



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FLÁVIA FERNANDES FREITAS

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

ARACAJU-SE

2019

FLÁVIA FERNANDES FREITAS

CORRELAÇÃO ENTRE OS FATORES PROGNÓSTICOS CLÁSSICOS E SOBREVIDA EM CINCO ANOS DE PACIENTES COM 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: Prof^a Dr^a, Érika de Abreu Costa Brito

ARACAJU-SE

2019

FLÁVIA FERNANDES FREITAS

CORRELAÇÃO ENTRE OS FATORES PROGNÓSTICOS CLÁSSICOS E SOBREVIDA EM CINCO ANOS DE PACIENTES COM 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: Prof^a Dr^a, Érika de Abreu Costa Brito

Autor:

FLÁVIA FERNANDES FREITAS

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a ÉRIKA DE ABREU COSTA BRITO

ARACAJU-SE

2019

AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial à minha mãe, Mara, e aos meus irmãos, Gustavo e Vanusa, por todo o amor e carinho incondicionais. Agradeço também pelo apoio ao longo desses anos de curso e compreensão nos momentos em não pude estar tão presente. Vocês são o alicerce que me trouxe até aqui. Amo vocês!

Ao meu namorado, Caio, pela infinita paciência nos momentos em que o estresse tomava conta, por acreditar em mim, quando nem eu mesmo acreditava, e por estar sempre presente, mesmo com à distância. Te amo!

À professora Dra. Erika, pela oportunidade de desenvolver esse trabalho, quando ele ainda era uma Pesquisa de Iniciação Científica, e pela a confiança de que teríamos êxito na elaboração do mesmo, transformando-o em um Trabalho de Conclusão de Curso. Agradeço também ao Dr Carlos Anselmo pela orientação e disponibilidade no decorrer da elaboração desse trabalho.

À equipe do Registro de Câncer do Serviço de Oncologia do HUSE, em especial à José Erinaldo Lôbo, pela receptividade no serviço durante as tardes de coleta de dados e ajuda na aquisição dos prontuários a serem analisados.

Aos meus amigos e companheiros de internato, por todos os momentos compartilhados, pela empatia e apoio mútuo. É um presente ter pessoas que te compreende nos momentos de estresse e vibram com você nos momentos de alegrias e conquistas. Que sorte eu tenho!!

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
REVISÃO DE LITERATURA.....	9
1. INTRODUÇÃO	9
2. EPIDEMIOLOGIA	10
3. FATORES DE RISCO.....	11
4. RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO PRECOCE	13
5. FATORES PROGNÓSTICOS.....	16
5.1. Tipo Histológico.....	17
5.2. Grau Histológico.....	18
5.3. Imuno-histoquímica	19
5.4. Estadiamento	22
5.5. Tamanho do Tumor	23
5.6. Estado Linfonodal	23
6. TRATAMENTO.....	24
7. REFERÊNCIAS BIBLIGRÁFICAS	27
NORMAS DE PUBLICAÇÃO	30
ARTIGO ORIGINAL	42
Resumo.....	43
Abstract.....	43
Resumen	44
1. Introdução.....	44
2. Método.....	46
3. Resultados	47
4. Discussão	48
5. Conclusão	52
6. Referências bibliográficas.....	52
Tabela 1.....	55
Figura 1	56
Figura 2	56

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

UFS – Universidade Federal de Sergipe

INCA – Instituto Nacional do Câncer

RCBP - Registro de Câncer de Base Populacional

OMS – Organização Mundial de Saúde

SBM – Sociedade Brasileira de Mastologia

RNM - Ressonância Nuclear Magnética

CBR - Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem

SBM - Sociedade Brasileira de Mastologia

FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

PNAO - Política Nacional de Atenção Oncológica

CLIS - Carcinoma Lobular in situ

SCN - Sistema de Classificação de Nottingham

EU - União Europeia

RCPATH - Royal College of Pathologists

GI - Grau histológico

EPC - Estadiamento Prognóstico Clínico

EPP - Estadiamento Prognóstico Patológico

LS - Linfonodo Sentinela

SERM's - Selective Estrogen Receptor Modulator

IA - Inibidores de Aromatase

PAAF - punção aspirativa por agulha fina

RE - Receptores de estrogênio

RP – Receptor de progesterona

MS – Ministério da Saúde

AJCC - American Joint Committee on Cancer TNM – Tumor-linfonodo-metástase

HER2 - Receptor de Fator Humano de Crescimento Epidérmico 2

BRAC 1 e 2 – Gene do câncer de mama 1 e 2

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1:Resumo dos Dados do Prontuário dos Pacientes do HUSE com Câncer de Mana

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO ORIGINAL

Figura 1: Curva de sobrevivência de Pacientes com Câncer de Mama. HUSE

Figura 2: Curva de sobrevivência de Pacientes Distribuídos por seu Grau Histológico. HUSE

REVISÃO DE LITERATURA

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma neoplasia de células epiteliais, considerada uma doença heterogênea, clínica e morfológicamente, e com comportamento e prognóstico variado em cada indivíduo, sendo reconhecidos mais de 20 subtipos, atualmente. Tal diversidade fica evidente ao se observar as distintas manifestações clínicas e morfológicas, assinaturas genéticas diversas e, conseqüentemente, diferentes respostas terapêuticas em cada paciente. Uma mulher que vive até os 90 anos tem uma chance em oito de desenvolver câncer de mama e os principais fatores de risco para o desenvolvimento de tal patologia são genéticos e hormonais, sendo os primeiros causados por mutações germinativas e o segundo seria casos esporádicos, relacionados provavelmente à exposição hormonal (Robins & Cotran et al, 2010; INCA, 2018).

Essa neoplasia é mais frequente no sexo feminino na população mundial, excetuando-se as neoplasias de pele não melanoma, sendo responsável por 25% do total de casos de câncer no mundo em 2012. Ainda que no decorrer dos anos tenham ocorrido avanços no diagnóstico precoce e nas formas de tratamento, essa neoplasia ainda é responsável por uma taxa de mortalidade significativa (INCA, 2017; 2018).

Dentre e as alterações morfológicas anormais do tecido mamário pode-se encontrar as hiperplasias e carcinomas, sendo que os carcinomas são, ainda, divididos entre *in situ* e invasivo. O carcinoma *in situ* se caracteriza lesões pré-invasivas em que as células neoplásicas estão confinadas às estruturas mamárias (ductos ou lóbulos), sem penetração da membrana basal, ao contrário dos carcinomas invasivos (Stewart & Wild, 2014; INCA, 2018).

Os carcinomas invasivos podem ser subdivididos em tipo especial e não-especial, sendo que esse último grupo recebeu tal denominação por não apresentarem características morfológicas específicas que os colocariam em um tipo especial. Eles são chamados de carcinoma ductal invasivo (ou infiltrante) e compreendem o tipo histológico mais comum, representando pouco mais de 80% dos casos de neoplasia mamária. No grupo dos carcinomas de mama especiais podemos citar: carcinoma lobular infiltrante, carcinoma mucinoso, carcinoma medular, carcinoma papilífero, entre outros (Stewart & Wild, 2014; INCA, 2018).

O câncer de mama apresenta um bom prognóstico quando se tem um diagnóstico e tratamento precoces, apresentando sobrevida média em 5 anos de 85% em países desenvolvidos

e 80% no Brasil. Por outro lado, quando há demora em se estabelecer o diagnóstico, já em estágios mais avançados da doença e/ou presença de metástases à distância a cura deixa de ser possível (BRASIL, 2018).

2. EPIDEMIOLOGIA

O câncer de mama foi responsável por uma estimativa de 1,67 milhão novos diagnósticos em 2012, representando 25,2% de todas as neoplasias malignas no sexo feminino, com uma taxa de incidência de 43,3/100 mil. Apesar de ser responsável por uma mortalidade alta, apresenta-se com baixa letalidade, visto que sua taxa de mortalidade é bastante inferior à sua taxa de incidência (INCA,2017).

No plano mundial, o câncer de mama apresenta uma incidência variável entre diferentes áreas geográficas do globo, mesmo com sua tendência de incidência aumentando na maior parte das regiões do planeta. Essa neoplasia é a causa mais comum de diagnóstico por câncer no sexo feminino em 140 países. Os países mais desenvolvidos, contudo, vem mostrando certa estabilidade desses valores, com tendência à queda na última década (Stewart & Wild, 2014; INCA, 2017).

O câncer de mama é responsável pela principal causa de morte por câncer em mulheres em 101 nações, apesar dessas taxas de mortalidade se mostrarem diferentes entre as regiões do mundo. Em países desenvolvidos, tais valores são comparativamente menores, e um exemplo disso é que os Estados Unidos, que apresentam declínio de 38% nas mortes por essa neoplasia, no período entre 1989 e 2014. Contudo, ainda, estima-se que 34% das mortes por câncer de mama ocorram na Europa e América do Norte. Quando se considera a América Central e do Sul, Argentina, Brasil e Uruguai são responsáveis pelas taxas de mortalidade mais altas (Stewart & Wild, 2014; American Cancer Society, 2017; Migowski *et al.*, 2018).

A incidência de câncer no Brasil, para o biênio 2018/2019, foi estimada em 59.700 casos novos de câncer de mama, para cada ano, o que corresponde a um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres, equivalendo a 29,5% dos casos de câncer no sexo feminino. Tal dado demonstra que, com exceção das neoplasias de pele não melanoma, o câncer de mama é a neoplasia mais frequente no sexo feminino no Brasil em quatro de suas macrorregiões, sendo a Região Norte a única exceção, em que essa doença aparece em segundo lugar (INCA, 2017).

Quanto à distribuição por regiões brasileiras, estima-se que a maior incidência de neoplasia de mama em 2018 se encontra na Região Sul, com taxa de 73,07/100 mil mulheres (11.030 casos novos), seguido pelo Sudeste, com 69,50/100 mil (30.800 novos casos), Centro-Oeste apresentando 51,96/100 mil (4.200 novos casos) e Nordeste, que possui taxa de 40,36/100 mil (11.860 novos casos). Já na Região Norte a taxa de incidência é 19,21/100 mil mulheres (1.730 casos novos) (RCBP, 2017).

Em Sergipe, estado nordestino, o valor estimado é de 470 casos novos para o ano de 2018, com taxa ajustadas de incidência de 47/100 mil mulheres, e sua capital, Aracaju, é responsável pelo aparecimento de 250 novos casos em 2018, com taxa ajustada de incidência de 57/100.000. As taxas para áreas de saúde são: 38/100.000 na de Estância; 28/100.000 na de Itabaiana; 30/100.000 na de Lagarto; 29/100.000 na de Nossa Senhora da Glória; 37/100.000 na de N. Sra. do Socorro; e 31/100.000 na de Propriá (RCBP, 2017).

As taxas de mortalidade pela neoplasia mamária se mostram crescentes nas 5 macrorregiões brasileiras, e acredita-se que isso ocorra devido à mudança de estilo de vida da sociedade moderna, com maior exposição a fatores de risco, além do envelhecimento da população brasileira nas últimas décadas. Além disso, outro fator contribuinte para essas taxas são as desigualdades sociais e econômicas presentes em nosso país, associada à uma falta de planejamento maior dos sistemas de saúde. Todos esses fatores associados contribuem para a deficiência no diagnóstico precoce, individualização das terapias de tratamento e cuidados com o paciente (Barbosa, *et al.*, 2016; Migowski *et al.*, 2018).

Atualmente, tem-se evidências de que há maior mortalidade secundária a falta de diagnóstico precoce, dificuldade de acesso a tratamento adequado ou início tardio do mesmo, nos grupos socioeconômicos mais baixos. Além disso, esse grupo populacional apresenta pior prognóstico e menor sobrevida após diagnóstico, com maior chance de vir a falecer por causa do câncer em geral. Fica evidente, desse modo, que a atenção básica é de suma importância quando desempenha o seu papel nas campanhas voltadas à promoção, prevenção e detecção precoce das neoplasias, incluindo-se a mamária (Barbosa *et al.*, 2016).

3. FATORES DE RISCO

O câncer de mama é uma patologia bastante heterogênea e possuem diversos fatores de risco, modificáveis ou não. Dentre fatores que podem ser modificados pelo indivíduo, encontramos: sedentarismo, sobrepeso ou obesidade (para o câncer no período pós-

menopausal), terapia de reposição hormonal com estrógeno e progesterona combinados (principalmente por tempo prolongado) e etilismo. Alguns estudos vêm apontando que o tabagismo, principalmente quando o início se dá antes da primeira gestação, pode aumentar o risco de se desenvolver câncer de mama (Stewart & Wild, 2014; American Cancer Society, 2017; BRASIL, 2018).

Os fatores de riscos não modificáveis para o câncer de mama, incluem: os fatores genéticos, como de mutações em genes específicos, a exemplo BRCA1 e BRCA2 (breast cancer gene 1 e 2), que são importantes supressores tumorais, indicando, assim alto risco para o desenvolvimento da doença, além de mutações em diversos outros genes; idade avançada; histórico familiar de câncer de mama ou de ovários; histórico de carcinoma ductal ou lobular *in situ*; exposição à radiação ionizante prévia (como radioterapias) e diabetes tipo 2. Nessa categoria ainda podemos destacar os fatores reprodutivos/hormonais associados ao crescimento do risco de neoplasia mamária, como: gestações após os 30 anos de idade; nuliparidade (mulheres que nunca tiveram filhos); menarca antes dos 12 anos e/ou menopausa após os 55 anos, o que leva a um período de maior exposição hormonal (Stewart & Wild, 2014; American Cancer Society, 2017; INCA, 2017; Stur, 2017).

A idade é considerada o principal fator de risco para o câncer de mama feminino, com aumento progressivo rápido das taxas de incidência até os 50 anos e, redução da velocidade de crescimento. Alguns estudos demonstram que pacientes com idades mais avançadas (70 anos ou mais) e aquelas diagnosticadas mais cedo (35 anos ou menos) têm maiores chances de vir à óbito pelo câncer de mama. Uma justificativa para tal achado é que mulheres jovens tendem a apresentar tumores mais agressivos, enquanto que na população mais idosa, apesar de manifestarem a neoplasias de baixo grau, possuem outras comorbidades, além de diagnóstico em estágios mais avançados (Balabram, Turra e Gobbi, 2015; BRASIL, 2018).

Em contrapartida, há alguns fatores que podem reduzir a chance do aparecimento de câncer de mama. Dentre eles, estão a prática regular de atividades físicas e alimentação saudável; amamentação por pelo menos 1 ano. Além disso, algumas medicações já são comprovadamente eficazes na redução do risco de câncer em mulheres de alto risco, como o Tamoxifeno e o Raloxifeno (Stewart & Wild, 2014; American Cancer Society, 2017).

4. RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO PRECOCE

O controle do câncer de mama tem sido uma das prioridades na agenda da Política Nacional de Saúde do Brasil. Como não há prevenção primária para a doença, visto que ainda não existem meios de evitar que tal patologia se desenvolva, os esforços são voltados para a prevenção secundária, através de estratégias de detecção precoce, voltadas para medidas de rastreamento e diagnóstico rápido, a fim de que o tratamento possa ser instituído em estágios iniciais da doença, aumentando a chance de sobrevivência da paciente. Além disso, há uma relação entre o diagnóstico precoce do câncer de mama e a possibilidade de cura, podendo apresentar sobrevivência, em 5 anos, de 97% nesses casos (Höfelmann, Anjos e Ayala, 2014; INCA, 2017).

O diagnóstico clínico do câncer de mama pode ser, inicialmente, suspeitado devido ao aparecimento de sinais e sintomas sugestivos, como mastalgia, presença de massa palpável (isso indica que ela tem, pelo menos 2 cm), descarga papilar, retrações ou abaulamentos da mama, entre outros. Tais achados, contudo, não são específicos, estando presente em diversas patologias benignas da mama. Características da descarga mamilar que sugerem maior risco de malignidade são o fato de se apresentar de forma espontânea, unilateral, de aspecto aquoso ou sanguinolento. A mastalgia, apesar de ser um sintoma incomum, está presente em 10% dos carcinomas mamários (Robbins & Cotran *et al*, 2010).

O Ministério da saúde recomenda alguns sinais e sintomas a serem considerados como de referência para serviços de diagnóstico mamário. São eles: presença de qualquer nódulo mamário em mulheres acima dos 50 anos; nódulo em mulheres acima dos 30 anos, que permaneçam por tempo superior a um ciclo menstrual; nódulo mamário de consistência endurecida, fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade; descarga papilar sanguinolenta unilateral; lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos; presença de linfadenopatia axilar; aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja; retração na pele da mama e mudança no formato do mamilo (Migowski *et al.*, 2018).

Por não haver demonstração de eficácia do autoexame na redução de mortalidade por câncer de mama em diversas revisões sistemáticas de ensaios clínicos utilizados, o Ministério da Saúde recomenda contra o ensino do autoexame da mama como método de rastreamento precoce para a neoplasia. Além disso, outras revisões mostraram que a prática de autopalpação pode levar ao excesso de procedimentos desnecessários para investigações diagnósticas, devido

a resultados falso-positivos, com achados de nódulos benignos. Dessa forma, as mulheres podem realizar a autopalpação e observação, no sentido de conhecimento do próprio corpo, se atentando para sinais de alerta, sem que seja necessário o ensino específico de método de autopalpação (CONITEC, 2015).

Nos Estados Unidos, para a detecção precoce é preconizado o rastreamento através da Mamografia, um exame de imagem com baixa intensidade de radiação, capaz de detectar o tumor mamário em estágios iniciais, apesar de poder apresentar alguns resultados falso positivos (quando apresenta alterações, sem que haja o câncer) ou falso negativos (quando o exame não possui alterações, em vigência de um câncer). Esse método de rastreamento populacional é responsável por taxas maiores de sobrevivência em 5 anos nos países desenvolvidos, em relação às nações em desenvolvimento (American Cancer Society, 2017; BRASIL, 2018).

Em relação à idade para início do rastreio, a American Cancer Society recomenda que entre os 40 e 44 anos, seja opcional a realização de mamografia anual; entre os 45 e 54 anos deve-se realizar o exame anualmente e com 55 anos ou mais pode-se fazer a mamografia a cada 2 anos, ou manter a programação anualmente. Para mulheres de alto risco, o rastreamento com mamografia começa aos 30 anos, com recomendação de se realizar pelo menos uma Ressonância Nuclear Magnética (RNM) por ano para complementação (American Cancer Society, 2017).

No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde, em suas Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama, é a de realização de mamografia para as mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos, com periodicidade bienal. Além disso, não recomenda a realização de tal exame antes dos 50 anos ou a partir dos 70 anos, justificando que os possíveis danos seriam superiores aos benefícios. Em tal diretriz não há uma especificação para pacientes de alto risco. Um dano comum decorrente do rastreamento anual com mamografia é o aumento de diagnósticos falso-positivos e, conseqüentemente, a mais sobrediagnósticos e sobretratamentos. Além disso, acredita-se que essa maior frequência a exposição de radiação esteja associada a maior chance de surgimento de câncer radioinduzido, apesar das evidências serem indiretas (CONITEC, 2015; Migowski *et al*, 2018).

Em contrapartida, as recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) para a população com risco usual

são: rastreamento anual com mamografia para todas as mulheres na faixa etária entre 40 e 74 anos. A partir dos 75 anos, há recomendação de realização de mamografia para aquelas que tenham expectativa de vida superior a 7 anos, levando-se em consideração suas comorbidades. Os demais exames de imagem, como ultrassonografia, ressonância magnética e tomossíntese podem ser considerados para complementação da mamografia, sem evidências que suportem o uso dos mesmos como método de rastreamento do câncer de mama (Urban *et al.*, 2017).

As instituições acima citadas, ainda fazem recomendações específicas de rastreamento para a população de alto risco, segundo sua condição, descritas abaixo (Urban *et al.*, 2017):

- Mulheres com mutação dos genes BRCA1 ou BRCA2, ou com parentes de 1º grau com mutação provada, recomenda-se o rastreamento anual com mamografia a partir dos 30 anos e com ressonância magnética a partir dos 25 anos de idade.
- Mulheres com risco maior que 20% ao longo da vida (calculado por um dos modelos matemáticos baseados na história familiar), devem realizar anualmente, com início 10 anos antes da idade do diagnóstico do parente mais jovem, mamografia (não antes dos 30 anos) e ressonância magnética (não antes dos 25 anos).
- Mulheres com história de exposição a irradiação no tórax entre os 10 e 30 anos de idade recomenda-se realizar rastreamento anual a partir do 8º ano após o tratamento radioterápico com mamografia (não antes dos 30 anos) e com ressonância magnética (não antes dos 25 anos).
- Mulheres com diagnóstico de síndromes genéticas que aumentam o risco de câncer de mama (como Li-Fraumeni, Cowden e outras) ou parentes de 1º grau acometidos devem realizar rastreamento anual a partir do diagnóstico com mamografia (não antes dos 30 anos) e ressonância magnética (não antes dos 25 anos).
- Mulheres com história pessoal de hiperplasia lobular atípica, carcinoma lobular in situ, hiperplasia ductal atípica, carcinoma ductal in situ e carcinoma invasor de mama devem realizar rastreamento anual com mamografia e ressonância magnética a partir do diagnóstico.

Quando não for possível a realização da ressonância Magnética, a recomendação é que a mesma seja substituída pela ultrassonografia. A tomossíntese pode ser usada como método e complementação da mamografia (Urban *et al.*, 2017).

O diagnóstico propriamente dito se dá por biópsia, cujo objetivo é detectar a presença de células neoplásicas no material retirado, através de uma punção, utilizando-se sempre da conduta menos invasiva possível. Os tipos de punção mais utilizadas atualmente são a Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e punção por agulha grossa (conhecida como core biopsy). A core biopsy vem ganhando espaço e sendo cada vez mais empregada para o diagnóstico inicial do câncer de mama por possibilitar a análise histopatológica do tumor, ao passo que a PAAF só possibilita a análise citopatológica do material tumoral adquirido. Ademais, alguns estudos sugerem que a biópsia por agulha grossa tenha maior sensibilidade e especificidade que a PAAF. O diagnóstico é confirmado através do laudo anatomopatológico. Em situações nas quais a core biopsy é seja conclusiva, realiza-se biópsia incisional peroperatória, ou biópsia excisional, de acordo com cada caso (INCA, 2001; Barra *et al.*, 2008; BRASIL, 2018).

A Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO), define que o tempo entre o diagnóstico da paciente e o início de seu tratamento não ultrapasse 60 dias, porém não tem definição para o prazo máximo para efetivação do diagnóstico a partir da suspeita da doença. Contudo, em 2011, o INCA sugeriu que fosse adicionado ao PNAO, um prazo de 60 dias entre a detecção de um nódulo palpável na mama e outras alterações suspeitas e a confirmação diagnóstica, a fim de que haja redução de diagnósticos tardios e, conseqüentemente demora no início do tratamento, visto que esses fatores podem levar a uma maior taxa de mortalidade pela doença (Traldi *et al.*, 2016).

5. FATORES PROGNÓSTICOS

Os fatores prognósticos são variáveis complexas, capazes de serem mensuradas no momento do diagnóstico, que se relacionam com o curso do câncer de mama de forma individual, interferindo, assim na melhora ou piora da sobrevida por tal patologia. Dente eles, temos os fatores prognósticos clássicos, aqueles em que já se provou ter relação com variações da sobrevida em mulheres com câncer de mama, como tipo e grau histológico, estadiamento, superexpressão do HER-2 e presença de receptores hormonais. Outros fatores, contudo, como idade e recidiva do tumor ainda geram discordância entre autores quanto a sua importância em relação ao prognóstico, devido à ausência de comprovação quanto ao seu impacto na sobrevida (Höfelmann, Anjos e Ayala, 2014).

O Colégio Americano de Patologistas classifica os fatores prognósticos em 3 grupos, sendo que alguns deles também norteiam terapias específicas, visando um tratamento mais

individualizado. A Categoria 1 engloba: tipo histológico, estadiamento TMN, grau histológico, expressão) de receptores hormonais e contagem de mitose. Já na Categoria 2, encontramos invasão vascular/linfática, HER-2, MIB-1, p53 e DNA fração S. A Categoria 3 compreende, angiogênese tumoral, aploidia de DNA, receptor para fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento transformador alfa, BCL-2, pS2 e catepsina D (Buitrago *et al.*, 2011)

Estudos estão sendo constantemente realizados à fim de descobrir novos fatores que interfiram na evolução e mortalidade do câncer de mama e, conseqüentemente, formas de agir sobre os mesmos, visando um diagnóstico mais precoce e/ou um tratamento mais efetivo e personalizado (Höfelmann, Anjos e Ayala, 2014)

5.1. Tipo Histológico

O adenocarcinoma é tipo de câncer mamário mais comum, correspondendo a 95% das neoplasias. Nesse grupo, o tipo histológico predominante é carcinoma ductal infiltrante, chegando a representar 80% dos casos de câncer de mama, seguido pelo carcinoma lobular infiltrante (5 a 10% dos casos). Esses dois tumores invasivos compartilham a mesma origem no segmento da unidade de ducto lobular terminal, sendo que os carcinomas ductais tem origem nos ductos, enquanto que os lobulares se originam dos lóbulos (Buitrago *et al.*, 2011; Makki, 2015; Mccarty Reed *et al.*; BRASIL, 2018).

Mulheres com tipos especiais de carcinomas invasivos (como o tubular, mucinoso, medular, lobular e papilífero) apresentam sobrevida em 30 anos maior que 60%, enquanto que aquelas com carcinomas nenhum tipo específico (carcinoma ductal infiltrante) tem essa taxa reduzida para menos de 20%. Com exceção do carcinoma medular, a maioria dessas neoplasias serão bem a moderadamente diferenciados, RE-positivos e HER2/neu-negativos (Robbins & Cotran *et al.*, 2010)

Os carcinomas lobulares invasivos bem diferenciados ou moderadamente diferenciados geralmente apresentam RE-positivos e são associados ao Carcinoma Lobular in situ (CLIS), raramente apresentando superexpressão HER2. O carcinoma lobular invasivo puro, que apresente padrão de crescimento pagetóide e núcleos de baixa densidade podem ter um prognóstico melhor do que outros subtipos de carcinoma lobular invasivo. Quando se apresenta no mesmo grau e estágio, têm o mesmo prognóstico dos carcinomas ductais infiltrantes (Robbins & Cotran *et al.*, 2010; Buitrago *et al.*, 2011).

O carcinoma medular é um tipo raro de câncer de mama (cerca de 0,5% dos casos), mais comum na sexta década de vida, associado a um melhor prognóstico que outros tipos de carcinoma invasivo, principalmente em casos onde não há acometimento de linfonodos axilares, apesar de geralmente se possuírem fatores prognósticos pobres, como alto grau nuclear, aneuploidia, ausência de receptores hormonais e altas taxas proliferativas (Robbins & Cotran *et al.*, 2010; Buitrago *et al.*, 2011).

Um outro tipo histológico que apresenta prognóstico favorável é carcinoma tubular com histologia de baixo grau. Eles são incomuns, mas constituem mais de 10% dos tumores que são menores que 1 cm, geralmente apresentam RE-positivos e HER-2 negativos (Robbins & Cotran *et al.*, 2010; Buitrago *et al.*, 2011).

Por outro lado, carcinoma inflamatório é forma rara e agressiva de câncer de mama invasivo (cerca de 2,5% dos casos), que apresenta rápida evolução, com metástases locais e distantes, idade de início mais jovem, e menor sobrevida global em comparação com outros cânceres de mama, com taxa de sobrevida em 3 anos de somente 3% a 10% (Robbins & Cotran *et al.*, 2010; Buitrago *et al.*, 2011).

5.2. Grau Histológico

O grau histológico compara a semelhança das células neoplásicas com as células normais do tecido mamário. Atualmente, o mais utilizado é a graduação histológica Scarff, Bloom e Richardson, modificado pelo grupo Nottingham, conhecida como o Sistema de Classificação de Nottingham (SCN) e é recomendado por diversos órgãos de caráter internacional, como a Organização Mundial de saúde (OMS), American Joint Committee on Câncer (AJCC), União Europeia (UE) e Royal Colégio de Patologistas (RCPath) (Buitrago, *et al.*, 2011; Stewart & Wild, 2014; Hortobagyi *et al.*, 2017).

Sua classificação é feita utilizando-se de 3 parâmetros: o grau de diferenciação arquitetônica (formação de túbulos), pleomorfismo nuclear (grau nuclear) e proliferação (índice mitótico). A contagem tubular é avaliada em toda a extensão do tumor, assim como o pleomorfismo nuclear e a proliferação é avaliada pela área de maior atividade mitótica da neoplasia em 10 regiões de alta proliferação. Cada um desses parâmetros recebe uma pontuação de 1 a 3 e, ao final, todos são somados para classificar em Grau I, II ou III. O Grau I (pontuação de 3 a 5) é considerado um carcinoma bem diferenciado (baixo grau), ou seja, suas células apresentam maior semelhança em relação às células normais da mama. Já o Grau II (pontuação

6 ou 7) caracteriza a neoplasia mamária como moderadamente diferenciada ou de grau intermediário, enquanto um carcinoma Grau III (pontuação 8 e 9) é pouco diferenciado ou de alto grau, com células muito diferentes das normais (Stewart & Wild, 2014; Vazquez *et al.*, 2016; Hortobagyi *et al.*, 2017).

Vários estudos demonstram que neoplasias de mama que tenham grau histológico I apresentam melhor prognóstico, tanto quando o considera um fator independente, quanto se o mesmo estiver associado a outras variáveis, como o tamanho do tumor e acometimento linfonodal. Isso é corroborado por estudos que mostram sobrevida em 5 anos de 99% em pacientes que desenvolveram câncer de mama Grau I, com tumores menores que 2 cm, mesmo como linfonodos axilares positivos. Em contrapartida, tumores pouco diferenciados ou com elevado grau histológico apresentam um pior prognóstico (Buitrago, *et al.*, 2011; Hortobagyi *et al.*, 2017).

5.3. Imuno-histoquímica

O estudo do DNA e seu perfil de expressão gênica, que permite que milhares de genes sejam examinados simultaneamente, tem sido usado para classificar o câncer de mama e desenvolver assinaturas para prognóstico bom ou ruim e identificar tumores que podem ou não responder à terapia particular. Essa avaliação, utilizando a imuno-histoquímica se tornou rotina em diversos países. Assim, esses marcadores vêm sendo cada vez mais utilizados na orientação do tratamento de cada paciente, além de ter associação com o prognóstico dessa neoplasia (Cintra *et al.*, 2012; Stewart & Wild, 2014).

Através da imuno-histoquímica pode-se identificar a presença de marcadores como os receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) e HER2, e, conseqüentemente, sugere se haverá ou não uma resposta a terapias específicas, como a anti-estrogênica e a anti-HER2. Informações como essa são de valor imprescindível no tratamento do câncer de mama, pois alguns tumores (15%) não apresentam nenhum desses três receptores (chamados de triplo negativos) e, dessa forma, não apresentam resposta ao tratamento com anti-estrogênico ou anti-HER2 (Stewart & Wild, 2014).

A expressão do receptor de estrogênio (RE) é o biomarcador mais importante no câncer de mama, pois a positividade do mesmo fornece um índice de sensibilidade para a terapia endócrina específica, terapia esta que tem efeitos benéficos na sobrevida de pacientes, sendo que, quanto maior a expressão dos receptores de estrogênio e progesterona associados, maior

será a eficácia da terapia hormonal. O uso de Tamoxifeno (droga anti-estrogênica), por exemplo, pode reduzir a taxa de mortalidade anual em 31%, para as pacientes que possuem o receptor positivo. Por outro lado, estudos demonstram que não há benefícios para no tratamento com Tamoxifeno por 5 anos para pacientes que apresentem RE e RP negativos, pois praticamente não há resposta à terapia hormonal específica nesses casos (Buitrago *et al.*, 2011; Hortobagyi *et al.*, 2017; Stur, 2017).

O receptor de progesterona (RP) possui expressão quase sempre associada à presença concomitante de RE, sendo raros os casos (menos de 1% dos casos câncer de mama) em que o RP é positivo isoladamente. Nessas situações ainda se emprega a terapia com Tamoxifeno, porque alguns estudos relatam que algum benefício é obtido quando nas pacientes que apresentem RE-negativo, com RP-positivo (Buitrago *et al.*, 2011).

O HER-2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (do inglês Human Epidermal growth factor receptor-type 2) codifica uma proteína presente na membrana das células neoplásicas, responsável por estimular o desenvolvimento do tumor e, conseqüentemente, confere maior agressividade ao mesmo. Assim, a superexpressão desse biomarcador, presente em 15 a 25% dos casos, está fortemente associada à um pior prognóstico do câncer de mama, independente da positividade para acometimento linfonodal ou não. Geralmente, estão associados a uma baixa diferenciação celular e raramente são vistos em carcinomas ductais invasivos de baixo grau. A superexpressão desse marcador apresenta ligação com neoplasias de alto grau, com elevada taxa de diferenciação, aneuploidia de DNA e receptores hormonais negativos (Buitrago *et al.*, 2011; Hortobagyi *et al.*, 2017)

O surgimento de uma terapia alvo específica para pacientes com superexpressão do HER-2 trouxe melhorias para o tratamento do câncer de mama. Uma das drogas utilizadas é o anticorpo monoclonal trastuzumabe, que, em associação com o tratamento quimioterápico, vem demonstrando um melhor prognóstico nas pacientes com positividade para esse marcador. Além disso, alguns estudos sugerem que um HER-2 amplificado possa levar uma resistência ao tratamento hormonal com Tamoxifeno, em pacientes com RE-positivo (Buitrago *et al.*, 2011; Hortobagyi *et al.*, 2017)

O Ki-67 é uma proteína nuclear presente universalmente em momentos de replicação celular (com pico durante a mitose), estando ausente nas células em repouso. Devido à essa característica específica, tal proteína se tornou um marcador importante de proliferação celular, e o seu percentual presente no tumor auxiliar na identificação de a pacientes com prognóstico

bom ou ruim, com seu valor prognóstico já demonstrado em pacientes com neoplasia mamária sem acometimento linfonodal, mas com impacto prognóstico restrito a tumores com RE-positivo e grau histológico 2 (Buitrago *et al.*, 2011).

Baseado nos receptores hormonais (RE e RP), no HER-2 e no Ki-67 pode-se dividir o câncer de mama em quatro grupos moleculares: o Luminal A, Luminal B, o triplo-negativo (basal-like ou basal-símile) e o HER-2-like (Buitrago *et al.*, 2011).

O luminal A é o maior grupo e compreende carcinomas ductais invasivos e carcinomas de tipos especiais de baixo grau, que apresentam RE-positivo, RP positivo ou negativo, HER-2 negativo e Ki-67 < 14%; são bem ou moderadamente diferenciados, com boa resposta a terapia hormonal específica e excelente prognóstico, apesar de ter uma baixa resposta à quimioterapia tradicional. Em contrapartida, o Luminal B, apesar de também apresentar RE-positivo e RP positivo ou negativo, geralmente possui HER-2 superexpresso (por isso, algumas vezes chamado de triplo positivo) e Ki-67 > 14%, possuindo maior grau e maior taxa de proliferação e maior chance de desenvolver metástases linfonodais. Ademais, apresentam uma resposta menor à terapia hormonal, mas com melhor resposta à quimioterapia tradicional (Robbins & Cotran *et al.*, 2010; Anderson *et al.*, 2014; Hortobagyi *et al.*, 2017).

O grupo triplo-negativo, como o próprio nome sugere, demonstram negatividade para os três biomarcadores (RE, RP e HER-2); geralmente possuem alta proliferação e são de alto grau, com maiores chances de metástases à distância e maior agressividade, evoluindo, desse modo, com prognóstico ruim. Apesar de ser o grupo com maior taxa de mortalidade e maior dificuldade no tratamento com quimioterapia adjuvante, cerca de 20% dos casos apresentam boa resposta ao tratamento, com cura completa. Muitas mulheres que possuem mutação para o BRCA-1 são desse tipo (Robbins & Cotran *et al.*, 2010; Anderson *et al.*, 2014; Hortobagyi *et al.*, 2017).

Já o grupo HER-2 positivo, apresenta superexpressão do referido marcador, com ausência de expressão do receptor de estrógeno. Tais neoplasias se apresentam com baixa diferenciação, elevada proliferação e maior probabilidade de metástases cerebrais. Após o advento da terapia anti-HER-2 houve melhora no prognóstico das pacientes nesse grupo (Robbins & Cotran *et al.*, 2010; Anderson *et al.*, 2014; Hortobagyi *et al.*, 2017).

Em relação à predominância, o Luminal A é o mais comum nas mulheres com câncer de mama, compreendendo 40% dos casos, seguido pelo Luminal B e pelo Triplo negativo, presentes, cada um, em 10-20% das neoplasias mamárias. Por último, encontramos o HER2-type, com aparecimento em 10% dos tumores de mama (Anderson *et al.*, 2014).

5.4. Estadiamento

O estadiamento é utilizado para avaliar a extensão do acometimento da neoplasia, através de parâmetros como o tamanho do câncer e o envolvimento linfonodal regional. Esse estadiamento foi proposto pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC), inicialmente, baseando-se nas variáveis tamanho do tumor, número de linfonodos regionais acometidos e presença ou não de metástases à distância (tumour–node–metastasis, TNM), se tratando, portanto, de um estadiamento anatômico. Esses parâmetros são importantes como marcadores de prognóstico dos pacientes (Stewart & Wild, 2014).

A partir dessas três variáveis (tamanho do tumor, acometimento linfonodal e metástase), pode-se classificar a neoplasia de mama em estágios, descritos abaixo, segundo o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Robbins & Cotran *et al.*, 2010; BRASIL, 2018):

- Estágio 0: Carcinoma in situ, limitado ao ducto ou lóbulo pela membrana basal; sem comprometimento de linfonodos; sem metástases à distância.
- Estágio I: carcinoma invasivo de até 2 cm; sem comprometimento de linfonodos; sem metástases à distância.
- Estágio IIA: tumor de até 2 cm e até 3 linfonodos axilares ou tumor de até 5cm, sem comprometimento de linfonodos; sem metástases à distância.
- Estágio IIB: tumor de até 5 cm, com comprometimento de até 3 linfonodos ou tumor maior que 5 cm, sem comprometimento de linfonodos; sem metástases à distância.
- Estágio IIIA: tumor maior que 5 cm, comprometimento de até 9 linfonodos; sem metástases à distância.
- Estágio IIIB: tumor invade parede do tórax ou pele, até 9 linfonodos; sem metástases à distância.
- Estágio IIIC: dez ou mais linfonodos comprometidos (qualquer tamanho de tumor); sem metástases à distância.
- Estágio IV: doença metastática presente (qualquer tumor e/ou linfonodos comprometidos); sem metástases à distância.

Contudo, a partir da descoberta dos fatores biológicos e da sua influência na evolução do câncer de mama descobriu-se que pacientes com mesmo estadiamento anatômico se

apresentavam com prognóstico e sobrevida variados. Desse modo, a American Joint Committee on Cancer, em sua 8ª edição do Manual de estadiamento do câncer, recomendou a incorporação desses biomarcadores ao estadiamento anatômico, criando o Estadiamento prognóstico, no qual incorporou ao TNM a superexpressão ou não HER-2, a presença ou ausência de receptores de estrógeno (RE) e de progesterona (RP) e o grau histológico (GH), possuindo, no total, 7 variáveis (Hortobagyi *et al.*, 2017).

Esse novo estadiamento ainda se subdivide em prognóstico clínico e patológico. O estadiamento prognóstico clínico (EPC), como o nome sugere, é fundamentado em informações clínicas, como história do quadro, exame físico e exames complementares (de imagem, citologia, histologia) disponíveis antes do tratamento. A classificação dentro desse subgrupo se baseia em variáveis como o estadiamento clínico (cTNM), RE, RP, HER-2 e GH para orientar um tratamento inicial, independente de qual terapia ele se iniciou, se aplicando a todos os pacientes (Hortobagyi *et al.*, 2017).

O estadiamento prognóstico patológico (EPP), por outro lado, é utilizado apenas nos casos em que o tratamento inicial foi a ressecção cirúrgica da neoplasia, visto que se utiliza das informações encontradas na peça cirúrgica, como o estadiamento patológico (pTNM), além de correlacionar os achados com os biomarcadores já citados anteriormente (RE, RP, HER-2 e GH). Desse modo, esse estadiamento não pode ser aplicado para mulheres que receberam quimioterapia neoadjuvante com tratamento inicial (Hortobagyi *et al.*, 2017).

5.5. Tamanho do Tumor

O Tamanho do tumor é umas das características mais importantes no que se refere ao prognóstico do paciente, com chance de sobrevida em 10 anos de 90% para aqueles com tamanho menor que 1,0 e sem linfonodos regionais comprometidos. A depender da extensão da neoplasia, ela pode ser percebida no exame físico da paciente. Contudo, o rastreamento mamográfico tem conseguido identificar tumores cada vez menores, muitos deles imperceptíveis ao exame clínico, visto que as massas palpáveis ao exame clínico tem, pelo menos, 2cm de tamanho (Robbins & Cotran *et al.*, 2010; Buitrago *et al.*, 2011).

5.6. Estado Linfonodal

O estado linfonodal é, sabidamente, o fator prognóstico mais importante na sobrevida livre de doença e sobrevida global. Assim, pacientes com neoplasia mamária e ausência de linfonodos acometidos irão ter recidiva da doença em 10 anos em apenas 20 a 30% dos casos,

enquanto 70% das mulheres com linfonodos axilares comprometidos no momento do diagnóstico terão recidiva nesse período. Ademais, a quantidade de linfonodos envolvidos também é um fator importante, sendo considerado como um pior prognóstico pacientes que apresentem mais de 4 linfonodos, se comparado aqueles que possuem um número menor acometido pela neoplasia (Buitrago *et al.*, 2011).

Na maioria dos casos em que há acometimento de linfonodos axilares, deve-se realizar terapia adjuvante sistêmica. Contudo, ainda não está claro a necessidade de tal terapia nas situações em que não há metástases linfonodais, especialmente porque a maior parte recebe terapia curativa através da excisão cirúrgica. Desse modo, pacientes com linfonodos negativos necessitam de uma avaliação adicional, utilizando como parâmetro outros fatores prognósticos para tomada de decisão, pois o benefício para os pacientes que estão destinados a recidiva é mínima e os custos e toxicidade dos tratamentos são significativas (Buitrago *et al.*, 2011).

6. TRATAMENTO

O tratamento para o câncer de mama possui em leque de recursos, entre os quais encontramos cirurgias e avaliação do acometimento axilar; radioterapia; quimioterapia, que constitui um tratamento medicamentoso sistêmico, assim como a hormioterapia e as terapias-alvo específicas, sendo o que o uso de cada um deles é individualizado, levando em conta as características do tumor, como seu tamanho, invasão para os tecidos vizinhos, estadiamento, presença de receptores hormonais, entre outros. O tratamento sistêmico pode ser prévio à cirurgia e radioterapia (chamado de neoadjuvante, ou ocorrer posteriormente à ele (conhecido como adjuvante) (American Cancer Society, 2017; BRASIL, 2018).

A cirurgia é o tratamento principal para o câncer de mama em estados iniciais e pode ser dividida em dois tipos principais: a cirurgias de mama conservadoras e a mastectomia radical modificada. As cirurgias conservadoras possuem diversos nomes, de acordo com o volume de mama a sofrer excisão, como quadrantectomia, setorectomia, tumorectomia, adenomastectomia, etc., e refere-se a procedimentos em que é feita apenas ressecção do tumor com margem de segurança e esvaziamento linfonodal variável, desde o primeiro nível (como a retirada do linfonodo sentinela - LS), até o terceiro nível, em casos mais radicais. A maioria dos pacientes que realizam a cirurgia conservadora necessitam receber radioterapia posteriormente, cujo objetivo é destruir qualquer célula que tenha restado no local da cirurgia (American Cancer Society, 2017; BRASIL, 2018).

A mastectomia radical modificada é o tipo de cirurgia mais comum e caracteriza-se pela retirada de toda a mama acometida pelo câncer e excisão de linfonodos axilares nos níveis I, II e III para avaliar o comprometimento da neoplasia, sendo considerado um esvaziamento axilar eficaz quando são retirados pelos menos 10 a 12 linfonodos. A radioterapia também é recomendada em alguns casos de mastectomia radical, a depender da extensão do tumor e seu acometimento linfonodal (American Cancer Society, 2017; BRASIL, 2018).

Pacientes que são submetidos a mastectomia podem realizar a reconstrução mamária durante a própria cirurgia de mastectomia (reconstrução imediata), ou realizá-la em um segundo momento (reconstrução tardia). Em ambos os casos, geralmente, são necessários pelo menos dois momentos cirúrgicos para conclusão da cirurgia (American Cancer Society, 2017).

A radioterapia é tratamento adjuvante, iniciada após a cirurgia, e, algumas das suas indicações formais são: presença de quatro ou mais linfonodos positivos (a depender da relação risco-benefício, à partir de 3 linfonodos) ; realização de segmentectomia; quando a paciente apresentar margem positiva e não houver possibilidade de nova intervenção cirúrgica; e tamanho tumoral maior ou igual a 5 cm. Ademais, o tratamento com radioterapia pode ser empregado em casos de palição, como em pacientes com metástases sistêmicas ou síndromes de compressão medular neoplásica e, em alguns casos, quando o tratamento sistêmico tiver falhas, pode-se usá-la antes da cirurgia (BRASIL, 2018).

Em relação ao tratamento com terapia sistêmica para o câncer de mama, a escolha é feita levando-se em consideração os fatores clínicos e patológicos, complementados com o status de receptor hormonal e de superexpressão ou não do HER-2, visto que esses últimos possuem uma terapia-alvo específica. As opções terapêuticas atuais incluem quimioterapia adjuvante e neoadjuvante, terapia hormonal e terapia direcionada ao HER2, isoladamente ou combinados entre si, a depender das características específicas do tumor (Stewart & Wild, 2014).

A indicação de quimioterapia adjuvante leva em consideração as características tumorais e clínicas da paciente, sendo uma opção terapêutica para aquelas com risco de recorrência (de acordo com o consenso de especialistas de Saint Gallen) intermediário ou alto, desde de que não haja contraindicações para o mesmo. Essa terapia sistêmica possui boa repercussão na redução da mortalidade por neoplasia mamária na maior parte das nações do ocidente. A associação com a hormonioterapia deve ser feita em todas as pacientes que apresentem expressão dos receptores hormonais (BRASIL, 2018). A quimioterapia neoadjuvante, também

conhecida com citorrredutora, pode ser empregada nas situações em que não é possível a intervenção cirúrgica (estágios avançados, como IIIA, IIIB e IIIC) ou a mesma não há indicação para a mesma (carcinoma inflamatório) (BRASIL, 2018).

A terapia hormonal, é indicado para todas as pacientes que apresentem positividade para o RE e RP e seu uso tem repercussão positiva na sobrevida global, além de reduzir do risco de recorrência da doença. Essa classe terapêutica possui dois tipos de agentes farmacológicos; são eles: moduladores seletivos do receptor de estrogênio (do inglês, selective estrogen receptor modulator - SERM's), representados pelo tamoxifeno, toremifeno e o raloxifeno; e os inibidores de aromatase (IA), divididos em 3 gerações, englobando o anastrozol, o letrozol e o exemestano (Conceição, 2015).

A hormonioterapia padrão para mulheres na pré-menopausa é o Tamoxifeno por pelo menos 5 anos. Contudo, alguns estudos vêm comparando essa terapêutica com a ampliação do tratamento com a referida droga por 10 anos. Os resultados obtidos mostram que o pacientes que fizeram uso do Tamoxifeno por 10 anos apresentaram, comparativamente, redução do risco de morte de 30% e do risco de recorrência, aumento da sobrevida global e redução do risco de câncer de mama contralateral. Por outro lado, detectou-se aumento na incidência de eventos tromboembólicos, de câncer de endométrio e de isquemia cardíaca. Assim, avaliando-se o custo/benefício individualmente, algumas pacientes podem se beneficiar da terapia prolongada com o Tamoxifeno (Conceição, 2015)

O desenvolvimento de novas tecnologias, que possibilitaram o conhecimento dos eventos moleculares e suas relações com a evolução e prognóstico do câncer de mama, levaram à identificação de um crescente número de novos alvos terapêuticos e, conseqüentemente ao desenvolvimento de novas drogas contra os mesmos. Com isso, surgiram novas terapias, que foram ou estão sendo avaliadas, individualmente ou combinadas entre si, e associadas a outras drogas citotóxicas tradicionais. Dentre elas, encontramos agentes que são inibidores da angiogênese, inibidores da tirosina quinase, inibidores da polimerase 1 (PARP1), inibidores do receptor do fator de crescimento de insulina-símile 1 (IGF-1R), inibidores de proteassoma, inibidores fosfatidilinositol quinase 3 (PI3K), entre outros. Desse modo, visa-se obter tratamentos para o câncer de mama cada vez mais individualizados, de acordo com as características biomoleculares do tumor em cada mulher (Stewart & Wild, 2014).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017.

ANDERSON, K. 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

BALABRAM, D.; TURRA, C. M.; GOBBI, H. Association between age and survival in a cohort of Brazilian patients with operable breast cancer. **Cad Saude Pública**, 31(8), 1732-1742, 2015.

BARBOSA, I. R. COSTA, I. do C. C.; PÉREZ, M. B.; SOUZA, D. L. B. de. Desigualdades socioeconômicas e mortalidade por câncer: um estudo ecológico no Brasil. **Rev Bras Promoç Saúde**, Fortaleza, 29(3): 350-356, 2016.

BARRA, A. D. E. A. *et al.* A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy according to tumor size of suspicious breast lesions. *Diagn Cytopathol*, v.36, p. 26-31, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. [S.l: s.n.], 2018. Disponível em: <<http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/07/PORTARIA-no-04-PCDT.carcinoma.mama.2018.pdf>>. Acesso em: 07.jan.2019

BUITRAGO, F. *et al.* Fatores prognóstico em câncer de mama. **Com Ciências Saúde** – 22 Sup 1:S69-S82, 2011.

BURSTEIN, H.J. *et al.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. **J Clin Oncol**. 28(23):3784–96, 2010.

CONITEC. Diretrizes para Detecção precoce do cancer de mama. Retrieved from: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_DDT_CancerMama_final.pdf>. 2015

CINTRA, J. R. D. *et al.* Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Revista Da Associação Médica Brasileira**, 58(2), 178–187, 2012.

GOLDHIRSCH, A. *et al.* Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer. **Ann Oncol.** 2013;24(9):2206–23, 2013.

HÖFELMANN, D. A.; ANJOS, J. C. dos; AYALA, A. L. Sobrevida em dez anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Joinville, Santa Catarina, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 19(6), 1813–1824, 2014.

HORTOBAGYI, G. H.; CONNOLY, J. L.; D'ORSI, C. J. *et al.* Breast. In **AJCC Cancer Staging Manual**, 8th Edition. Chicago, Springer, p.589-628, 2018.

HOWLADER, N., MARIOTTO, A. B.; WOLOSHIN, S.; SCHWARTZ, L. M. Providing clinicians and patients with actual prognosis: Cancer in the context of competing causes of death. **Journal of the National Cancer Institute - Monographs**, 2014(49), 255–264. 2014.

INCA. Conduas do INCA/MS – Câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2001, 47(1): 9-19

INCA. Estimativa 2018: Incidencia de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2017.

INCA. Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama. Instituto Nacional de Câncer. 2018. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes/programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/conceito_magnituDe.> Acesso: em 07/jan/2019.

MAKKI, J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. **Clin Med Insights Pathol**, v. 8, p. 23-31, 2015.

MCCART REED, A. E. *et al.* Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. **Breast Cancer Res**, v. 17, p. 12, 2015.

MIGOWSKI, A., *et al.* Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cadernos de Saúde Pública**, 34(6), 1–16, 2018.

ROBBINS S. L.; COTRAN, R.S. *et al.* Patologia: bases patológicas das doenças. 8ª edição. Rio de Janeiro, **Editora Elsevier**, 2010.

RCBP, Registro de Câncer de Base Populacional. Estimativas 2018. Incidência de câncer no estado de Sergipe e nas suas regiões de saúde. Aracaju, 2017.

STEWARAT, 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. 163f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, UFES, Espírito Santo. Brasil, 2017.

TRALDI, M. C.; GALVÃO, P.; MORAIS, S. S. de; FONSECA, M. R. C. da C. Demora no diagnóstico de câncer de mama de mulheres atendidas no Sistema Público de Saúde. **Cadernos Saúde Coletiva**, 24(2), 185–191, 2016.

VAZQUEZ, F. D. E. L. *et al.* Retrospective analysis of breast cancer prognosis among young and older women in a Brazilian cohort of 738 patients , 1985-2002, 4911–4924 2016.

URBAN, L. A. B. D. *et al.* Breast cancer screening: updated recommendations of the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, Brazilian Breast Disease Society, and Brazilian Federation of Gynecological and Obstetrical Associations. **Radiologia Brasileira**, 50(4), 244–249, 2017.

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/prospéro/>). 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://bvsmms.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://bvsmms2.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 fatores prognósticos clássicos e sobrevida em cinco anos em pacientes com carcinoma de mama em uma instituição do estado de Sergipe.

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

Correlación entre factores pronósticos clásicos y la supervivencia en cinco años en pacientes con carcinoma de mama en una institución del estado de Sergipe.

Flávia Fernandes Freitas¹; Erika de Abreu Costa Brito² Carlos Anselmo Lima³

Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE

1: Acadêmica de Medicina UFS, Departamento de Medicina UFS, Aracaju, Sergipe, Brasil. flaviafernandesfreitas@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:

Flávia Fernandes Freitas

Rua Tenente Wilson Pereira dos Santos, 170, Bairro Jabotiana.

CEP: 49095-188. Aracaju, Sergipe.

flaviafernandesfreitas@gmail.com

(79)99115-8755

Título abreviado: Correlação entre a fatores prognósticos 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 é a neoplasia mais frequente no sexo feminino no Brasil e no mundo, excetuando-se as neoplasias de pele não melanoma e a primeira causa de morte por neoplasia em mulheres. Devido à magnitude dessa patologia, é importante o conhecimento dos diversos fatores relacionados com o prognóstico e sobrevida das mulheres acometidas por essa neoplasia. Desse modo, o objetivo desse trabalho é analisar a correlação entre fatores prognósticos clássicos com a sobrevida em 5 anos dos pacientes com câncer de mama atendidos em um hospital público de referência da cidade de Aracaju, cidade de médio porte do estado de Sergipe, no período de 2011 e 2013. A sobrevida global do estudo foi de quase 85%. As variáveis analisadas foram: grau histológico, tipo histológico, comprometimento de linfonodos axilares, estadiamento e idade ao diagnóstico. Dentre estas, a única que variável que apresentou relação significativa com a sobrevida em 5 anos foi o grau histológico, no qual pacientes com Grau II apresentavam menor sobrevida (78%), enquanto pacientes com Grau III apresentaram sobrevida de 81% e as pacientes com Grau I tinham probabilidade de sobrevida de 85%. Além disso, detectou-se que 61% das pacientes que desenvolveram metástases à distância haviam falecido até o fim da pesquisa., o que reforça a ideia de que a presença de metástase possa refletir de forma negativa nas taxas de sobrevida.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Análise de Sobrevida; Prognóstico; Mortalidade.

Abstract

Breast cancer is the most frequent neoplasm in females in Brazil and in the world, except for non-melanoma skin neoplasms and the first cause of death due to neoplasia in women. Due to the magnitude of this pathology, it is important to know the various factors related to the prognosis and survival of the women affected by this neoplasm. Thus, the objective of this study is to analyze the correlation between classic prognostic factors and the 5-year survival of patients with breast cancer treated at a public reference hospital in the city of Aracaju, a medium-sized city in the state of Sergipe, in the period of 2011 and 2013. The overall survival of the study was almost 85%. The variables analyzed were: histological grade, histological type, axillary lymph node involvement, staging and age at diagnosis. Among these, the only variable that presented a significant relationship with 5-year survival was the histological grade, in which Grade II patients presented lower survival (78%), while Grade III patients presented

survival of 81% and patients with Grade I had a probability of survival of 85%. In addition, it was detected that 61% of patients who developed distant metastases had died to the end of the study, which reinforces the idea that the presence of metastasis may negatively reflect the survival rates.

Keywords: Breast Neoplasms; Survival Analysis; Prognosis; Mortality.

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en el sexo femenino en Brasil y en el mundo, exceptuando las neoplasias de piel no melanoma y la primera causa de muerte por neoplasia en mujeres. Debido a la magnitud de esta patología, es importante el conocimiento de los diversos factores relacionados con el pronóstico y la supervivencia de las mujeres acometidas por esta neoplasia. De este modo, el objetivo de este trabajo es analizar la correlación entre factores pronósticos clásicos con la supervivencia en 5 años de los pacientes con cáncer de mama atendidos en un hospital público de referencia de la ciudad de Aracaju, ciudad de mediano porte del estado de Sergipe, en el período de 2011 y 2013. La supervivencia global del estudio fue de casi el 85%. Las variables analizadas fueron: grado histológico, tipo histológico, compromiso de ganglios linfáticos axilares, estadificación y edad al diagnóstico. En los pacientes con Grado II presentaban una menor supervivencia (78%), mientras que los pacientes con Grado III presentaron una supervivencia del 81% y las pacientes con Grado I, El grado I tenía una probabilidad de supervivencia del 85%. Además, se detectó que el 61% de las pacientes que desarrollaron metástasis a distancia habían fallecido hasta el final de la investigación, lo que refuerza la idea de que la presencia de metástasis puede reflejar de forma negativa en las tasas de supervivencia.

Palabras clave: Neoplasias de la Mama; Análisis de supervivencia; pronóstico; Mortalidad.

1. Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente no sexo feminino no Brasil e no mundo, excetuando-se as neoplasias de pele não melanoma, sendo responsável por 25% de todos os

casos de câncer em escala mundial em 2012. Além disso, é a primeira causa de morte por neoplasia em mulheres e a quinta causa de morte por câncer em geral (522.000 óbitos). O INCA tem uma estimativa de incidência no Brasil de 59.700 casos novos para o biênio 2018/2019^{1,2}

Tal patologia se caracteriza por uma neoplasia de células epiteliais, considerada uma doença heterogênea, clínica e morfológicamente, e com comportamento e prognóstico dependente de diversas variáveis em cada indivíduo. Tal diversidade fica evidente ao se observar as distintas manifestações clínicas e morfológicas, assinaturas genéticas diversas e, conseqüentemente, diferentes respostas terapêuticas em cada paciente.³ Os fatores prognósticos são variáveis complexas, capazes de serem mensuradas no momento do diagnóstico, que se relacionam com o curso do câncer de mama de forma individual, interferindo, assim na melhora ou piora da sobrevida por tal patologia.⁴

A sobrevida é definida pelo tempo decorrido entre o início do tratamento e a progressão da doença ou morte por quaisquer causas e é o parâmetro mais utilizado para avaliar os resultados do diagnóstico e tratamento de uma neoplasia. Diversas variáveis têm correlação importante com o prognóstico e sobrevida para o câncer de mama, como: a idade da paciente ao diagnóstico, acometimento de linfonodos axilares, o grau de diferenciação tumoral, o estadiamento clínico, acesso ao serviço de saúde e condições socioeconômicas.^{5,6} Essas informações são importantes, pois permite à paciente e aos profissionais da saúde envolvidos compreenderem o comportamento e evolução dessa neoplasia, além dos fatores associados a mesma, visando a tomada de conduta terapêutica individualizada e promovendo maior qualidade de vida para essas pacientes.^{6,7}

Estudos estão sendo constantemente realizados à fim de descobrir novos fatores que interfiram na evolução e mortalidade do câncer de mama e, conseqüentemente, formas de agir sobre os mesmos, visando um diagnóstico mais precoce e/ou um tratamento mais efetivo e personalizado, pois quando o câncer de mama é detectado em fases iniciais, as chances de tratamento e de cura aumentam significativamente, com uma sobrevida de 97% em cinco anos.⁴⁻⁵

Desse modo, o objetivo do presente trabalho é analisar a correlação entre fatores prognósticos clássicos com a sobrevida em 5 anos dos pacientes com câncer de mama atendidos em um hospital público de referência da cidade de Aracaju, cidade de médio porte do estado de Sergipe.

2. Método

O presente artigo foi realizado por meio de um estudo de coorte retrospectivo, baseado em uma população hospitalar, que realizou tratamento para o câncer de mama no Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE), centro de referência para o tratamento oncológico no estado de Sergipe. A população analisada foi constituída por 420 pacientes do sexo feminino que iniciaram o tratamento no período de 2011 a 2013, no referido hospital.

As informações foram obtidas através da revisão, dos registros dos prontuários e dos laudos anatomopatológicos do Registro de Câncer e do Serviço de Oncologia do HUSE. Do prontuário e do laudo anatomopatológico das peças cirúrgicas, foram considerados os seguintes dados: idade, estadiamento clínico (AJCC), tipo histológico, graduação histológica, número de linfonodos acometidos.

Os dados sobre a sobrevida das pacientes foram obtidos através da análise do serviço de informação de mortalidade do estado de Sergipe e os resultados serão descritos em números absolutos e percentuais. As curvas de sobrevida foram avaliadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas estatisticamente pelo teste Log Rank. A correlação com os fatores prognósticos foi realizada por Regressão de Cox. Será adotado como significativo um valor de $p < 0,05$.

Os dados de mortalidade foram avaliados pelo método teste Qui-quadrado (χ^2), cujo 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 do PubMed e SciELO.

O presente estudo respeitou os preceitos éticos legais, baseados na Declaração de *Helsinki* 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

Os resultados desse presente artigo foram obtidos através revisão de 420 prontuários de pacientes do sexo feminino, em tratamento para o câncer de mama no Hospital de Urgência de Sergipe, dos quais foram excluídos 19 prontuários da pesquisa, por não conter informações suficientes para análise. As variáveis analisadas foram: idade ao diagnóstico, tipo histológico do tumor, grau histológico, estadiamento, número de linfonodos acometidos, e presença de metástase sistêmica. (Tabela 1)

Das 401 pacientes, 340 pacientes se encontravam em idade superior a 69 anos ao diagnóstico (85%). O tipo histológico mais comum é o carcinoma ductal invasivo (74%) e 43% das pacientes foram diagnosticadas no Grau histológico II. O estadiamento mais comum foi o Estágio II, com 88 pacientes (22%), contudo 50% das pacientes não possuíam o grau histológico registrado em prontuário ou no laudo anatomopatológico. Outro dado prejudicado na análise, foi o status linfonodal, pois em 53% dos prontuários essa informação estava ausente, mas, dos dados coletados, 30% apresentavam pelo menos 1 linfonodo acometido (121 prontuários). A metástase sistêmica foi encontrada em 4 % dos pacientes e, dessas, 21% vieram à óbito até o término da coleta de dados, compreendendo 86 pacientes.

Quando se associa o estágio da neoplasia e a idade ao diagnóstico, percebe-se que aproximadamente 33,2% dos pacientes com idade maior que 69 anos estavam no estágio III. As pacientes com idade inferior a 50 anos, em sua maioria, estavam no estágio II (7,6%), enquanto que na população entre 50 e 69 anos, 4,4% se encontravam no estágio I. Das pacientes que vieram à óbito e possuíam informação sobre o estadiamento, 23% se encontravam no Estágio III.

Ao se analisar a variável estadiamento estratificada pelo variável grau histológico, observa-se que os pacientes que tem grau histológico I e III estão em sua maioria no estágio II com 16,3% e 16,1% respectivamente, ao passo que os pacientes que possuem grau II, pertencem em sua maioria ao estágio III com 20% do total de pacientes.

Detectou-se uma correlação entre a presença de metástases sistêmicas e a ocorrência do óbito, visto que 61% das pacientes que desenvolveram metástases à distância haviam falecido até o fim da pesquisa.

A sobrevida global do estudo foi de cerca de 85% (Figura 1). Ao se analisar a relação entre as variáveis analisadas, apenas o grau histológico apresentou relação significativa com a sobrevida em 5 anos, com significância de 95% (Figura 2). As demais variáveis analisadas, como: idade ao diagnóstico ($p=0,800$); tipo histológico ($p=0,700$); estadiamento ($p=0,100$); acometimento de linfonodos axilares ($p=0,200$) não apresentaram tal correlação.

4. Discussão

Em se tratando da sobrevida em 5 anos das pacientes tratadas para o câncer de mama em um Hospital público de Sergipe, em uma análise univariada, o único fator prognóstico que demonstrou correlação foi o grau histológico, com significância de 95%, em que pacientes com Grau II apresentaram probabilidade menor de sobrevida; as demais variáveis analisadas não apresentaram relação de significância. No estudo de Goiânia, por outro lado, em sua análise univariada da sobrevida em cinco anos, mostrou-se significativas as variáveis: idade ao diagnóstico ($p<0,002$); grau histológico ($p<0,001$); número de linfonodos comprometidos ($p<0,001$); estadiamento T ($p<0,001$); e presença de doença metastática ($p<0,001$).⁶ Uma possível explicação para tais resultados é falta de informações relativas a algumas dessas variáveis nos prontuários analisados, o que dificulta uma apuração real das características tumorais analisadas.

No presente estudo foi observada uma sobrevida global em 5 anos de quase 85% (Figura 1). Esses valores foram semelhantes aos encontrados nos estudos no sul de Minas Gerais⁵ e Barbacena², que apresentaram valores de 80% e 85,13%, respectivamente, e superiores aos encontrados em Goiânia⁶, Santa Catarina⁸ e Joinville⁷, com sobrevidas para o mesmo intervalo de tempo, de 72,1%, 76,2%, e 78,6%, respectivamente. A literatura vem mostrando informações acerca da sobrevida de mulheres com câncer de mama, tanto no plano global, quando nacional, no qual relata que grande parte dos países desenvolvidos vem apresentando aumento da sobrevida em 5 anos para a neoplasia mamária, com cerca de 85% durante o período de 2005 a 2009.² Na América Latina, particularmente no Brasil, a sobrevida em cinco anos, que era de 78% entre os anos de 1995 e 1999, subiu para 87% no período de 2005 e 2009.^{2,9} Somando-se a isso, expansão dos programas de rastreamento e aos avanços nos tratamentos que desempenham um papel importante na detecção precoce, além de maior acesso aos serviços de saúde. ⁵⁻¹⁰

Quando se analisa a idade das mulheres no momento do diagnóstico, a maior parte das pacientes tinham 70 anos ou mais (85%), contudo o presente estudo não encontrou relação significativa entre o diagnóstico em diferentes faixas etárias e a sobrevivência dessas mulheres. O estudo de Joinville, de forma semelhante, não demonstrou significância estatística para essa variável, assim como um estudo em Juiz de Fora.^{7,11} Um estudo em que se analisou mulheres atendidas em uma universidade do sul de Minas Gerais também não encontrou significância para a faixa etária ao diagnóstico, porém alegou que as idades da população estudada eram bem próximas.⁵ Por outro lado, alguns estudos demonstram que a idade ao diagnóstico influencia a sobrevivência das pacientes, em Santa Catarina, onde demonstrou melhor prognóstico para as mulheres com 40 a 50 anos, quando comparadas as mais jovens.⁸ Tais dados mostram que ainda há controvérsias na literatura quanto a relação da faixa etária com o prognóstico e sobrevivência de mulheres acometidas pelo câncer de mama.

Um estudo de Barbacena, quando analisou a correlação entre estadiamento e sobrevivência em 5 anos, apesar de demonstrar redução da mediana do tempo de sobrevivência quando estadiamento evolui do I para o IV, não mostrou diferença no tempo de sobrevivência entre os estágios.² O presente trabalho também não demonstrou tal relação, embora é sabido que a extensão do tumor seja importante para o prognóstico. Por outro lado, um estudo em Joinville, observou uma queda progressiva no tempo de sobrevivência em 5 anos quando correlacionado com o estadiamento, sendo que a sobrevivência para os estágios I, II, III e IV, respectivamente foram: 97%, 88%, 51% e 17%, assim como um estudo em Santa Catarina, que apresentou sobrevivência de 93,6% para o estágio I, com queda da sobrevivência para 27,3% para mulheres no estágio IV.^{7,8} Um estudo de Juiz de Fora, que obteve porcentagens de 92,7%, 88,3%, 67% e 54%, respectivamente, para os estágios já referidos.¹¹ Nos Estados Unidos, a taxa relativa de sobrevivência em 5 anos para pacientes com câncer de mama é de 90%. Contudo, tais valores caem drasticamente, 26% de taxa de sobrevivência, quando ao diagnóstico a paciente já apresenta metástases, o que reforça a contribuição do estadiamento como um fator prognóstico importante.¹² Atualmente, alguns autores têm demonstrado que o estadiamento é uma variável de grande valor por se correlacionar com a sobrevivência, sendo esta maior nos casos de ao estadiamento inicial ao diagnóstico.⁷ Um fator limitador da análise dessa variável na população atendida no HUSE, em Aracaju – SE, foi a ausência de referência ao estadiamento em 50% dos prontuários analisados (201 casos) durante essa pesquisa, o que pode ter prejudicado a real distribuição desse fator prognóstico, assim como sua correlação com a sobrevivência na população estudada.

O presente estudo conseguiu demonstrar, teste de Log Rank com *p*-valor (0,04), que as curvas de sobrevivência são diferentes quando o grau histológico é diferente, sendo que, a um nível de significância de 5%, a probabilidade de sobrevivência é menor em pacientes com Grau II (Figura 2), apesar de relatos da literatura¹³ demonstrar que pacientes com grau III têm pior sobrevida comparativamente ao grau I e II, como em um estudo¹³, que demonstrou com significância estatística, a associação entre maior grau histológico e menor desfecho das pacientes tanto em sobrevida livre de doença, quanto em sobrevida específica para câncer de mama. Além disso, ao se fazer uma análise comparativa entre os diferentes graus, encontrou-se uma diferença mais significativa entre grau 1 versus grau 3 (log-rank 104; *P* <.001; e log-rank 44; *P* <.001 para sobrevida específica e sobrevida livre de doença, respectivamente), grau 2 versus 3 (log-rank 90; *P* .001; e log-rank 30; *P* .001 para sobrevida específica e sobrevida livre de doença, respectivamente), e entre 2 versus 1 (log-rank 18; *P* <.001; e log-rank 9.3; *P* .002 para sobrevida específica e sobrevida livre de doença, respectivamente). Outro estudo, realizado em Goiânia, mostrou que pacientes com Grau I apresentaram sobrevida em 5 anos de 87,6%, valor próximo ao encontrado nesse estudo.⁶ Em contrapartida, um estudo realizado em Santa Maria não obteve significância para essa variável e a sobrevida das mulheres analisadas, afirmando que a literatura ainda é controversa quanto a significância dessa variável, pois, devido à subjetividade de sua determinação, há problemas com a reprodutibilidade entre diferentes patologistas e entre diferentes serviços.¹⁴

Um estudo, em Juiz de Fora, comparou o comprometimento linfonodos axilares com a sobrevida em 5 anos, e demonstrou relação significativa entre linfonodos negativos e maior probabilidade de sobrevida, chegando à 92,5%. Tal valor cai, consideravelmente para as pacientes que apresentavam metástase para algum linfonodo axilar, com sobrevida estimada em 72,4%, assim como um estudo em Goiânia, que demonstrou sobrevida de 90,2% na ausência de comprometimento de linfonodos axilares.¹¹⁻⁶ Um estudo realizado na Turquia comparando a quantidade de linfonodos axilares comprometidos, concluiu que, quando há metástase para 4 ou mais linfonodos, tanto a sobrevida global quanto a sobrevida livre de doença são menores (72,5% e 53,2%, respectivamente), se comparada ao acometimento de 1 a 3 linfonodos (85,0% e 74,9% respectivamente) ou quando os linfonodos estão negativos (89,9% e 74,8%, respectivamente).¹⁵ O presente estudo não obteve significância para essa variável, com curvas de sobrevida semelhantes quando a faixa de linfonodos acometidos é diferente. Entretanto, a análise dessa variável foi limitada, pois cerca de 53% dos prontuários e laudos anatomopatológicos avaliados não possuíam informação à cerca do comprometimento dos

linfonodos axilares, o que pode, em maior ou menor grau, interferir nos resultados apresentados, visto que o estado linfonodal é, sabidamente, um fator prognóstico muito importante na sobrevida livre de doença e sobrevida global. Ademais, a quantidade de linfonodos envolvidos também é um fator importante, sendo considerado como um pior prognóstico pacientes que apresentem mais de 4 linfonodos, se comparado aqueles que possuem um número menor acometido pela neoplasia.¹⁶

O estudo de Santa Catarina demonstrou que o tipo histológico é um fator importante para a sobrevida em 5 anos das pacientes com neoplasia mamária, sendo que o carcinoma ductal infiltrante apresentou taxas de sobrevida de 77,2%, seguido pelos demais tipos de carcinoma, com sobrevida de 75,3%, enquanto outros tipos histológicos apresentaram a pior sobrevida, com 61,3%.⁸ O estudo realizado em Aracaju não encontrou relação significativa entre os diferentes tipos histológicos analisados. Contudo, nesse estudo foi aplicada uma estratificação diferentes dos tipos histológicos, divididos em carcinoma ductal infiltrante (CDI), compreendendo 74% das mulheres; carcinoma lobular infiltrante (CLI), 15% da amostra; e tipos especiais de carcinoma mamário, presente em 5% da amostra. Um estudo em Barbacena encontrou uma incidência um pouco maior para o CDI (78,4%) e para os outros tipos (12,3%), enquanto que a incidência de CLI foi um pouco menor que a encontrada nesse estudo (9,47%). Contudo, o estudo acima citado não avaliou a relação dessa variável com a sobrevidas das pacientes analisadas.²

Um estudo em Minas Gerais evidenciou que as mulheres que tiveram metástase possuíram uma taxa de 3,67 mais vezes de morrer em relação às que não tiveram essa complicação, além de redução da sobrevida quando essa complicação estava presente.⁵ Outro estudo, constatou que 55,6% das pacientes com metástase sistêmica vieram à óbito.¹⁷ Correlação semelhante, apesar de porcentagem um pouco maior, foi encontrado neste trabalho, no qual detectou-se que 61% das pacientes que desenvolveram metástases à distância haviam falecido até o fim da pesquisa. Tais dados reforçam a ideia de que a presença de metástase possa refletir de forma negativa nas taxas de sobrevida.

Entre as limitações do atual estudo, destacam-se as dificuldades de padronização da organização dos prontuários, o que dificultou a coleta de algumas variáveis. Além disso, alguns laudos anatomopatológicos algumas informações importantes estavam ausentes, como o estadiamento patológico. Contudo, essas limitações são inerentes aos estudos com base em dados secundários e não interferem na credibilidade e na relevância dos estudos em questão.⁶

5. Conclusão

A sobrevida global das pacientes atendidas no Serviço de Oncologia do Hospital de Urgências de Sergipe foi de quase 85%, valor próximo aos encontrados em outros serviços de saúde em diferentes regiões do Brasil. Dentre as variáveis analisadas, somente o grau histológico demonstrou relação significativa com a sobrevida, com valores de 85%, 81% e 78% para os graus I, III e II, respectivamente.

Apesar das limitações inerentes às pesquisas envolvendo base de dados secundários, esse estudo mostra que é possível desenvolver trabalhos utilizando-se de informações disponíveis em serviços de saúde voltados para o atendimento de pacientes com câncer de mama em diversas regiões do país. Esses dados são importantes na caracterização do perfil epidemiológico da população e da neoplasia estudada, assim como a análise dos fatores prognósticos associados e a estimativa de sobrevida.

6. Referências bibliográficas

1. INCA. Estimativa 2018. Incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2017. 130 p.
2. Alvarenga FV, Lage MJ de A, Muzel NA, Almeida SMM, Teixeira SPN, Muniz E, et al. Avaliação da sobrevida global de pacientes com câncer de mama atendidas em Barbacena, MG. *Rev Médica Minas Gerais*. 2017;27(Supl 1):17–22.
3. INCA. Conceito e Magnitude do câncer de mama | INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. [citado 5 de dezembro de 2018]. Available at: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>
4. Höfelmann DA, Anjos JC dos, Ayala AL. Sobrevida em dez anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Joinville, Santa Catarina, Brasil. *Cien Saude Colet*. 2014;19(6):1813–24.
5. Dias JF, Martins NS, Gradim CVC. Análise de sobrevida em mulheres com câncer de mama. *Rev enferm UFPE online, Recife*. 2018;12(1):59–65.

6. Júnior R de F, Nunes RDEM, Curado MP, Freitas NMAO, Soares LR, Oliveira JC. Fatores prognósticos do câncer de mama e sobrevida global em cinco e dez anos na cidade de Goiânia, Brasil: estudo de base populacional. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(5):435–43.
7. Ayala ALM. Sobrevida de mulheres com câncer de mama , de uma cidade no sul do Brasil. *Rev Bras Enferm, Brasília.* 2012;65(4):566–70.
8. Schneider; IJC, D’Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad Saúde Pública, Rio Janeiro.* 2009;25(6):1285–96.
9. Allemani. C, Weir. HK, Carreira. H, Harewood. R, Spika. D, Wang. X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* 2015;385:977–1010.
10. Jemal. A, Bray. F, Center. MM, Ferlay. J, Ward. E, Forman. D. Global Cancer Statistics. *CA CANCER J CLIN.* 2011;61:69–90.
11. Guerra MR, Mendonça GA e S, Bustamente-Teixeira MT, Cintra JRD, Carvalho LM de., Magalhaes LMPV de. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora , Minas Gerais , Brasil. *Cad Saude Publica.* 2009;25(11):2455–66.
12. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2017.* Atlanta Am Cancer Soc. 2017;
13. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3153–8.
14. Moraes AB de, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR de. 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 Janeiro.* 2006;22(10):2219–28.
15. Atahan IL, Yildiz F, Ozyigit G, Sari S, Gurkaynak M, Selek U, et al. Percent positive

axillary lymph node metastasis predicts survival in patients with non-metastatic breast cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2008;47(2):232–8.

16. Buitrago F, Uemura G, Sena MCF. Fatores prognósticos em câncer de mama. *Com Ciências Saúde*. 2011;22(Sup 1):S69–82.
17. Pessoa JM, Oliveira PS, Luiza L, Nogueira M, Ribeiro S, Rocha FS. Avaliação do seguimento oncológico de mulheres abaixo de 40 anos portadoras de câncer de mama em um hospital de referência da Amazônia. *Rev Bras Mastol*. 2015;25(1):8–15.

Tabela 1

Tabela 2:Resumo dos Dados do Prontuário dos Pacientes do HUSE com Câncer de Mana. (n=401).

	n	%
Faixa Etária		
Menor que 50 Anos	26	6%
De 50 a 69 Anos	35	9%
Maior que 69 Anos	340	85%
Tipo Histológico do Tumor		
Carcinoma ductal invasivo	297	74%
Carcinoma lobular invasivo	22	5%
Especiais	60	15%
Não Informado	22	5%
Grau Histológico		
I	66	16%
II	172	43%
III	75	19%
Não Informado	88	22%
Estadiamento		
Estagio I	28	7%
Estagio II	88	22%
Estagio III	79	20%
Estagio IV	5	1%
Não Informado	201	50%
Faixa Linfonodos		
Menor que 1	68	17%
De 1 a 3	61	15%
Maior que 3	60	15%
Não Informado	212	53%

Figura 1

Figura 1: Curva de sobrevivência de Pacientes com Câncer de Mama. HUSE. (n=401). As linhas pontilhadas da curva se refere ao intervalo de confiança de 95%.

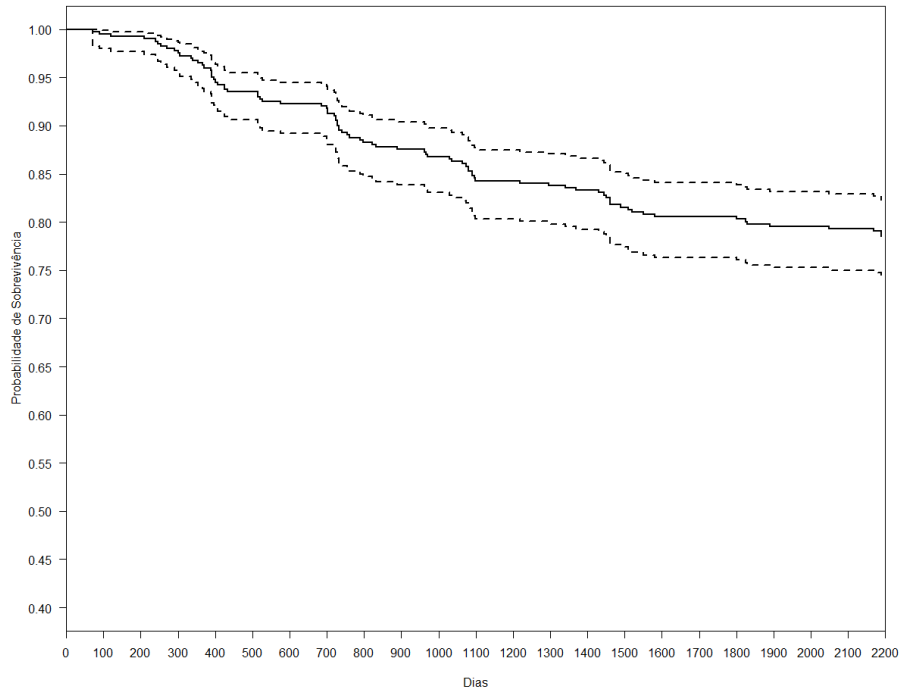


Figura 2

Figura 2: Curva de sobrevivência de Pacientes Distribuídos por seu Grau Histológico. HUSE. (n=313).

