Breast Cancer Research, 2013. Disponível em: <http://breast-cancer-research.com/content/15/5/R92>. Acesso em: 10 jan. 2019.

GIORDANO, Sharon H. et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, [S.l.], v. 36, n. 26, p. 2736-2740, set. 2018. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.79.2697>. Acesso em: 22 dez. 2018.

GOBBI, H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012 **• J Bras Patol Med Lab** • v. 48 • n. 6 • p. 463-474 • dezembro 2012

GOLDHIRSCH A et al**.** Panel Members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Ann Oncol.** 2011;22(8):1736-47. DOI:10.1093/annonc/mdr304

HADDAD, C. F. Trastuzumab no câncer de mama. **FEMINA** | Fevereiro 2010 | vol 38 | nº 2

HAMMOND, MEH et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. **Arch Pathol Lab Med**, [S.l.], v. 134, p. 48-72, jan. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20586616>. Acesso em: 03 nov. 2018.

HENNINGS, André. et al**.,** Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. **BMC Cancer,** 16:734, 2016.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil** [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2018 [acesso 2018 Julho 09]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/ estimativa/2018/>

INCA. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. 168 p.: il. Color. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes_deteccao_precoce_cancer_mama_brasil.pdf>. Acesso em: 21 dez. 2018.

INCA**. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer**. – Rio de Janeiro : Inca, 2011.128 p. : il.

INUMARU, Lívia Emi; SILVEIRA, Érika Aparecida da; NAVES, Maria Margareth Veloso. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, jul. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2011000700002&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 22 dez. 2018.

KRAVCHENKO, Julia et al. Breast cancer as heterogeneous disease: contributing factors and carcinogenesis mechanisms. **Breast Cancer Res Treat**, [S.l.], p. 483-483, jan. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21225455>. Acesso em: 04 jan. 2019.

LLANOS, A. A. M., et al. Associations between sociodemographic and clinicopathological factors and breast cancer subtypes in a population-based study. **Cancer Causes Control** (2015) 26:1737–1750.

MAHMOOD, Humera; FAHEEM, Mohammad; MAHMOOD, Sana; SADIQ, Maryam; IRFAN, Javaid. Impact of Age, Tumor Size, Lymph Node Metastasis, Stage, Receptor Status and Menopausal Status on Overall Survival of Breast Cancer Patients in Pakistan**. Asian Pac J Cancer Prev,** 1019-1024, 2016

MEISEL, Jane Lowe et al. Evolution of Targeted Therapy in Breast Cancer: Where Precision Medicine Began. **American Society of Clinical Oncology Educational**, [S.l.], v. 38, p. 78-86, maio. 2018. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_201037>. Acesso em: 22 dez. 2018.

MENKE, Carlos H. et al. **Rotinas em Mastologia**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 272 p.

MIGOWSKI, Arn et al. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II – Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cad. Saúde Pública**, [S.l.], v. 34, n. 6, p. 120-128, jun. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2018000600502&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 03 jan. 2019

MS-DATASUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR) [Acesso 2018 Julho 10]. Departamento de Informática do SUS – **DATASUS.** Available from: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.

MORAES, A. B., et Al. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 22(10):2219-2228, out, 2006

O'BRIEN, Katie M. et al. Screening status, tumour subtype, and breast cancer survival: a national population-based analysis. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], p. 133-142, maio. 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10549-018-4877-9>. Acesso em: 14 dez. 2018.

RAFFO CC, Hubie DP, Zanini GL, Aldul-Hak LP, Botogoski SH. Perfil histológico e imuno-histoquímico das pacientes com câncer de mama operadas no Hospital Santa Casa de Curitiba no período de 2014 e 2015. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2017**.

ROBBINS, Stanley Leonard; COTRAN, Ramzi S. **PATOLOGIA**: Bases Patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

SARTORI, Juliano; FRASSON, Antonio Luiz. MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA CARCINOGÊNESE MAMÁRIA - O PAPEL DAS SIRTUÍNAS. **PERSPECTIVA**, Erechim., p. 19-28, mar. 2015. Disponível em: <http://www.uricer.edu.br/site/pdfs/perspectiva/145_478.pdf>. Acesso em: 22 dez. 2018.

SERGIPE. SECRETÁRIA DE ESTADO DA SAÚDE. GOVERNO DE SERGIPE. **ESTIMATIVAS – 2018**: INCIDÊNCIA DE CÂNCER NO ESTADO DE SERGIPE E NAS SUAS REGIÕES DE SAÚDE. Aracaju: [s.n.], 2017. 20 p. Disponível em:<http://www.ebserh.gov.br/documents/16756/2664146/Boletim+Estimativas+Sergipe+2018.pdf/69db17e0-6f1a-453c-9d19-7f78e324c950>. Acesso em: 20 nov. 2018.

SILVA, M. L., LIMA, A.P. W., NARDIN, J. M. REVISÃO SOBRE A EFICÁCIA DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA COM TAMOXIFENO E A CORRELAÇÃO COM O GENE *CYP2D6*. **Revista Saúde e Desenvolvimento**| vol.11, n.9, 2017

SMELTZER, S.; BARE, B.; HINKLE, J.; CHEAVER, K. Brunner & Suddarth: **tratado de enfermagem médico-cirúrgica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. Associação Médica Brasileira. **Câncer de Mama: Tratamento Cirúrgico**. [S.l.: s.n.], 2011. 12 p. Disponível em: <http://diretrizes.amb.org.br/ans/cancer_de_mama-tratamento_cirurgico.pdf>. Acesso em: 21 dez. 2018

STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). **World Cancer Report: 2014**. Lyon: IARC, 2014

STUR, E. **Fatores biológicos e ambientais envolvidos na etiopatogenia do câncer de mama**. 2017. 163f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, UFES, Espírito Santo. Brasil. Disponível em: < http://portais4.ufes.br/posgrad/teses/tese_11632_Tese_Elaine%20Stur.pdf > Acesso em: 14 dez. 2018

SUN, Yi-Sheng et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. **International Journal of Biological Sciences**, [S.l.], v. 13, n. 11, p. 1387-1397, nov. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715522/>. Acesso em: 14 dez. 2018.

TAMIMI, Rulla M. et al. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, [S.l.], p. 159-167, jan. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21830014>. Acesso em: 10 nov. 2018.

TIEZZI, Daniel Guimarães. Epidemiologia do câncer de mama. **Rev Bras Ginecol Obstet**, [S.l.], v. 31, n. 5, p. 213-215, abr. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n5/v31n5a01>. Acesso em: 06 out. 2018.

TUEBE, Alison M. et al. Lactation and Incidence of Premenopausal Breast Cancer: A Longitudinal Study. **Arch Intern Med**, [S.l.], v. 169, n. 15, p. 1364-1371, ago. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667298>. Acesso em: 22 nov. 2018.

VODUC, K. David et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. **JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY**, [S.l.], v. 28, n. 10, p. 1671-1677, abr. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194857>. Acesso em: 15 out. 2018.

WALERYCH, Dawid et al. The rebel angel: mutant p53 as the driving oncogene in breast cancer. **Carcinogenesis**, [S.l.], v. 33, n. 11, p. 2007-2017, nov. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22822097>. Acesso em: 14 dez. 2018

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A Revista Brasileira de Cancerologia (RBC) é uma publicação trimestral, de acesso aberto, publicada pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), e tem por finalidade divulgar publicações relacionadas a todas as áreas do controle do câncer. São aceitos para publicação textos enviados pelos autores em português, inglês e espanhol e, a critério dos editores, os textos poderão ser versados e publicados também em inglês. O processo de avaliação dos trabalhos é por meio de revisão por pares (peer review). Não são cobrados quaisquer taxas ou encargos para o processamento, publicação ou tradução do manuscrito na revista. Os manuscritos devem ser inéditos e destinarem-se exclusivamente à RBC, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico. Os conceitos e opiniões expressos nos artigos, bem como a exatidão e a procedência das citações, são de exclusiva responsabilidade do(s) autor(es). Em caso de aprovação e publicação do trabalho no periódico, os direitos autorais a ele referentes se tornarão propriedade da revista, que adota a Licença Creative Commons CC-BY (https://creativecommons.org/licenses/ by/4.0/deed.pt) e a política de acesso aberto, portanto, os textos estão disponíveis para que qualquer pessoa leia, baixe, copie, imprima, compartilhe, reutilize e distribua, com a devida citação da fonte e autoria. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores. Os manuscritos aceitos para publicação poderão ser modificados para se adequar ao estilo editorial-gráfico da revista, sem que, entretanto, nada de seu conteúdo técnico-científico seja alterado. Nesse caso, os autores serão previamente comunicados das mudanças ocorridas. No caso de o manuscrito incluir tabelas e ilustrações previamente publicadas por outros autores e/ou em outros veículos, é dever do autor fornecer comprovante de autorização de reprodução, assinado pelos detentores dos direitos autorais dos mesmos. Os leitores de periódicos biomédicos merecem ter a confiança de que o que estão lendo é original, a menos que exista uma declaração clara de que o artigo está sendo republicado por escolha do autor e do editor (como pode acontecer com textos históricos ou referenciais). Quando o manuscrito submetido já foi em grande parte publicado em outra revista ou está parcialmente contido ou estreitamente relacionado com outro manuscrito submetido ou aceito para publicação em outra revista, o(s) autor(es) deve(m) deixar isso claro na carta de submissão, bem como fornecer uma cópia do referido material para análise do editor. Quando parte do material do manuscrito já tiver sido apresentada em uma comunicação preliminar, em simpósio, congresso etc., esse fato deve ser citado como nota de rodapé na página de título, e uma cópia do texto da apresentação deve acompanhar a submissão do manuscrito. Na submissão de manuscritos ou resumos, resultados de pesquisas com seres

humanos ou estudo em animais, é obrigatória a inclusão de declaração de que a pesquisa foi aprovada ou isenta de submissão por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Os pacientes têm direito à privacidade. As informações de identificação pessoal não devem ser publicadas a menos que a informação seja essencial para propósitos científicos e que o paciente (ou seus pais ou tutores) outorgue um consentimento informado por escrito, autorizando a publicação. A RBC, ao reconhecer a importância do registro e divulgação internacional, em acesso aberto, de informações sobre estudos clínicos, apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE). Dessa forma, serão aceitos para publicação apenas os artigos de ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos registros de ensaios clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no sítio do ICMJE (http://www.icmje.org). A RBC adota as "Recomendações para a elaboração, redação, edição e publicação de trabalhos acadêmicos em periódicos médicos" do ICMJE (http://www.icmje.org). O manuscrito, incluindo tabelas, ilustrações e referências, deve seguir a versão mais recente desses requisitos. Os autores devem consultar o site da ICMJE para obterem as versões mais recentes do documento. A RBC também adota as recomendações do "Comitê de Ética em Publicações" para os aspectos éticos no processo de editoração e publicação de artigos científicos. Os códigos de conduta e diretrizes para editores e revisores estão disponíveis na página do Committee on Publication Ethics (Cope) na Internet (http://publicationethics.org/). Conflitos de interesses devem ser reconhecidos e citados pelos autores. Entre essas situações, menciona-se a participação societária nas empresas produtoras dos medicamentos ou equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc. A submissão do manuscrito à RBC deve ser feita por e-mail para rbc@inca.gov.br, com o manuscrito na íntegra, tabelas, gráficos, figuras e imagens. Além disso, deve ser anexada a "Carta de Submissão" assinada pelo autor correspondente e o Guia de orientação para submissão de artigos (modelos disponíveis em http://www.inca. gov.br/rbc).

PROCESSO DE AVALIAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A publicação dos trabalhos dependerá da observância das normas da RBC para elaboração e submissão de manuscritos e da decisão do seu Conselho Editorial. Os manuscritos

considerados pertinentes, mas em desacordo com essas instruções, serão devolvidos aos autores para as adaptações necessárias, antes da avaliação pelo Conselho Editorial e/ou Pareceristas (Revisores). O manuscrito aceito pelo editor é encaminhado para análise e emissão de parecer por, pelo menos, dois membros do Conselho Editorial e/ou Pareceristas (Revisores) Ad Hoc, ambos constituídos por profissionais de notório saber nas diversas áreas de controle do câncer. Nesse processo, o sigilo e o anonimato serão adotados para autor(es) e pareceristas. Os revisores fazem comentários e oferecem sugestões para melhorar o manuscrito e, também, podem reprová-lo. A análise dos pareceristas é realizada com base no formulário "Parecer sobre o manuscrito" disponível na RBC em http://www.inca.gov.br/rbc. Após análise do conselho editorial, os manuscritos poderão ser classificados em: manuscrito aprovado sem restrições, que será encaminhado ao revisor técnico para revisão e posterior publicação; manuscrito aprovado com restrições, que será encaminhado ao(s) autor(es) com as solicitações de ajustes; manuscrito reprovado. A decisão do editor será comunicada ao(s) autor(es) por e-mail. O manuscrito revisado deve ser reapresentado pelo(s) autor(es) à RBC, por e-mail, acompanhado de carta informando as alterações realizadas ou, quando não realizadas, apresentando as devidas justificativas. Não havendo retorno do manuscrito em 45 dias, será considerado que os autores não têm mais interesse na publicação e o manuscrito será considerado reprovado. O manuscrito aprovado será publicado de acordo com o fluxo e o cronograma editorial da revista e respeitando as datas de aprovação

CATEGORIA DOS MANUSCRITOS

São considerados para publicação os seguintes tipos de manuscritos:

Artigos Originais – são artigos nos quais são informados os resultados obtidos em pesquisas originais, utilizando abordagens quantitativas ou qualitativas. Também são considerados originais as pesquisas de conteúdo histórico e os artigos metodológicos cujo foco seja os processos de coleta, análise e interpretação dos dados. Como estrutura devem apresentar o formato introdução, método, resultados, discussão e conclusão. O máximo é de 6 mil palavras, incluindo o corpo do manuscrito e as referências. As figuras, tabelas e gráficos não devem ultrapassar o número de cinco e cada uma delas deve ocupar uma lauda.

Artigos de Revisão da Literatura – trata-se de artigos de revisão crítica da literatura sobre um tema ou problema específico. Devem ser descritos os tipos de revisão (narrativa, integrativa ou sistemática), os métodos e procedimentos adotados para a realização do trabalho.

A interpretação e conclusão dos autores devem estar presentes. Como estrutura, deve apresentar o formato introdução, objetivo, método, resultados, discussão e conclusão. O máximo é de 8 mil palavras, incluindo o corpo do manuscrito e as referências. As figuras, tabelas e gráficos não devem ultrapassar o número de cinco e cada uma delas deve ocupar uma lauda.

Relato de Casos/Série de Casos – é a descrição detalhada e análise crítica de um ou mais casos, atípicos, acompanhado de revisão bibliográfica ampla e atual sobre o tema. Deve conter: introdução, método, exposição do caso (resultados), discussão, conclusão, referências. O máximo é de 2 mil palavras, incluindo o corpo do manuscrito e as referências. As figuras, tabelas e gráficos não devem ultrapassar o número de três e cada uma delas deve ocupar uma lauda.

Comunicação Breve – é a descrição de resultados preliminares de pesquisa de natureza empírica, que possam ser apresentados de forma sucinta ou de análise de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para o controle do câncer. Deve conter, quando indicado: introdução, método, resultados, discussão, conclusão, referências. O máximo é de 2 mil palavras, incluindo corpo do manuscrito e referências. As figuras, tabelas e gráficos não devem ultrapassar o número de três e cada uma delas deve ocupar uma lauda

. Artigos de Opinião – trata-se de opinião qualificada dos autores sobre tema específico em controle do câncer e serão publicadas por solicitação dos editores ou não. Não necessita de resumos. Deve apresentar introdução, desenvolvimento (com subseções, quando for o caso), conclusão e referências.

Resenhas – resenha crítica de livro relacionado ao campo temático do controle do câncer, publicado nos últimos dois anos. O máximo é de 1.200 palavras, incluindo referências.

Cartas ao Editor – críticas ou comentários breves sobre temas relacionados ao controle do câncer, preferencialmente vinculados a artigos publicados na revista. No caso de críticas a trabalhos publicados em fascículo anterior da revista, a carta é enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente. O máximo é de 1.200 palavras.

PREPARO DO MANUSCRITO

O original deve ser escrito na terceira pessoa do singular com o verbo na voz ativa. O processador de textos utilizado deve ser o Microsoft Word, fonte Times New Roman, tamanho 12, margens de 30 mm em ambos os lados, espaço duplo em todas as seções, tamanho do papel

A4 (210 x 297mm) e páginas numeradas a partir da introdução. Não são aceitas notas de rodapé. O preparo do manuscrito deve seguir as "Recomendações para elaboração, redação, edição e publicação de trabalhos acadêmicos em periódicos médicos" da ICMJE. A versão atualizada desse documento pode ser encontrada no endereço eletrônico http://www.icmje.org. A última tradução para o português (2014) pode ser acessada em http://www.icmje.org/recommendations/translations/ portugese2014.pdf. Recomenda-se que a estrutura dos manuscritos obedeça às diretrizes de redação científica de acordo com delineamento da pesquisa. As diretrizes para redação de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais podem ser acessadas no site da iniciativa EQUATOR Network (http://www.equator-network.org/).

PRINCIPAIS ORIENTAÇÕES SOBRE CADA SEÇÃO

Página de título ou folha de rosto

Deve conter:

a) Título

Título do artigo com até 150 caracteres sem espaços, alternando letras maiúsculas e minúsculas, em português, inglês e espanhol e sem abreviações.

b) Título abreviado

Título abreviado com até 50 caracteres sem espaços.

c) Autores Nome(s) por extenso do(s) autor(es).

Indicar, para cada autor, a categoria profissional, o mais alto grau acadêmico, o(s) nome(s) do(s) departamento(s) e instituição(ões) a que o trabalho deverá ser atribuído, endereço eletrônico, cidade, Estado, país e Orcid iD.

d) Autor correspondente

Nome, endereço e telefone do autor responsável pela correspondência sobre o manuscrito.

e) Contribuição individual de cada autor

A designação de autoria deve ser baseada nas deliberações do ICMJE, que considera autor aquele que: 1. Contribui substancialmente na concepção ou no planejamento do estudo; 2. Na obtenção, na análise e/ ou interpretação dos dados; 3. Assim como na redação e/ ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada. Em estudos institucionais (de autoria coletiva) e estudos multicêntricos, os responsáveis devem ter seus nomes especificados e todos considerados autores devem cumprir os critérios acima mencionados.

f) Agradecimentos

Os demais colaboradores, que não se enquadram nos critérios de autoria acima descritos, devem ter seus nomes referidos nesse item especificando o tipo de colaboração. Os autores são responsáveis pela obtenção de autorização escrita das pessoas nomeadas nos agradecimentos, já que se pode inferir que as mesmas concordam com o teor do trabalho.

h) Declaração de conflito de interesses

É de responsabilidade dos autores a declaração sobre possíveis conflitos de interesse, incluindo interesses políticos ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais, insumos ou equipamentos utilizados no estudo. Quando não houver, escrever "Nada a declarar".

i) Fontes de financiamento

Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, público ou privado, para a realização da pesquisa (incluindo as agências de fomento). Quando houver fornecimento de material, insumo ou equipamento, gratuito ou com desconto para a realização da pesquisa, estes também devem ser mencionados, incluindo a empresa e a origem (cidade, estado e país). Na ausência de financiamento, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

1. **Resumo e descritores (palavras-chave)**

Todos os artigos deverão conter resumos estruturados em português, inglês e espanhol, acompanhados dos descritores nos respectivos idiomas. A terminologia para os descritores deve ser denominada no artigo como a seguir: palavras-chave, key words e palabras clave. Cada resumo deverá conter no mínimo 150 e no máximo 250 palavras. Os descritores são palavras fundamentais que auxiliam na indexação dos artigos em bases de dados nacionais e

internacionais. Para determinar os descritores, deve-se consultar a lista de “descritores em ciências da saúde” (Decs-LILACS - http://decs.bvs.br) elaborada pela Bireme. Os resumos devem vir acompanhados de no mínimo três e no máximo cinco descritores. No resumo, não devem ser feitas citações de referências, bem como quadros, tabelas ou figuras. As abreviaturas devem ser evitadas.

Introdução

O referencial teórico e as razões para executar a pesquisa devem estar detalhados de forma objetiva e clara. Citar referências atuais e pertinentes. Deve conter o(s) objetivo(s) da pesquisa.

Método

Deve ser claramente descrito como e por que o estudo foi realizado. O detalhamento de como o estudo foi realizado deve permitir que o leitor possa reproduzir a pesquisa realizada. O método inclui a descrição de delineamento, de seleção dos sujeitos da pesquisa, os critérios de inclusão e exclusão e a descrição da população alvo, das técnicas de coleta, das variáveis coletadas, análise e interpretação dos dados. Nos estudos quantitativos, os métodos estatísticos devem ser descritos com detalhes suficientes para que o leitor possa julgar sua adequação e conferir os resultados. Definir os termos estatísticos, as abreviações e símbolos. Se for usado algum pacote de programa estatístico, especifique a versão utilizada. Nos estudos qualitativos, detalhar a teoria, as fontes de informação, os sujeitos da pesquisa (quando pertinente), e as técnicas empregadas para coleta, síntese e análise. Quando forem relatados experimentos com seres humanos, indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em seres humanos da instituição que aprovou a pesquisa, com a Declaração de Helsinque (última versão de 2013) e com as Resoluções nº 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. Não usar os nomes dos pacientes, iniciais ou números de registro, especialmente no material ilustrativo. No caso de experimentos envolvendo animais, indicar se foram seguidas as normas das instituições, dos Conselhos Nacionais de Pesquisa ou de alguma lei nacional sobre uso e cuidado com animais de laboratório. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como por exemplo o PROSPERO (http://www.crd.york.ac.uk/prospero/). Dessa seção, também faz parte a menção do documento

indicando o número de protocolo do CEP da instituição a que se vinculam os autores e que aprovou o estudo realizado, quando pertinente.

Resultados

Apresentar os resultados relevantes de acordo com o objetivo do trabalho e registrando primeiro os resultados principais ou os mais importantes. Devem ser descritos somente os resultados encontrados, sem incluir interpretações ou comparações. Fornecer as informações referentes aos desfechos primários e secundários identificados na seção de métodos. Apresentar os resultados, tabelas e ilustrações em sequência lógica, atentando para que o texto complemente e não repita o que está descrito em tabelas e ilustrações. Restringir tabelas e ilustrações àquelas necessárias para explicar o argumento do artigo e para sustentá-lo. Usar gráficos como uma alternativa às tabelas com muitas entradas; não duplicar os dados em gráficos e tabelas. Evitar uso de termos técnicos de estatística, tais como: “random” (que implica uma fonte de aleatorização), “normal”, “significante”, “correlação” e “amostra” de forma não técnica. Definir os termos estatísticos, abreviações e símbolos.

Discussão

Deve conter a interpretação dos autores, comparar os resultados com a literatura, relacionar as observações a outros estudos relevantes, apontar as limitações do estudo, enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões derivadas, incluindo sugestões para pesquisas futuras. A discussão, eventualmente, pode ser redigida junto com os resultados se for de preferência do autor, em especial nos estudos qualitativos. Não repetir em detalhe dados ou outros materiais colocados nas seções de “introdução” ou “resultados”.

Conclusão

Deve ser fundamentada nos resultados encontrados e vinculada aos objetivos do estudo. Afirmações não qualificadas e conclusões não apoiadas por completo pelos dados não devem constar dessa seção. Na conclusão, não devem ser feitas citações de referências, bem como quadros, tabelas ou figuras.

Referências

Devem ser numeradas no texto por números arábicos, em sobrescrito (ex.: A extensão da sobrevivência, entre outros 1), de forma consecutiva, de acordo com a ordem que são mencionadas pela primeira vez no texto e sem menção aos autores. A mesma regra aplica-se às tabelas e legendas. No caso de citação sequencial, separar os números por traço (ex.: 1-2); quando intercalados, use vírgula (ex.: 1,3,7). As referências devem ser verificadas nos documentos originais. Quando se tratar de citação de uma referência citada por outro autor deverá ser utilizado o termo "apud". No entanto, esta possibilidade deve ser evitada ou empregada limitadamente. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Deve-se constar apenas referências relevantes e que realmente foram utilizadas no estudo. Não há limites quanto ao número de referências. Porém, a quantidade de palavras será contabilizada no total permitido para cada tipo de manuscrito. As referências devem seguir os padrões resumidos no documento original em inglês do ICMJE intitulado Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_ requirements.html) ou os padrões apresentados na íntegra na publicação Citing Medicine 2nd Edition (https://www. ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/) (conhecidos como 'Estilo de Vancouver'). Serão apresentadas as ocorrências mais comuns de referências por tipos de material referenciado. Algumas observações listadas a seguir são fruto de ocorrências em artigos de periódicos submetidos à publicação. Para a padronização dos títulos dos periódicos nas referências, é utilizado como guia o LocatorPlus 1, fonte de consulta da National Library of Medicine, que disponibiliza, na opção Journal Title, o título e/ou a abreviatura utilizada. Em algumas fontes, o título já vem padronizado (PubMed, LILACS e MEDLINE). Caso não seja utilizada a forma padrão dê preferência, informá-lo por extenso evitando utilizar uma abreviatura não padronizada que dificulte sua identificação. Para a indicação de autoria, incluem-se os nomes na ordem em que aparecem na publicação até seis autores, iniciando-se pelo sobrenome seguido de todas as iniciais dos prenomes separando cada autor por vírgula (1). No caso de a publicação apresentar mais de seis autores, são citados os seis primeiros; utiliza-se vírgula seguida da expressão et al. (2). Quando o sobrenome do autor incluir grau de parentesco – Filho, Sobrinho, Júnior, Neto - este deve ser subsequente ao último sobrenome: João dos Santos de Almeida Filho - Almeida Filho JS, José Rodrigues Junior – Rodrigues Junior J. Para padronização de títulos de trabalhos, utilizam-se letras minúsculas em todo o período, com exceção da primeira palavra que começa, sempre, com letra maiúscula. Fogem à regra nomes próprios: nomes de

pessoas, nomes de ciências ou disciplinas, instituições de ensino, países, cidades ou afins, e nomes de estabelecimentos públicos ou particulares.

Tabelas

As tabelas são utilizadas para exibir informações de maneira concisa e de fácil visualização. A inclusão de dados ou informações em tabelas, em vez de descritas no texto tem como finalidade reduzir o tamanho do texto. Numerar as tabelas sequencialmente de acordo com a ordem de sua citação no texto e dar um título curto a cada uma. As tabelas deverão ser apontadas no corpo do texto, porém enviadas em laudas separadas. Definir para cada coluna um cabeçalho abreviado ou curto. Colocar as explicações no rodapé das tabelas e não no cabeçalho. Explicar, em notas de rodapé, todas as abreviações não padronizadas usadas em cada tabela. Utilizar símbolos para explicar as informações (letras do alfabeto ou símbolos como *, §, †,‡). Não enviar as tabelas como imagem para que seja possível proceder à sua edição. Identificar medidas estatísticas de variações, tais como: desvio-padrão e erro-padrão. Constatar que cada tabela esteja citada no texto por sua numeração e não por citação como: tabela a seguir, tabela abaixo. Se forem usados dados de outra fonte, publicada ou não, obter autorização e agradecer por extenso. O uso de tabelas grandes ou em excesso, em relação ao texto, pode produzir dificuldade na forma de apresentação das páginas.

Ilustrações (figuras)

A RBC é uma publicação em preto e branco e por isso todas as ilustrações serão reproduzidas em preto e branco. As imagens devem ser digitalizadas, em branco e preto (tons de cinza), não excedendo o tamanho de 20 x 25 cm. As letras, os números e símbolos devem ser claros e legíveis, de tal forma que suportem reduções necessárias para publicação. Não colocar os títulos e explicações nas ilustrações e sim nas legendas. Se forem usadas fotografias de pessoas, os sujeitos não devem ser identificáveis ou suas fotografias devem estar acompanhadas por consentimento escrito para publicação. As ilustrações devem ser numeradas de acordo com a ordem em que foram citadas no texto. As ilustrações deverão ser apontadas no corpo do texto, porém enviadas em laudas separadas. Se uma ilustração já foi publicada, citar à fonte original e enviar a autorização escrita do detentor dos direitos autorais para reproduzir o material. A autorização é requerida, seja do autor ou da companhia editora, com exceção de documentos de domínio público.

As ilustrações devem ser fornecidas da seguinte forma: • Arquivo digital em formato. TIFF, JPG, EPS, com resolução mínima de: 300 dpi para fotografias comuns 600 dpi para fotografias que contenham linhas finas, setas, legendas etc. 1.200 dpi para desenhos e gráficos

Nomenclatura

Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura biomédica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas. Recomenda-se que, no uso dos principais vocábulos relacionados ao câncer, sejam adotados os conceitos dos glossários temáticos Controle de Câncer (http://bvsms. saude.gov.br/bvs/publicacoes/glossario_tematico_ controle_cancer.pdf) e Fatores de Proteção e de Risco de Câncer (http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/ glossario_tematico_fatores_protecao_cancer.pdf). Recomenda-se também evitar o uso de siglas ou acrônimos não usuais. Siglas ou acrônimos só devem ser empregados quando forem consagrados na literatura, prezando-se pela clareza do manuscrito. Exemplos de siglas consagradas: ONU, HIV, aids. Confira o Siglário Eletrônico do Ministério da Saúde (http://bvsms2.saude.gov.br/php/ level.php?lang=pt&component=44&item=115). Os originais em língua portuguesa deverão estar em conformidade com o Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa (http://www.academia.org.br/sites/default/files/
conteudo/o_acordo_ortogr_fico_da_lngua_portuguesa_ anexoi_e_ii.pdf).

RESUMO DOS REQUISITOS TÉCNICOS PARA A APRESENTAÇÃO DE MANUSCRITOS

Antes de enviar o manuscrito por e-mail, para rbc@ inca.gov.br, confira se as "Instruções para Autores" disponível em www.inca.gov.br/rbc foram seguidas e verifique o atendimento dos itens listados a seguir:

• Submeter o arquivo integral do manuscrito em Microsoft Word.

• Usar espaçamento duplo em todas as partes do documento.

• Revisar a sequência: página-título/folha de rosto; resumos e descritores; introdução; métodos, resultados, discussão; conclusão; referências; tabelas, quadros, figuras com legendas (apontadas no corpo do texto, mas cada uma em laudas separadas).

• De três a cinco palavras-chave e respectivas key words e palavras chave.

• Referências: numeradas, em sobrescrito, na ordem de aparecimento no texto, corretamente digitadas. Verificar se todos os trabalhos citados estão na lista de Referências e se todos os listados estão citados no texto.

• Apresentar ilustrações, fotos ou desenhos separados (20 x 25 cm máximo).

• Incluir carta de submissão disponível nas “Instruções para Autores” assinada somente pelo autor responsável pela submissão, que deve enviá-la digitalizada em formato .pdf junto com o arquivo do manuscrito para rbc@inca.gov.br.

• Adicionar permissão para reproduzir material previamente publicado ou para usar ilustrações que possam identificar indivíduos.

• Acrescentar autorização escrita das pessoas nomeadas nos agradecimentos, quando aplicável.

• Incluir Guia de orientação para submissão de artigos.

ARTIGO ORIGINAL

Correlação entre a classificação molecular e a sobrevida em cinco anos em pacientes com carcinoma de mama em uma instituição do estado de Sergipe.

Correlation between molecular classification and five-year survival in patients with breast cancer at an institution in the state of Sergipe.

Correlación entre la clasificación molecular y la supervivencia en cinco años en pacientes con carcinoma de mama en una institución del estado de Sergipe.

Leonardo Souto Oliveira [1]; Erika de Abreu Costa Brito[2] Carlos Anselmo Lima[3]
Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE

1: Acadêmico de Medicina UFS, Departamento de Medicina UFS, Aracaju, Sergipe, Brasil. leosoutooliveira@gmail.com

2: Professora Assistente, Disciplina Patologia Geral, Mestre, Departamento de Medicina UFS, Aracaju, Sergipe, Brasil. kostabrito@hotmail.com

3: Professor Permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - PPGCS
Chefe do Setor de Gestão do Ensino da Gerência de Ensino e Pesquisa - HU/UFS/EBSERH ca.lima01@gmail.com
Coordenador do Registro de Câncer de Base Populacional de Aracaju/SES e do Registro Hospitalar de Câncer - Oncologia/HUSE/SES

Correspondência para:

Leonardo Souto Oliveira

Rua Cláudio Batista, 295. Condomínio Vivendas Santo Antônio, Bloco 01, Apartamento 102

CEP: 49060-109. Aracaju, Sergipe.

leosoutooliveira@gmail.com

(79)98833-9375

Título abreviado: Correlação entre a classificação molecular e sobrevida.

Declaração de conflito de interesses: Nada a declarar.

Fontes de financiamento: A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Resumo

O câncer de mama, apesar dos avanços das modalidades de terapia e do avanço no diagnóstico precoce, continua sendo um desafio, pois trata-se da neoplasia maligna mais frequente no sexo feminino e com significativa taxa de mortalidade. Dentro desse contexto, tem-se a pesquisa em marcadores imunohistoquímicos que auxiliam no tratamento e prognóstico das pacientes. Neste estudo foi feito uma coorte retrospectiva com 420 pacientes no período de 2011 a 2013. Foram retiradas informações de prontuários e laudos imunohistoquímicos, estes foram usados para classificar as pacientes em subtipos. Este estudo tem como objetivo avaliar a sobrevida das pacientes com base na classificação em subtipos imunohistoquímicos. Ao avaliar os resultados da coleta, as pacientes foram dispostas em 06 subtipos, sendo o mais prevalente o “Luminal B” com 159 pacientes (44,41%). A maior parte das pacientes apresenta marcadores hormonais positivos cerca de 268 (74,86%), sendo que a presença destes marcadores se liga a uma menor taxa de mortalidade, inferior à 16% neste estudo. De outro lado, a presença do marcador HER2 se liga a uma maior mortalidade, variando entre 25% e 16% e encontrou-se a prevalência deste em 93 pacientes (25,97%). O diagnóstico precoce e a terapêutica são essenciais para se reduzir a mortalidade e morbidade das pacientes, dessa maneira os marcadores servem como formas de se ter um tratamento mais específico de cada subtipo.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Análise de Sobrevida; Imuno-histoquímica; Receptores Estrogênicos; Receptores de Progesterona

Abstract

Breast cancer, despite advances in the modalities of therapy and advances in early diagnosis, continues to be a challenge, as it is the most frequent malignant neoplasm in females with a significant mortality rate. Within this context, one has the research in immunohistochemical markers that aid in the treatment and prognosis of the patients. In this study, a retrospective cohort study was performed with 420 patients from 2011 to 2013. Data from medical records and immunohistochemical reports were collected, which were used to classify patients into subtypes. This study aims to evaluate the survival of patients based on classification in immunohistochemical subtypes. When evaluating the results of the collection, the patients were arranged in 06 subtypes, the most prevalent being the "Luminal B + Triple Positive" with 159 patients (44.41%). Most patients have positive hormone markers around 268 (74.86%), and the presence of these markers is associated with a lower mortality rate, lower than 16% in this study. On the other hand, the presence of the HER2 marker binds to a higher mortality, ranging from 25% to 16%, and the prevalence of HER2 was found in 93 patients (25.97%). Early diagnosis and therapy are essential to reduce patient mortality and morbidity, so markers serve as ways of having a more specific treatment of each subtype.

key words*:* Breast Neoplasms; Survival Analysis; Immnohistochemistry; Receptors, Estrogen; Receptors, Progesterone.

Resumen

El cáncer de mama, a pesar de los avances de las modalidades de terapia y del avance en el diagnóstico precoz, sigue siendo un desafío, pues se trata de la neoplasia maligna más frecuente en el sexo femenino y con significativa tasa de mortalidad. Dentro de ese contexto, se tiene la investigación en marcadores inmunohistoquímicos que auxilian en el tratamiento y pronóstico de las pacientes. En este estudio se realizó una cohorte retrospectiva con 420 pacientes en el período de 2011 a 2013. Fueron retiradas informaciones de prontuarios y laudos inmunohistoquímicos, estos fueron usados para clasificar a las pacientes en subtipos. Este estudio tiene como objetivo evaluar la supervivencia de las pacientes con base en la clasificación en subtipos inmunohistoquímicos. Al evaluar los resultados de la recolección, las pacientes fueron dispuestas en 6 subtipos, siendo el más prevalente el "Luminal B" con 159 pacientes (44,41%). La mayoría de las pacientes presentan marcadores hormonales positivos alrededor de 268 (74,86%), siendo que la presencia de estos marcadores se une a una menor tasa de mortalidad, inferior al 16% en este estudio. Por otro lado, la presencia del marcador HER2 se une a una mayor mortalidad, variando entre 25% y 16% y, se encontró la prevalencia de éste en 93 pacientes (25,97%). El diagnóstico precoz y la terapéutica son esenciales para reducir la mortalidad y morbilidad de las pacientes, de manera que los marcadores sirven como formas de tener un tratamiento más específico de cada subtipo

Palabras clave: Neplasias de la Mama; Inmunohistoquímica; Análisis de Supervivencia; Receptores Estrogénicos; Receptores de Progesterona.

1. Introdução

O câncer de mama é uma doença heterogênea e de grande impacto na sociedade por conta da sua frequência, sendo considerado, excluindo o câncer de pele não melanoma, o tumor maligno mais prevalente entre as mulheres. Estima-se para o Brasil cerca de 59.700 novos casos de câncer de mama para cada ano do biênio 2018-2019.[1]

No Brasil, segundo dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM [2], ocorreram 16.254 casos de morte em 2016 decorrentes do câncer de mama, sendo que 3476 (21,38%) casos se concentraram na região Nordeste.

Os marcadores moleculares imuno-histoquímicos fornecem informações para determinar os subtipos moleculares do câncer de mama; eles conseguem dar maiores informações sobre prognóstico de forma independente dos marcadores clínicos tradicionais como: tamanho do tumor, tipo de tumor e estado dos linfonodos. Entretanto, o maior diferencial, em se tratando de marcadores imuno-histoquímicos, é sua relação ao tratamento quimioterápico mais específico e hormonioterápico, dessa maneira, a subclassificação pode ser um instrumento importante para decidir o tratamento e suas opções.[3]

Os marcadores imuno-histoquímicos são os receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), receptor de fator humano de crescimento epidérmico 2 (HER2) e fator KI-67, indicador de proliferação. Sendo eles quem determinam os subtipos imunohistoquímicos. [3]

O estudo dos marcadores imuno-histoquímicos e os subtipos formados por eles dão maiores visões sobre formas de tratamento específicas para cada tipo de tumor e, também, indicam informações sobre o prognóstico das pacientes; o fator HER2 é um importante fator preditivo e prognóstico para câncer de mama. Sendo que, aproximadamente 20% das pacientes com câncer de mama tem amplificação nos resultados da HER2 por conta da maior expressão de glicoproteínas.[4] ; achados de RE e RP negativos, associados à HER2 positivos, ou seja, o subtipo "HER2-type" foram correlacionados com tumores de maiores graus, de maior tamanho, maior número de linfonodos envolvidos e maior grau de agressividade do tipo histopatológico.[5] ; Pacientes com RE e RP positivos têm estatisticamente um aumento na sobrevida em comparação com paciente com RE e RP negativos.[5]; Estudos demonstraram que pacientes que têm RE e RP positivos e HER2 negativos, subtipos "Luminal A" e "Luminal B," têm uma diminuição da incidência de câncer em ambas as mamas e metástases a distância em comparação com aquelas pacientes com RE e RP negativos e HER2 positivos, tipo "HER2-

type” [5]; comumente ocorre baixa taxa de sobrevida da paciente com o subtipo Triplo negativo [4];

Com relação à frequência observada na população geral. Os tumores dos subtipos “Luminal A” e “Luminal B” são encontrados com maior frequência, seguidos por triplo negativo e “HER2-type”. Para a maioria dos pacientes com o subtipo “Luminal A” ocorre uma sobrevida favorável nos próximos 5 anos, cerca de 95, 1 % e uma excelente ausência de recorrência no local é possível, cerca de 99,1 %. [4-5]

Atualmente, tem-se várias opções a depender das características tumorais, como o tamanho, a agressividade do tumor; nas quais de pode se indicar a realização de tratamento quimioterápico primeiramente, denominado Quimioterapia Neoadjuvante, a fim de diminuição do tumor; após isso faz-se a terapia cirúrgica e pode-se complementar o tratamento com radioterapia e/ou hormonioterapia.[6]

A hormonioterapia é o tratamento indicado para pacientes que tenham a presença de receptores hormonais positivos, os subtipos Luminal A, Luminal B e triplo positivo; estes têm aumentos da sobrevida e comumente boa aderência por conta do seu bom perfil de toxicidade e elevada eficácia. Esse tipo de terapia tem como base a utilização de moduladores específicos de receptor de estrógeno, como, por exemplo, o tamoxifeno. Este tem sido o método padrão ouro para a redução do risco de recorrência em mulheres com receptores estrógenos positivos. [7]

Com base nisso, este estudo se propõe a analisar a sobrevida geral das pacientes em cinco anos tratadas no estado de Sergipe; realizar a prevalência dos subtipos moleculares dessas pacientes.

2. Método.

Realizou-se estudo de coorte retrospectivo baseado em uma população hospitalar constituída por 420 pacientes do sexo feminino no período de 2011 a 2013. As pacientes foram tratadas no Serviço de Oncologia do Hospital de Urgência de Sergipe (HUSE). As informações foram obtidas através da revisão, dos registros, dos prontuários, dos laudos anatomopatológicos e dos laudos de exame imuno-histoquímico do Registro de Câncer e do serviço de Oncologia do HUSE.

Nos laudos de exame imuno-histoquímico, foram obtidos os seguintes dados: Receptores de estrógeno; receptores de progesterona; Her-2; Ki- 67. Com base nesses dados obtidos das pacientes estas foram classificadas em seis subgrupos para avaliação da sobrevida. Os grupos foram: "Luminal A (O receptor de estrogênio (RE) e/ou o receptor de progesterona (RP) são positivos, HER2 negativo e Ki-67 < 14%)"; "Luminal B" (RE e/ou RP são positivos, HER2 negativo ou positivo e Ki-67 > 14%) "; "Luminal S.O.E (RE e ou RP são positivos, HER2 negativo e Ki-67 tem valor desconhecido)"; "Her2-type (RE e RP negativos e HER2 positivo)"; "Triplo Negativo (RE, RP e HER2 são negativos)"; "Não classificável".

Os dados sobre a sobrevida das pacientes foram obtidos através da análise do serviço de informação de mortalidade do estado de Sergipe.

Os resultados foram descritos em números absolutos e percentuais. Os dados de sobrevida foram avaliados pelo método teste de Kaplan Meyer que é um teste de hipóteses que se destina a encontrar um valor da dispersão para duas variáveis categóricas nominais e avaliar a associação existente entre variáveis qualitativas. O objetivo é avaliar a relação entre os resultados do experimento e a distribuição esperada para o fenômeno, neste caso o óbito, com uma significância de $p < 0, 05$.

A revisão bibliográfica foi realizada a partir de pesquisa nos bancos de dados SciELO e PubMed.

Na realização desta pesquisa foram respeitados os preceitos éticos legais baseados na Declaração de *Helsinque* com as Resoluções nº 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

3. Resultados

Foram colhidos dados de 420 pacientes do sexo feminino com o diagnóstico de câncer de mama que se trataram no Serviço de Oncologia do Hospital de Urgência de Sergipe (HUSE); destas 91 (21,66%) pacientes vieram à óbito no período entre 2011 e 2018.

As pacientes foram classificadas segundos os resultados dos exames imunohistoquímicos em seis subtipos (em ordem decrescente de prevalência); subtipo "Luminal B", sendo este subgrupo o de maior população; "Não classificável"; "Luminal A"; subtipo "triplo negativo; subtipo "Luminal S.O.E"; subtipo "HER2-type" Conforme **Tabela 01.**

Encontrou-se cerca de 268 (74,86%) pacientes com valores de receptores hormonais positivos, classificadas nos subtipos “Luminal B”, “Luminal A”, “Luminal S.O.E. Encontrou-se 93 (25,97) pacientes com expressão do HER2, estas pacientes foram classificadas nos subtipos “Luminal B” e “HER2-type”.

Em relação à mortalidade das pacientes; o subtipo “Não classificável” foi aquele que apresentou maior mortalidade entre os subtipos, os seguintes, em ordem foram: HER-Type; “Triplo Negativo”; “Luminal B”; “Luminal A”; “Luminal S.O.E”. Conforme **Tabela 02.**

A sobrevida das pacientes foi avaliada com base no teste *Log Rank* e estas foram elencadas conforme **Figura 1.** Nos primeiros 300 dias da avalição, observou-se sobrevida entre os subtipos comparável, sem a observância de grandes diferenças nas taxas. Ao fim de aproximadamente 500 dias, notou-se marcante diminuição da sobrevida dos subtipos Triplo negativo, Luminal S.O.E, Luminal B e HER2-type, em contraste com a manutenção de taxa de sobrevida apresentada pelo subtipo Luminal A, que se manteve acima de 95% de probabilidade de sobrevivência. Com a contagem de 1100 dias, houve diminuição da probabilidade de sobrevivência do subtipo Luminal B, em comparação aos demais subtipos, mantida próximo à 75%. O subtipo Luminal A apresentou a melhor taxa de sobrevida ao fim da avaliação, sendo o valor de probabilidade de sobrevida ao fim processamento dos dados foi próximo à 95% em 2200 dias.

4. Discussão

A prevalência vista neste estudo aqui realizado foi concordante com relação à ordem dos subtipos mais comuns, segundo estudo comparativo com as regiões brasileiras [3]. A junção dos subtipos “Luminal B” + “Triplo Positivo” apresentou cerca de 47,8% em estudo populacional regional[3], ou seja, resultado comparável ao apresentado aqui 44,41, já que neste estudo (os subgrupos Luminal B e triplo positivo foram agrupado, no subtipo Luminal B); ficando como subtipo mais prevalente em ambos os estudos. [3] Houve também concordância nos valores e ordens dos restantes dos subtipos ficando subtipo Luminal A (24,1%) como segundo mais prevalente, Triplo negativo (10,5%) como o terceiro e HER2-type (10,5%) como o quarto. Não houve conformidade com os valores identificados em estudo realizado na Região Sul do País [8], sendo o subtipo predominante neste estudo o “Luminal A” com aproximadamente 53,8% (cerca de 14 pacientes) da população estudada; por esta amostra ser menor, em comparação ao estudo

aqui conduzido, e, em relação ao estudo conduzido por [3]; além de ser realizado em outra região geográfica nacional, pode-se presumir menor valor de comparação entre esses estudos.

Com relação a positividade da presença dos receptores hormonais neste estudo encontrou-se uma maioria das pacientes com estes receptores presentes positivos, cerca de 268 (74,86%); valores que se estão em conformidade com o estudo populacional [3,] que apresentou valores de positividade desse receptor próximo à 80% das pacientes para a região do Nordeste, este dado indica uma preferência ao uso de Hormonioterapia que é normalmente eficaz para este tipo de tumor, com aumento médio da sobrevida das pacientes conforme presente na literatura. [6,9,10]

Quanto à presença do receptor HER2, este foi positivo em 93 (25,97%) das pacientes, dado condizente com o estudo realizado[3]; que demonstrou a presença de aproximadamente 199 (21,26%) das pacientes de uma população total de 936 residentes na região nordeste, identificadas neste estudo populacional [3] ,com a presença do marcador HER2.

Segundo dados de estudo populacional [11] com 629 mulheres durante os anos de 2006 a 2012 no estado de Nova Jersey-EUA foram encontrados a presença de 108 pacientes (17,17%) com a presença positiva do marcador HER2. Em estudo conduzido [5], encontrou-se a positividade desse fator, HER2, em 683 pacientes de um total de 2666 representando 25,60% do total do estudo, números próximos dos identificados neste estudo. A presença positiva do marcador indica comumente fenótipos mais agressivos e tumores de maiores tamanhos, maior decréscimo na sobrevida global, maior risco de recidiva e resposta variável ao uso de quimioterápicos e hormônioterapia.[11-13]

Em comparação com os achados na literatura encontrou-se correlação entre os maiores índices de mortalidade quando se tem maior presença positiva do receptor HER2, visto a grande taxa de óbito, aproximadamente 25% das pacientes do subtipo "Her2-type" em que este receptor está super expresso. Houve também maior mortalidade do subtipo "Luminal B" (16%), que tem a presença do receptor HER2, se comparado aos demais subtipos com receptores hormonais (RE e/ou RP) positivos, os subtipos "Luminal A" e "Luminal S.O.E". [5,14,15] Com relação a presença positiva dos marcadores hormonais, notou-se uma menor taxa de mortalidade em pacientes em que estes são encontrados; neste estudo em questão, 03 dos 06 subtipos com menores taxas de mortalidade: "Luminal S.O.E", "Luminal A" e "Luminal B " apresentaram como maior nível de mortalidade o valor de 16%, taxa inferior à menor taxa dos outros 03 restantes (Não classificável"; HER-Type; "Triplo Negativo"), que foi de 23%. Com base neste

resultado e corroborando com os dados apresentados na literatura, pode-se inferir que, comumente, a presença de receptores hormonais positivos pode indicar uma menor taxa de mortalidade se comparada com a ausência destes receptores nas pacientes com câncer de mama. [4,5,14] Isso pode ser explicado em parte pela eficiência do tratamento com hormonioterapia para pacientes que apresentam a positividade destes receptores. [4]

Em relação ao subtipo "Triplo Negativo", que apresentou taxa de mortalidade de 23%, ficando próximo ao subtipo "Her2-type" com 25%, há semelhança com o os achados em literatura para essa taxa de mortalidade.[4]

As pacientes do subtipo " Não Classificável" pela falta do valor do HER2 não puderam ser categorizadas conforme o restante dos subtipos; estas fazem parte ou do subtipo "Her-type" caso o receptor esteja presente ou do "Triplo Negativo" em que este receptor está ausente, assim é explicado, em parte, a alta taxa de mortalidade deste subtipo (48%) já que estas pacientes se encontram dentro dos dois subtipos com maiores taxa de mortalidade com base nesse estudos e dados da literatura. [4,5,14,15]

Em estudo conduzido na Noruega, realizou-se estudo de coorte e comparou-se a taxa de sobrevida das pacientes com base no subtipo imunohistoquímico; neste estudo se encontrou em conformidade parcial dos dados aqui presentes, maior taxa de sobrevida das pacientes com o subtipo Luminal A, enquanto as taxas de sobrevida dos outros subtipos se mantinham próximas; naquele estudo as pacientes com o subtipo HER2-Type vieram a ter o pior prognóstico, já no estudo aqui conduzido, o grupo com pior sobrevida foi o Luminal B [16-17]

Como limitações do estudo em questão se tem a problemática com relação ao número de casos não classificáveis nos subtipos moleculares tradicionais; este fato decorre da problemática principal em relação ao estudo, as limitações em se trabalhar com registros médicos, que estão sujeitos a viés de memória. [18]

5. Conclusão

O câncer de mama é uma doença bastante incidente no mundo e cujo diagnóstico precoce e terapêutica são essenciais para reduzir a mortalidade e morbidade das pacientes que apresentam este quadro.

Com base no que foi discutido neste trabalho e com base na literatura disponível atualmente, é de fundamental importância a correta caracterização das pacientes com relação aos seus

subtipos imunohistoquímicos. Tanto do ponto de vista terapêutico a fim de realizar o melhor tratamento específico para cada subtipo, quanto do ponto de vista epidemiológico pois uma correta caracterização auxilia na criação de medidas preventivas com maior grau de eficácia.

6. Referências

1. INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil** [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2018 [acesso 2018 Julho 09]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/ estimativa/2018/>

2. MS-DATASUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR) [Acesso 2018 Julho 10]. Departamento de Informática do SUS – **DATASUS.** Available from: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.

3. CARVALHO, Filomena; BACCHI, Lívia; PINCERATO, Kátia; RIJN, Matt; BACCHI, Carlos**.** Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. **BMC Women's Health**, 14:102, 2016.

4. HENNINGS, André. et al**.,** Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. **BMC Cancer,** 16:734, 2016.

5. MAHMOOD, Humera; FAHEEM, Mohammad; MAHMOOD, Sana; SADIQ, Maryam; IRFAN, Javaid. Impact of Age, Tumor Size, Lymph Node Metastasis, Stage, Receptor Status and Menopausal Status on Overall Survival of Breast Cancer Patients in Pakistan**. Asian Pac J Cancer Prev,** 1019-1024, 2016

6. SILVA, M. L., LIMA, A.P. W., NARDIN, J. M. REVISÃO SOBRE A EFICÁCIA DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA COM TAMOXIFENO E A CORRELAÇÃO COM O GENE *CYP2D6*. **Revista Saúde e Desenvolvimento**| vol.11, n.9, 2017

7. ARGALÁCSOVÁ, S.; SLANAŘ, O.; VÍTEK, P.; TESAŘOVÁ, P.; BAKHOUCHE, H.; DRAŽĎÁKOVÁ, M.; BARTOŠOVÁ, O.; ZIMA, T.; PERTUŽELKA, L. Contribution of ABCB1 and CYP2D6 Genotypes to the Outcome of Tamoxifen Adjuvant Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. **Physiol. Res**., v. 64, supl. 4, p. 539-547, 2015

8. RAFFO CC, Hubie DP, Zanini GL, Aldul-Hak LP, Botogoski SH. Perfil histológico e imuno-histoquímico das pacientes com câncer de mama operadas no Hospital Santa Casa de Curitiba no período de 2014 e 2015. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.** 2017.

9. CONCEIÇÃO, S. B**. Hormonioterapia no tratamento do câncer de mama: revisão de literatura / Suziê Berger da Conceição**. São Paulo: HSPM,2015. 23 f.: il.

10. GOLDHIRSCH A et al**.** Panel Members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Ann Oncol.** 2011;22(8):1736-47. DOI:10.1093/annonc/mdr304

11. LLANOS, A. A. M., et al. Associations between sociodemographic and clinicopathological factors and breast cancer subtypes in a population-based study. **Cancer Causes Control** (2015) 26:1737–1750.

12. BARROS A.C.S.D., Leite KRM. Classificação molecular dos carcinomas de mama: uma visão contemporânea. **Rev Bras Mastologia**. 2015;25(4):146-55

13. HADDAD, C. F. Trastuzumab no câncer de mama. **FEMINA** | Fevereiro 2010 | vol 38 | nº 2

14. MORAES, A. B., et Al. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 22(10):2219-2228, out, 2006

15. DOVNIK, Nina; TAKAC, Iztok. Prognostic significance of uPA/PAI-1 level, HER2 status, and traditional histologic factors for survival in node-negative breast câncer patients. **Radiol Oncol** 65-73, 2016.

16. ENGSTRØM, M.J et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat**, [S. l.], n. 140, p. 463-473, 31 jul. 20

17. BLOWS, F. M *et al*. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. **PLoS Medicine**, [*S. l.*], n. 7, p. 5, 25 maio 2010.

18. ARAUJO, Nelma Camêlo de. **ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS: PRONTUÁRIO DO PACIENTE COMO FONTE DE INFORMAÇÃO PRIMÁRIA.** 2017. 225 f. TESE (Doutorado em Ciência da Informação.) - Centro de Ciências da Educação da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.

7. Tabelas

Tabela 01: Distribuição das pacientes conforme subtipos imunohistoquímicos.

Subtipos Imunohistoquímicos	Número de Pacientes	Porcentagem do Total (%)
Luminal B	159	37,85
Não classificável	67	15,95
Luminal A	62	14,76
Triplo Negativo	57	13,57
Luminal S.O.E	47	11,19
HER2-Type	28	6,66

Fonte: Elaborada pelo autor

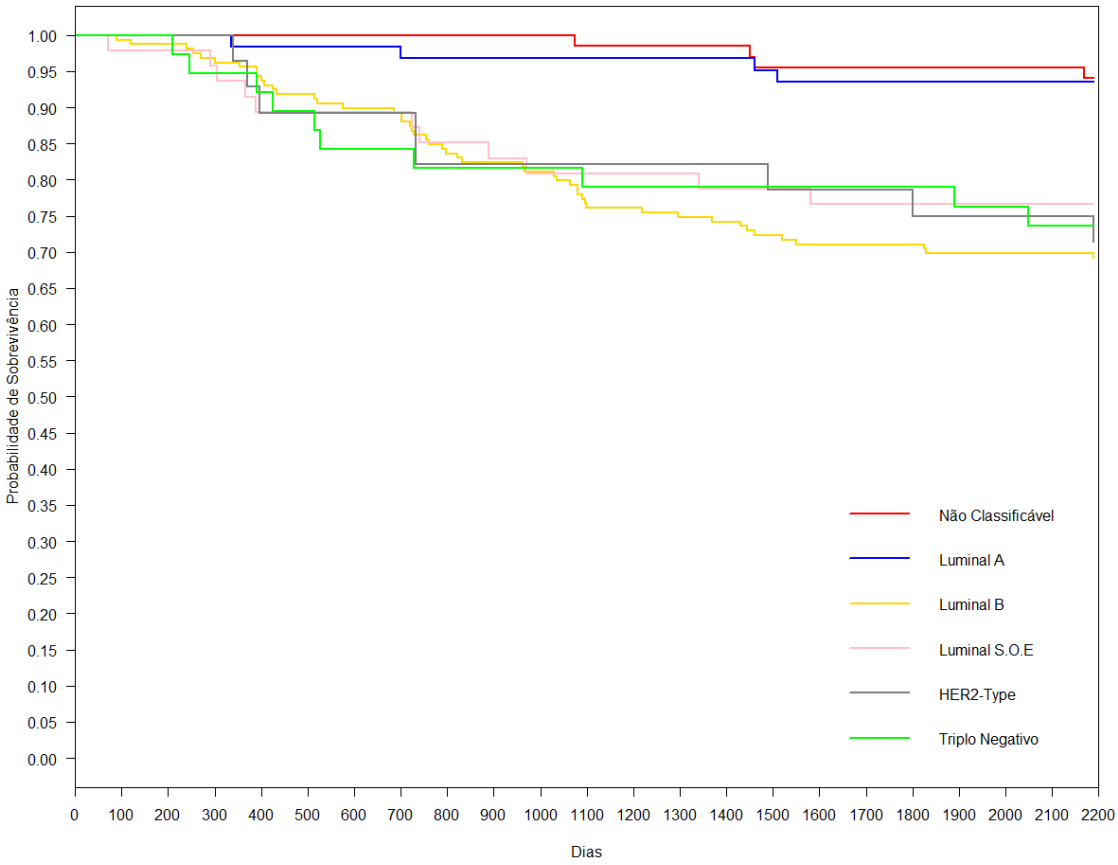
Tabela 02: Mortalidade por subtipo imunohistoquímicos no período de 2011 a 2018.

	ÓBITO				
Subtipos Imunohistoquímicos	SIM	Porcentagem do subtipo (%)	NÃO	Porcentagem do subtipo (%)	TOTAL
Luminal A	07	11	55	89	62
Luminal B	26	16	133	84	159
Luminal S.O.E	03	06	44	94	47
HER2-Type	07	25	21	75	28
Triplo Negativo	13	23	43	77	56
Não classificável	35	52	32	48	67

Fonte: Elaborada pelo autor.

8. FIGURAS.

Figura 01: Curva de sobrevivência de Pacientes Distribuídos por subtipo Imunohistoquímico.



Fonte: Elabora pelo autor