

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA**

10/01  
518.19-005.5  
A 66-30-

**SISBI/UFU**



1000214366

**AVALIAÇÃO CLÍNICA, IMUNO-HISTOQUÍMICA E GENÉTICA**  
**DOS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

Rogério Agenor de Araújo

UBERLÂNDIA-MG  
2003

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA, IMUNO-HISTOQUÍMICA E GENÉTICA  
DOS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

**Aluno:** Rogério Agenor de Araújo

**Orientador:** Prof. Dr. Luiz Ricardo Goulart Filho

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Clínica Médica.

UBERLÂNDIA – MG  
2003

**DEDICATÓRIA**

*Aos meus pais, Donato e Lourdes, pelo exemplo.*

*À minha esposa, Bernadete, pelo estímulo.*

*Aos meus filhos, Raquel e Breno, pela compreensão.*

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao professor Doutor Luiz Ricardo Goulart Filho,  
pelo incentivo e presteza na orientação.

À farmacêutica Mércia Pandolfo,  
pela realização dos exames de polimorfismo genético.

À bióloga Ignez Candelori,  
pela realização dos exames de imuno-histoquímica.

Aos pacientes com câncer,  
pela participação neste estudo.

## AGRADECIMENTOS

À Aleida Nazareth Soares, pelos cálculos estatísticos.

Às Assistentes Sociais do Setor de Oncologia, pelo resgate dos pacientes perdidos no seguimento.

À Associação de Voluntários do Grupo Luta pela Vida, por ter proporcionado a infra-estrutura de atendimento ao paciente com câncer.

Ao professor Carlos Henrique Martins da Silva, pela objetividade das idéias.

Ao professor Heyder Diniz Silva, pelos cálculos estatísticos e ensinamentos.

Ao Laboratório de Genética Molecular do Instituto de Genética e Bioquímica da Universidade Federal de Uberlândia, extensivo a todos os funcionários, pela realização dos exames de polimorfismo genético.

Ao Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade Federal de Uberlândia, extensivo a todos os funcionários, pela realização dos exames de imunohistoquímica.

Ao professor Leopoldo Warmbrand, pela revisão, discussões e orientações ortogramaticais.

À Lílian Figueiredo Silva, pela presteza e organização na digitação.

Ao Luiz Antônio Souza, extensivo a todos os funcionários da secretaria do Setor de Oncologia, pela ajuda em localizar prontuários e exames.

Ao médico Luiz Henrique Guerreiro Vidigal, pela tradução do Resumo.

À professora Maria Inês Bacchin, pela correção das Referências Bibliográficas.

À enfermeira Maria Ivanice Oliveira Araújo, extensivo a toda a equipe de Enfermagem do Setor de Oncologia, pela coleta de sangue dos pacientes.

À Mitiko Oda Cabral, pela Ficha Catalográfica, extensivo a todos os funcionários da Biblioteca da Universidade Federal de Uberlândia, pela eficiente busca dos artigos científicos.

Às telefonistas do Setor de Oncologia, pelas inúmeras ligações aos pacientes, permitindo esclarecer as dúvidas de preenchimento da ficha clínica.

Às médicas oncologistas Valéria Ribeiro Lopes e Zaira Medeiros Loureiro, extensivo ao corpo clínico do Setor de Oncologia, pela competência do trabalho em equipe, em prol do paciente com câncer.

## SUMÁRIO

	<b>Resumo</b>	
	<b>Abstract</b>	
<b>I</b>	<b>Introdução</b>	1
1.	Dados epidemiológicos do câncer	1
1.1)	No Brasil	1
1.2)	No mundo	3
1.2a)	Dados epidemiológicos do câncer de mama	4
2.	Fatores de risco para o câncer de mama	5
2.1)	Idade	5
2.2)	Genética	5
2.2a)	Histórico familiar do câncer de mama	5
2.2b)	Fatores genéticos do câncer de mama	6
2.3)	Fatores obstétricos e reprodutivos	9
2.3a)	Menarca e menopausa	9
2.3a)	Idade ao primeiro filho e número de gestações	10
2.3c)	Aborto	10
2.3d)	Amamentação	11
2.4)	Reposição hormonal e anticoncepcional	12
2.5)	Atividade física	13
2.6)	Peso corporal	14
2.7)	Hábitos alimentares	15
2.8)	Álcool e cigarro	16
2.9)	Radiação	17
2.10)	Alterações pré-malignas e outras doenças associadas	18
2.11)	Neoplasias secundárias ou neoplasias primárias múltiplas ...	20
3.	Fatores prognósticos patológicos	20
3.1)	Histologia	20
3.2)	Receptores hormonais (estrogênico e progestagênicos)	21
3.3)	C-erbB-2, p53 e Ki-67	22
3.4)	Outros marcadores de células neoplásicas	25
4.	Tratamento do câncer de mama	26
4.1)	Cirurgia	26
4.2)	Radioterapia	28
4.3)	Quimioterapia	29
4.3a)	Quimioterapia adjuvante	29
4.3b)	Quimioterapia para doença metastática	30
4.3c)	Quimioterapia neoadjuvante	31
4.4)	Hormonioterapia	31
5.	Multi-resistência à quimioterapia	32
5.1)	Resistência hormonal	32
5.2)	Resistência à quimioterapia	33
5.2a)	MDR	33
5.2b)	Outros mecanismos de resistência	36

5.3)	Reversão da resistência .....	37
6.	Justificativa .....	38
<b>II</b>	<b>Objetivos .....</b>	<b>39</b>
<b>III</b>	<b>Pacientes e métodos .....</b>	<b>40</b>
1.	Critérios de avaliação .....	41
1.1)	Critérios de inclusão .....	41
1.2)	Identificação do paciente .....	42
1.3)	Sinais e sintomas iniciais e localização do tumor .....	42
1.4)	Tratamento cirúrgico e localização das metástases .....	42
1.5)	Exames anátomo-patológicos .....	44
1.6)	Estadiamento clínico e anátomo-patológico .....	44
1.7)	Imuno-histoquímica .....	44
1.8)	Polimorfismo genético .....	46
1.9)	Doenças prévias incluindo neoplasias anteriores .....	47
1.10)	História familiar .....	48
1.11)	Exame físico .....	48
1.12)	Evolução .....	49
1.13)	Óbito .....	50
1.14)	Toxicidade .....	51
1.15)	Análises estatísticas .....	51
<b>IV</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>53</b>
1.	Resultados epidemiológicos .....	53
2.	Resultados da avaliação dos fatores de risco em relação à sobrevida .....	54
2.1)	Idade .....	54
2.2)	História familiar .....	56
2.3)	Menarca .....	58
2.4)	Período de menstruação .....	59
2.5)	História obstétrica .....	60
2.6)	Reposição hormonal .....	61
2.7)	Índice de massa corpórea .....	62
2.8)	Tabagismo e etilismo .....	63
3.	Resultados da avaliação clínica, terapêutica e laboratorial .....	65
3.1)	Segunda neoplasia .....	65
3.2)	Doenças associadas .....	65
3.3)	Tempo de sintomatologia .....	65
3.4)	Localização do tumor .....	67
3.5)	Tipo de cirurgia realizada .....	69
3.6)	Linfonodos dissecados e linfonodos comprometidos .....	70
3.7)	Estadiamento .....	72
3.8)	Radioterapia .....	74
3.9)	Quimioterapia .....	74
3.10)	Polimorfismo genético .....	77
3.11)	Receptores hormonais e outros marcadores prognósticos .....	78
3.12)	Toxicidade .....	82



<b>V</b>	<b>Discussão</b> .....	84
	1. Discussão dos resultados epidemiológicos .....	84
	2. Discussão dos resultados dos fatores de risco em relação à sobrevivida .....	85
	2.1) Idade .....	85
	2.2) História familiar .....	87
	2.3) Menarca .....	88
	2.4) Período de menstruação .....	88
	2.5) História obstétrica .....	89
	2.5a) Idade ao primeiro filho .....	90
	2.5b) Número de gestações, partos e abortos .....	91
	2.5c) Amamentação .....	92
	2.6) Reposição hormonal.....	93
	2.7) Índice de massa corpórea .....	94
	2.8) Tabagismo e etilismo .....	95
	3. Discussão dos resultados da avaliação clínica, terapêutica e laboratorial .....	96
	3.1) Segunda neoplasia .....	96
	3.2) Doenças associadas .....	97
	3.3) Tempo de sintomatologia .....	98
	3.4) Localização do tumor .....	99
	3.5) Tipo de cirurgia realizada .....	100
	3.6) Linfonodos dissecados e linfonodos comprometidos .....	101
	3.7) Estadiamento .....	102
	3.8) Radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia .....	104
	3.9) Multi-resistência às drogas, expressão genética e toxicidade ao tratamento .....	107
	3.10) Receptores hormonais e outros marcadores tumorais prognósticos .....	113
<b>VI</b>	<b>Conclusões</b> .....	118
<b>VII</b>	<b>Referências bibliográficas</b> .....	120
	<b>Anexos</b> .....	137
	1. Estadiamento para as neoplasias de mama segundo o "American Joint Committee on Cancer" .....	137
	2. Ficha clínica .....	139
	3. Protocolos de quimioterapia e radioterapia utilizados no Setor de Oncologia do HC-UFU .....	146
	4. Critérios comuns de toxicidade (CTC/NCI) .....	149
	5. Comitê de Ética em Pesquisa .....	156

## LISTA DE ABREVIATURAS

%	- Percentagem
°C	- Graus Celsius
5-FU	- 5-Fluorouracil
ABC	- Complexo avidina-biotina ("Avidin biotin complex")
AC	- Adriblastina, Ciclofosfamida
AJCC	- "American Joint Committee on Cancer"
ASCO	- "American Society Clinical Oncology"
Bax	- Gene indutor do fator pro-apoptose
Bcl-2	- "B-cell lymphoma/leukemia-2" (age na regulação da morte celular)
BRCA1 -2	- Gene do câncer de mama e ovário hereditário
CA15-3	- Glicoproteína de membrana produzida pelas células tumorais
CA27	- Anticorpo monoclonal, número 27 (reage com CA15-3)
CA29	- Anticorpo monoclonal, número 29 (reage com CA15-3)
CAF	- Ciclofosfamida, Adriblastina, 5-Fluorouracil
Cat D	- Catepsina D
CD	- Antígeno da superfície celular ("Cluster designation")
C-erbB-2/erbB-2 / HER-2 / HER-2/neu	- Da família dos receptores da proteína de membrana HER ("Human epidermal receptor")
cGy = Rad	- Centésima parte do Gray (cGray = Rad = antiga unidade da radioterapia)
c-jun	- Gene ativador
cm	- Centímetro
CMF	- Ciclofosfamida, Methotrexate, 5-Fluorouracil
c-myc ou myc	- Produto do proto-oncogene c-MYC que age nas alterações cromossômicas
Cox-2	- Ciclooxygenase-2
CTC	- "Common Toxicity Criteria"
DNA	- Ácido desoxirribonucleico ("Deoxyribonucleic acid")
DO	- Densidade ótica
DO-1	- Anticorpo monoclonal para detectar p53
DPD	- Dihidropirimidina dehidrogenase
DS	- Doença estabilizada
E-cadherin	- Glicoproteína de membrana responsável pela coesão celular
EGF	- Fator de crescimento epidérmico ("Epidermal growth factors")
EUA	- Estados Unidos da América
fmol	- Fentomolar

g	- Grama
G1-S	- Fases do ciclo celular
G2-M	- Fases do ciclo celular
Gy	- Gray
HC	- Hospital de Clínicas
HCl	- Ácido clorídrico
HT	- Hormonioterapia
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	- Intervalo de confiança
IGF-I	- Fatores de crescimento similar à insulina ("Insulin-like growth factors")
IGFR	- Receptor de fator de crescimento similar à insulina
IHC	- Imuno-histoquímica
IMC	- Índice de massa corpórea
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
Int-2	- Oncogene
Kcal	- Quilocalorias
KCl	- Cloreto de potássio
Kg	- Quilograma
Ki-67	- Proteína do ciclo celular
Ki-S4	- Anticorpo monoclonal para detectar a topoisomerase II-alpha
Ki-S5	- Anticorpo monoclonal para detectar o Ki-67
LBA	- "Ligand-binding-assay"
LOH	- Perda da heterozigosidade ("Lost of heterozigosity")
m <sup>2</sup>	- Metro quadrado
Mb	- Mega base (milhões de bases)
MboI	- Enzima de restrição
MCF-7	- Fator quimiotático macrófago-7 ("Macrophage chemotactic factor-7")
MDR-1	- Gene da multi-resistência às drogas
mdr-1	Proteína do gene da multi-resistência às drogas
mg	- Miligrama
MgCl <sup>2</sup>	- Cloreto de Magnésio
MIII	- Variante de célula de câncer de mama humano, pobremente invasor e hormônio dependente
ml	- Mililitro
mm	- Milímetros
mM	- Milimolar
MRP-1	- "Multidrug resistance protein"
mpr	- Proteína de multi-resistência
MS	- Ministério da Saúde
MTA1	- "Metastasis-associated 1"
μl	- Microlitro
μM	- Micromolar

NCI	- “National Cancer Institute”
NF	- Neoplasia familiar
ng	- Nanograma
NOS	- “Not Otherwise Specified” (SOE: sem outra especificação)
NSABP	- “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project”
NSAIDs	- Drogas antiinflamatórias não-hormonais (“Nonsteroidal anti-inflammatory drug”)
OMS	- Organização Mundial de Saúde
p21	- Proteína da família das CKI (“Cyclin-dependent kinase inhibitors”)
p450	- Citocromo 450
p53	- Proteína supressora de tumor
pb	- Pares de bases
PCR	- Reação em cadeia da polimerase (“Polymerase chain reaction”)
PDGF-like	- Similar ao fator de crescimento derivado de plaquetas (“Platelet-derived growth factor-like”)
Pgp	- P-glicoproteína
pmol	- Picomolar
PS	- “Performance status”
QCentral	- Quadrante central da mama
QIExt	- Quadrante ínfero-externo da mama
QIInt	- Quadrante ínfero-interno da mama
QSExt	- Quadrante súpero-externo da mama
QSIInt	- Quadrante súpero-interno da mama
QT	- Quimioterapia
Rac1	- Membro da superfamília Ras (proto-oncogene)
RB1	- Gene do retinoblastoma
RC	- Remissão completa
RE	- Receptor hormonal estrogênico
RFLP	- Técnica de restrição de polimorfismo no comprimento de fragmento (“Restriction fragment length polymorphism”)
RNA	- Ácido ribonucleico (“Ribonucleic acid”)
RNA-m	- Ácido ribonucleico mensageiro (“Messenger ribonucleic acid”)
RP	- Remissão parcial
RPr	- Receptor hormonal de progesterona
RT	- Radioterapia
RT-PCR	- Reação em cadeia da polimerase pela transcriptase reversa
SBOC	- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SEER	- “Surveillance, Epidemiology, and End Results (National Cancer Institute)”
SEONC	- Setor de Oncologia da Universidade Federal de Uberlândia
SERMs	- Moduladores de receptores estrogênicos seletivos (“Selected estrogen receptor modulator”)
SG	- Sobrevida global

SHBG	- Hormônio sexual ligado a globulina (“Sex hormone binding to globulin”)
SLD	- Sobrevida livre de doença
SPSS	- Software aplicativo ao teste de Log Rank
SR	- Sem resposta
SSCP	- “Single-Strand Conformation Polymorphism”
TGF- $\alpha$	- “Transforming growth factor – alpha”
TGF- $\beta$	- “Transforming growth factor – beta”
TK	- Timidina quinase (“Thymidine kinase”)
TMX	- Tamoxifeno
TP53	- Gene supressor de tumor que codifica a proteína p53 (“Tumor suppressor p53”)
TRH	- Terapia de reposição hormonal
TS	- Timidilato sintase (“Thymidylate syntase”)
TXT	- Taxotere
UFU	- Universidade Federal de Uberlândia
VEGF	- Fator vascular de crescimento endotelial (“Vascular endothelial growth factor”)
YB-1	- Gene que regula a proteína Y-box
Y-box	- Proteína reguladora do mdrl

## RESUMO

### Introdução

Vários são os fatores de risco que podem atuar como promotores no desenvolvimento do câncer de mama. A análise destes fatores, juntamente com os dados epidemiológicos, clínicos, imuno-histoquímicos e genéticos e suas influências na sobrevida global e na sobrevida livre de doença foram avaliados neste estudo.

### Pacientes e Métodos

Foram estudados 177 pacientes com câncer de mama no Setor de Oncologia da Universidade Federal de Uberlândia, no período de janeiro a dezembro de 2001. Os dados epidemiológicos, os fatores de risco, a avaliação clínica e laboratorial, a resposta ao tratamento e a toxicidade, o polimorfismo do gene da multi-resistência às drogas e os receptores hormonais foram avaliados estatisticamente, estabelecendo o nível de significância em 0,05, empregando-se, basicamente, os testes t de Student, Qui-quadrado e Log Rank.

### Resultados

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes de sobrevida nas avaliações que envolveram análises de: raça, idade da menarca, período menstrual, história obstétrica, uso de reposição hormonal, história familiar, índice de massa corpórea, uso de bebidas alcoólicas e cigarros, localização do tumor, polimorfismo do gene MDR 1, positividade para C-erb-B2, índice de positividade para Ki-67 e grau de toxicidade. Houve diferença estatisticamente significativa de sobrevida conforme o número de linfonodos dissecados e comprometidos pela neoplasia, idade ao diagnóstico, tempo de sintomatologia, tipo de cirurgia realizada, estadiamento patológico, esquema de quimioterapia ou hormonioterapia utilizado, positividade para receptor estrogênico e de progesterona e expressão do p53.

### Conclusões

Os diversos fatores de risco e promotores do câncer de mama não mostraram interferências na sobrevida dos pacientes estudados. No entanto, na análise de sobrevivência, foi demonstrado que inúmeras outras variáveis podem melhorar ou piorar a sobrevida global e a sobrevida livre de doença, influenciando na indicação do tratamento.

**Palavras-chave:** câncer de mama, fatores de risco, fatores epidemiológicos, imuno-histoquímica, genética.

## SUMMARY

### Introduction

There are many or severe risk factors can act as promoters of the development of breast cancer. The analyses of such factors, along with epidemiologic, clinical, immunohistochemical and genetic data and their influences on global survival and disease-free survival have been assessed in the present study.

### Patients and methods

One hundred-seventy-seven patients with breast cancer from the Oncology Center at the Federal University of Uberlândia were studied from January to December 2001. Epidemiologic data, risk factors, clinical and laboratory assessment, response to treatment and toxicity, polymorphism of the drug-multiresistance gene and hormone receptors were statistically assessed, with a 0.05 level of significance, basically using Student's *t* test, chi-square and Log Rank test.

### Results

There were no significant differences in terms of survival in the assessments concerning race, age at menarche, menses period, obstetric history, history of hormone replacement therapy, familial history, body mass index, tobacco and alcohol consumption, tumor localization, gene MDR-1 polymorphism, C-erbB-2 positivity, Ki-67 positivity index and degrees of toxicity. There was a significant difference of survival related to number of lymph nodes dissected and involved by neoplasm, age at diagnosis, duration of symptoms, type of surgery performed, pathological staging, chemotherapy or endocrine therapy regimen, estrogen receptors, progesterone receptors, and p53 expression.

### Conclusions

The various risk factors and breast cancer promoters did not interfere with survival among the patients in the study. However, the survival analysis showed that many other variables may improve or worsen global survival and disease-free survival, thus influencing the indication to treatment.

**Keywords:** breast cancer, risk factors, epidemiologic factors, immunohistochemical, genetic.

# **I - INTRODUÇÃO**

Os avanços no estudo sobre o câncer acompanharam a evolução da medicina. No século XVIII, já se recomendava a mastectomia para os tumores de mama, mas os experimentos com drogas antineoplásicas somente iniciaram após a II Guerra Mundial com a descoberta do gás mostarda; apresentando, assim, remissão clínica tão significativa em camundongos com linfoma que motivou o experimento em humanos (PORTER, 1996). A partir daí, abriu-se imenso campo de estudo e atualmente a pesquisa e a tecnologia permitem novas descobertas e intenso manuseio molecular; visualizando, além do universo microscópico, as alterações oncogênicas, permitindo o tratamento com anticorpos monoclonais humanizados (BELL, 2001) e até com drogas indutoras de apoptose (DRUKER e LYDON, 2000).

Mesmo com tantos avanços, sabe-se que o câncer de mama é uma doença multifatorial e sua cura definitiva ainda não foi alcançada. Propiciando maior conhecimento sobre esta doença, é fundamental avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos, não somente para a prevenção, mas também para o diagnóstico precoce sempre associado, se possível, à pesquisa laboratorial que proporciona novas descobertas, aumentando a chance de cura.

## **1. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER**

### **1.1) No Brasil**

A estimativa do Ministério da Saúde (MS) e do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o ano de 2002 é que tenham ocorrido 337.535 casos novos de câncer no Brasil, comprometendo 171.640 mulheres e 165.895 homens. As maiores taxas de incidência entre os homens são devidas aos cânceres de pele (36,57/100.000), próstata (29,76/100.000), pulmão (17,45/100.000) e estômago (16,14/100.000). Entre as mulheres, as maiores taxas de



incidência são devidas aos cânceres de mama (40,66/100.000), pele (34,56/100.000), colo uterino (19,82/100.000) e colorretal (11,04/100.000) (BRASIL, 2002).

Foram estimados 122.600 óbitos no ano de 2002 (66.060 homens e 56.540 mulheres). No sexo masculino, permanece o câncer de pulmão como primeira causa de óbito, seguido dos cânceres de próstata, estômago, esôfago e colorretal. Entre as mulheres, estima-se que o câncer de mama seja a primeira causa de óbito por neoplasia, seguido dos de pulmão, colorretal, colo uterino e estômago (BRASIL, 2002).

Entre os anos de 1979 e 1999, houve um aumento da taxa de mortalidade por câncer de mama, passando de 5,77/100.000 para 9,75/100.000, representando uma variação percentual relativa de 69%, acompanhando uma tendência mundial (BRASIL, 2002).

Em Minas Gerais, segundo dados do MS e do INCA, a estimativa é que tenham ocorrido 46.280 casos novos da doença, sendo 24.050 nas mulheres e 22.230 nos homens. Naquelas, os tumores mais freqüentes são o câncer de pele com 4.820 casos, seguido do de mama (4.380), colo uterino (1.830), colorretal (1.150), estômago (960) e pulmão (810). No sexo masculino, os mais freqüentes são o de pele (5.320 casos), próstata (3.630), estômago (1.840), pulmão (1.590) e colorretal (870). A estimativa no ano de 2002 para a mortalidade foi de 14.520 óbitos, com 7.720 em homens e 6.800 em mulheres. Nos homens, a principal causa de óbito por neoplasia é ocasionada pelo câncer de pulmão (25,12/100.000), seguido pelo de próstata (23,68/100.000), estômago (19,42/100.000) e colorretal (7,82/100.000). Nas mulheres, a principal causa de óbito é pelo câncer de mama (25,10/100.000), seguido pelo de pulmão (11,22/100.000), colorretal (10,81/100.000) e estômago (10,79/100.000) (BRASIL, 2002).

Os dados do Registro Hospitalar de Câncer do Setor de Oncologia (SEONC) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), conforme orientação do MS/INCA, tendo como base o ano de 2000 (a serem publicados), analisando apenas os casos de diagnóstico inicial, mostram que a neoplasia mais freqüente foi o câncer de mama, seguido dos cânceres de pele, colo de útero, colorretal, próstata e pulmão. Esta é a primeira vez que tais dados são tabulados e divulgados oficialmente, não havendo levantamentos anteriores. Os dados de 2001 e 2002 ainda não foram concluídos.

Os dados do SEONC não permitem inferir sobre a prevalência dos tumores na região, pois foram registrados apenas os casos novos do SEONC e os diagnósticos de cânceres feitos pelo Laboratório de Anatomia Patológica do HC (Hospital de Clínicas) da UFU. Há na região

hospitais e clínicas particulares e públicas de várias especialidades que não referendam o paciente com câncer para o SEONC-HC-UFU, fato percebido mais facilmente no câncer de pele, cuja biópsia e tratamento são feitos pelo dermatologista.

## 1.2) No mundo

O câncer é a segunda causa de óbito nos países desenvolvidos. Devido à drástica redução na mortalidade infantil associada a um aumento de 56% na expectativa de vida (GUYER *et al.*, 2000), houve uma melhora na longevidade, permitindo o aumento das doenças crônicas e degenerativas como o câncer, ressaltando que o fator determinante na sua incidência é o aumento demográfico provocado pelo envelhecimento e pelo aumento populacional (EDWARDS *et al.*, 2002).

Permanecendo a atual tendência, estima-se que em 2020 70% das neoplasias ocorram em pessoas acima de 65 anos. Diferente da mortalidade pelas doenças cardiovasculares que declinam com a idade, a mortalidade pelo câncer cresce na população mais idosa. A incidência de muitos cânceres aumenta até aos 85 anos, continua elevada até os 95 anos, declinando, juntamente com a mortalidade por neoplasia, após esta idade (BALDUCCI e EXTERMANN, 2000).

Dados estatísticos mundiais sobre o câncer referentes ao ano de 2000 mostraram 10 milhões de casos novos, seis milhões de mortes e 22 milhões de pessoas vivendo com esta patologia. Dentre os casos novos, o câncer mais comum foi o de pulmão (1,2 milhões), seguido pelo de mama (1,05 milhões) e colorretal (945 mil). Com o crescimento e o envelhecimento da população global, estima-se em 2020 15 milhões de casos novos e 10 milhões de mortes por câncer (PARKIN, 2001).

A mais alta prevalência de câncer ocorre nos Estados Unidos (EUA), com 1,5% da população afetada (3,2 milhões de pessoas). Europa Oriental, Austrália e Nova Zelândia mostram percentuais que variam de 1,1% a 1,2%, seguindo-se o Japão com 1,0%, a Europa Ocidental com 0,7% e a América Latina e o Caribe com 0,4% da população acometida (PISANI, BRAY e PARKIN, 2002).

É importante ressaltar que a globalização aumentou a migração populacional e as futuras gerações destes migrantes se comportam, do ponto de vista de prevalência do câncer, como a

população do país adotado. Historicamente, a incidência do câncer de mama é de quatro a sete vezes mais freqüente nos EUA do que na população oriental. Mas quando mulheres chinesas ou japonesas migram para os EUA, as suas futuras gerações aproximam-se das brancas americanas na incidência do câncer de mama (ZIEGLER *et al.*, 1993).

### 1.2a) Dados epidemiológicos do câncer de mama

A incidência de câncer nos países industrializados é maior, incluindo o de mama. Comparou-se a quantidade de progesterona na saliva de mulheres dos países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Um aumento na concentração de até 70% coincidiu com um aumento de mais de oito vezes no risco de desenvolver a doença nos países mais industrializados. Também foi relacionado o estado nutricional desta população em comparação com os níveis de hormônio e o câncer de mama. O valor da ingestão calórica estabelecido pela *Food and Agriculture Organization* (FAO) expresso em megajoules por dia, foi de 7,6 no Congo; 9,2 na Bolívia; 9,6 no Nepal; 14,0 na Polônia e 15,3 nos EUA. Houve uma relação significativamente positiva entre os valores de ingestão calórica diária e a concentração de progesterona ovariana, levantando a hipótese de que a restrição alimentar pode levar à supressão da função ovariana, reduzindo os níveis hormonais e, por consequência, a redução da incidência do câncer de mama (JASIENSKA e THUNE, 2001).

Dados epidemiológicos nos EUA, tabulados pelo *National Cancer Institute's: Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) mostram que, entre os anos de 1975 e 1977, o risco da mulher em desenvolver câncer de mama durante sua vida era de 1/10. Entre 1987 e 1988, este risco aumentou para 1/8 (RIES *et al.*, 1997). Esta alteração pode ser devido à detecção mais precoce, ocasionada pelo aumento do uso da mamografia e pela redução da mortalidade por outras causas. Detectou-se, portanto, o aumento no risco em desenvolver o câncer de mama nestes dois espaços de tempo, mas o risco de morrer por esta neoplasia reduziu de 1/28 para 1/30 neste mesmo período (FEUER *et al.*, 1993).

Há, no entanto, diferenças raciais nestes dados. Uma metanálise que avaliou o comportamento de mulheres americanas – negras (10.001) e brancas (42.473) – com câncer de mama revela que a etnia negra é um fator independente de piores resultados, com diferenças na biologia tumoral e nos resultados terapêuticos dos diferentes grupos étnicos, sociais e econômicos. (NEWMAN *et al.*, 2002).

## **2. FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA**

### **2.1) Idade**

Depois do sexo, a idade é o mais importante fator de risco para o câncer de mama (FALKENBERRY e LEGARE, 2002). À medida que a mulher envelhece, aumenta sua chance de contrair a doença. Entre 30 e 40 anos, o risco é de 1/252; entre 40 e 50 anos, é de 1/68; entre 50 e 60 anos, é de 1/35; entre 60 e 70 anos, é de 1/27 e acima de 70 anos, é de 1/8 (NCI, *National Cancer Institute*, 2002). Mulheres com mais de 55 anos tendem a apresentar uma biologia tumoral mais favorável, com uma sobrevida similar apesar dos diferentes estadiamentos (DIAB, ELLEDGE e CLARK, 2000). O aumento da idade é um dos principais fatores de risco, mas quando ocorre em pacientes com menos de 35 anos, o prognóstico é mais desfavorável (MUSS, 2001).

### **2.2) Genética**

#### **2.2a) Histórico familiar do câncer de mama**

Quando se faz avaliação da história familiar de uma paciente, é importante tentar estender a coleta de dados às últimas três gerações, no mínimo, sendo considerados parentes de primeiro grau a mãe, a filha e a irmã. Nas pacientes com história familiar positiva para câncer de mama, a neoplasia é mais frequentemente bilateral, sendo diagnosticada, em média, cinco anos mais cedo (ANDERSON, 1977).

Quando a doença é materna e bilateral, a filha tem  $25 \pm 7,2\%$  de chances de risco em desenvolver câncer de mama durante sua vida. Quando o câncer for bilateral, acometendo uma irmã, o risco de outra irmã é de  $28 \pm 11,0\%$ . Caso a doença seja unilateral materna, a filha terá  $18 \pm 3,3\%$  de risco. Se acometer unilateralmente uma irmã, o risco da outra é de  $14 \pm 2,6\%$ . Se houver parente de segundo grau com neoplasia de mama, o risco familiar da pessoa do sexo feminino desenvolver a doença é de  $4 \pm 1,8\%$  (ANDERSON e BADZIOCH, 1985). Também um aumento na incidência de lesões benignas, particularmente a hiperplasia

atípica, é observado em mulheres com história familiar de câncer de mama (WEBB *et al.*, 2002). As alterações histopatológicas podem diferir caso o tumor seja esporádico ou familiar. Houve uma tendência de multicentricidade no grupo de câncer familiar na pré-menopausa, além de maior número de lesões pré-malignas proliferativas (FUKUTOMI *et al.*, 2001).

Nestas famílias com história de neoplasia, as chances são maiores de desenvolver outros tipos de tumores, como o de ovário. Caso a mãe seja portadora de câncer ovariano, o risco da filha é 1,79 maior para o de mama e 2,38 para desenvolver o ovariano. Há uma nítida piora nestes riscos se o diagnóstico da mãe for de câncer de mama e ovário ou o seu diagnóstico for feito em idade mais precoce (ANDERSON *et al.*, 2000).

Durante 27 anos foram observadas as causas de morte entre parentes – de ambos os sexos – de primeiro grau de 3.295 mulheres com câncer de mama, registrando-se 5.421 mortes, sendo 1.527 por neoplasia. A mortalidade por câncer de mama entre parentes de primeiro grau foi significativa, com 248 óbitos. Também ocorreram 58 óbitos por câncer de ovário, 29 de endométrio, 17 de laringe e 70 por neoplasia não especificada (PETO *et al.*, 1996).

### **2.2b) Fatores genéticos do câncer de mama**

Há fatores genéticos contribuindo para aumentar o risco de desenvolver o câncer de mama, percebido através da elevação da incidência em mulheres com história familiar positiva, compatíveis com uma herança autossômica dominante. Estas mutações ocorrem de 5% a 10% de todos os casos de neoplasia mamária. A transmissão da predisposição é de geração para geração (transmissão vertical), com aproximadamente 50% dos indivíduos suscetíveis que herdaram a alteração genética. Esta herança pode ser através da família materna ou paterna. O risco é manifestado primariamente em mulheres; os homens com esta herança podem desenvolver raramente a doença ou transmitir a alteração genética para seus filhos ou filhas (CancerNET, 2002).

Pessoas com predisposição autossômica dominante manifestarão tipicamente a neoplasia em idade mais precoce, além de apresentar dois ou mais cânceres, podendo ser bilateral, no caso da mama, ou tumores primários em locais diferentes (mamário e ovariano, por exemplo). As síndromes de herança autossômica dominante para o câncer de mama mais freqüentemente

ocorrem nas mutações dos genes BRCA1 e BRCA2, síndrome do câncer de mama e ovário hereditários, e do gene TP53, síndrome Li-Fraumeni (CULVER *et al.*, 2002).

O câncer de mama resulta de mutações genéticas que podem estar presentes nas células germinativas dos indivíduos afetados ou mutações que são adquiridas pelas células mamárias. Normalmente, de 20% a 30% de todas as mulheres têm no mínimo um parente com a doença, mas correntemente apenas de 5% a 10% dos casos são causados por herança de mutações germinativas com alta penetrância e suscetibilidade genética como os BRCA1 e BRCA2 (OLOPADE e FACKENTHAL, 2000).

O BRCA1 seria responsável por 45% das neoplasias de mama em famílias com múltiplos casos e por até 90% quando associado aos cânceres de mama e ovário. O BRCA2 estaria associado com 35% dos cânceres de mama familiares, além dos de pâncreas, próstata, ovário e mama masculina. Ambos estão na classe de genes supressores de tumor, ou seja, aqueles genes cuja perda da função pode resultar no crescimento tumoral, podendo ser expressos em vários tecidos e células. Também possuem capacidade de induzir a transcrição. Um dos alvos da ativação da transcrição do BRCA1 parece ser o gene p21, inibidor da ciclina quinase dependente, que é um potente supressor do crescimento na fase G1/S do ciclo celular. A proteína do BRCA2 interfere na atividade da acetiltransferase que tem função no reparo do DNA e/ou na transcrição do RNA. A superexpressão da proteína do BRCA1 pode levar a um aumento da supressão do gene TP53. Há evidências patológicas e citogenéticas que sugerem uma importante diferença biológica entre as neoplasias induzidas pelo BRCA1, BRCA2 e as esporádicas (CancerNET, 2002).

Foram analisados 4.730 casos de câncer de mama e 4.688 controles sem neoplasia, sendo calculada a probabilidade em ser portador dos genes BRCA1 e BRCA2 para cada mulher. Os não portadores desta mutação têm o risco de 9% de contraírem câncer de mama; já os portadores, 63% (CLAUS *et al.*, 1998). Há evidências de que o risco estimado de neoplasia familiar de mama aumenta se combinado com outros fatores de risco como alta massa corpórea, baixa paridade ou idade mais avançada na primeira gravidez (SELLERS *et al.*, 1992).

Em estudos experimentais em camundongos, há forte evidência da necessidade de múltiplas mutações para a iniciação e progressão dos tumores malignos de mama. Inicialmente, oito mutações tinham sido identificadas: amplificação do c-MYC, C-erbB-2 e int-2, além da perda

da heterozigidade (LOH) em cinco cromossomos (1q, 3p, 11p, 13q e 17p). As ampliações têm uma associação significativa com o alto risco para recidiva e piora na sobrevida (CALLAHAN e CAMPBELL, 1989).

No entanto, os resultados atuais das alterações genéticas do câncer de mama necessitam de estudos maiores e com melhor controle para definir o potencial de marcadores genéticos. Contrário a várias expectativas foram encontradas com maior significância estatística mais alterações genéticas em câncer de mama com linfonodos negativos que com linfonodos positivos (O'CONNELL *et al.*, 1999).

Parece que a LOH da região 1,6-Mb do cromossomo 14q 31,2 é muito mais alta no grupo de câncer de mama com linfonodos axilares negativos do que no grupo com linfonodos positivos. Foi possível mapear nesta região um gene denominado MTA1 (metastasis-associated 1), identificado com gene promotor de metástases (MARTIN *et al.*, 2001), agregando novos conhecimentos e mudando conceitos.

Há um grupo de pacientes com câncer de mama com axila negativa que teoricamente apresentariam melhor evolução mas que possuem altas taxas de recidivas. Neste grupo de pior prognóstico, a amplificação do c-MYC ocorreu em 24% dos casos estudados (16/65), do erbB-2 em 31% (25/81) e do int-2 em 14% (10/70). Uma análise multivariada indica que a amplificação do c-MYC é um fator de prognóstico independente e mais forte que o receptor de estrogênio e do tamanho tumoral nas pacientes com axila negativa (ROUX-DOSSETO *et al.*, 1992). Na avaliação de uma metanálise com 29 estudos, a amplificação do c-MYC mostrou uma significativa, porém fraca associação com grau tumoral, metástase linfonodal, receptores de progesterona negativo e *status* pós-menopausal, além de uma importante associação com o risco de recidiva (DEMING *et al.*, 2000).

Outras alterações genéticas relatadas foram: a relação dos fenótipos p21 e p53 pode estar associada à resposta ao tratamento quimioterápico adjuvante (DOMAGALA *et al.*, 2001); a expressão da mutação Rac1 em pacientes com tumor agressivo de mama (SCHNELZER *et al.*, 2000); as mudanças no gene do retinoblastoma (RB1), levando à perda da expressão de ambos os alelos deste gene nas neoplasias mamárias (VARLEY *et al.*, 1989); as mutações somáticas do TP53, estando relacionadas com pior prognóstico (SIMÃO *et al.*, 2002) e a molécula de E-cadherin que interage com a adesão celular, sendo que a perda desta função ocorre durante o desenvolvimento de muitos tumores epiteliais, podendo também indicar o

grau de invasão celular e a presença de metástases (CHRISTOFORI e SEMB, 1999), havendo sugestão de que a E-cadherin pode ser um dos fatores genéticos mais precoces na carcinogênese do câncer lobular de mama, atuando como agente tumor supressor, inclusive no papel da invasão tumoral (VOS *et al.*, 1997).

Sobre o câncer de mama bilateral, há poucos estudos genéticos comparativos. Foram tipados alelos de 28 casos de cânceres bilaterais em 14 braços de cromossomos, mostrando indubitavelmente uma clonização distinta em 23 casos. Em quatro, a genotipagem não excluiu a hipótese de metástase para a mama contralateral. Portanto, na grande maioria dos casos de tumores bilaterais, há uma origem clonal independente (IMYANITOV *et al.*, 2002).

### **2.3) Fatores obstétricos e reprodutivos**

#### **2.3a) Menarca e menopausa**

Avaliando 492 mulheres orientais vivendo nos EUA com câncer de mama e 768 controles, foi observada uma redução de 4% no risco de desenvolver a neoplasia para cada ano de atraso na menarca, embora esta redução não tenha sido estatisticamente significativa. Independente da idade da menarca, o risco foi mais baixo entre mulheres com ciclos menstruais com mais de 29 dias. Multíparas mostraram um menor risco que nulíparas. Há várias diferenças nos fatores menstruais e reprodutivos entre as mulheres americanas asiáticas e as americanas brancas. As asiáticas nascidas na América apresentaram uma idade mediana de 12,12 anos para a menarca, semelhante à idade encontrada em americanas brancas, mas 1,4 anos mais cedo que as asiáticas que migraram para os EUA. Os fatores reprodutivos e menstruais de asiáticas americanas são consistentes com sua história de câncer de mama, no mínimo tão alto quanto das americanas brancas, porém os efeitos da menstruação e reprodução são pequenos e as razões de chance para as migrantes proporcionam variáveis com leves ajustes. Os resultados sugerem que os baixos níveis de câncer de mama entre as asiáticas podem ser resultado de outros fatores ambientais e de estilo de vida diferentes (WU *et al.*, 1996).

Na avaliação de 10.591 mulheres holandesas que participaram de um projeto de prevenção do câncer de mama, com idade entre 49 e 66 anos e com mediana de seguimento de 19 anos, constatou-se que a sua incidência diminuiu com a precocidade da menopausa. Mulheres com



menopausa antes dos 44 anos têm um risco 34% menor que mulheres menopausadas após os 54 anos. A redução na incidência foi de 2,6% por ano pelo seu adiantamento (MONNINKHOF, VAN DER SCHOUW e PEETERS, 1999).

### 2.3b) Idade ao primeiro filho e número de gestações

Um estudo de coorte em que foram avaliadas 1.003 mulheres com câncer de mama, com um grupo controle de 113.263, de 1971 a 1981, mostrou um aumento de risco nas que tiveram o primeiro filho após os 35 anos se comparado com as nulíparas, com um significativo declínio no risco, conforme o aumento da paridade (LEON, 1989).

Em geral, a cada cinco anos de aumento na idade para o primeiro parto, está associado um aumento no risco de 1,07 (IC 95%: 1,01-1,13) para o desenvolvimento do câncer de mama, conforme dados de 9.891 mulheres com esta neoplasia nos Estados Unidos (CHIE *et al.*, 2000).

Outro trabalho mostra um efeito diferente: foram avaliadas 12.666 pacientes com câncer de mama nascidas entre 1925 e 1960 e comparadas com um grupo controle de 62.121 mulheres. O risco de desenvolver câncer de mama foi maior nas mulheres que tiveram somente uma gravidez em comparação com as nulíparas até um período de 15 anos após o primeiro nascimento. Depois do 15º ano, houve uma redução do risco. Este aumento foi mais acentuado em mulheres que tiveram sua primeira gravidez após os 35 anos, sendo a razão de chance ao quinto ano após o parto de 1,26 (IC 95%: 1,10-1,44) (LAMBE *et al.*, 1994).

Com relação à gemiparidade, há um estudo que mostra uma redução de 29% no risco entre mulheres que tiveram gêmeos se comparado àquelas que nunca os tiveram (razão de chance de 0,71, com IC 95%: 0,55-0,91) (MURPHY *et al.*, 1997).

### 2.3c) Aborto

A indução do aborto e a subsequente incidência do câncer de mama entre múltíparas é um assunto discutível. Um trabalho com 463 abortos induzidos tendo 2.201 controles não encontrou associação, com risco relativo de 0,9 (IC 95%: 0,7-1,2), sugerindo que a indução do

aborto, se seguido posteriormente por gravidez e nascimento, não aumenta o risco (TANG, WEISS e MALONE, 2000).

Na China, este procedimento é uma forma de planejamento familiar bem aceito, tendo facilitado outro estudo com 1.459 mulheres com câncer de mama e 1.556 controles randomizados na população de Shanghai. Não houve nenhuma relação entre o aborto e o câncer de mama, e mesmo as mulheres que tiveram mais de três abortos não tiveram aumento do risco na pré ou na pós-menopausa (SANDERSON *et al.*, 2001).

Um estudo cooperativo internacional realizado em sete países incluiu 3.958 casos de câncer de mama e 11.538 casos de abortos hospitalares como controle. Para nulíparas com história de aborto anterior, o risco foi de 0,86 (IC 95%: 0,68-1,08); para múltíparas sem história de aborto, o risco foi de 0,63 (IC 95%: 0,57-0,69); para múltíparas com aborto antes do primeiro nascimento, o risco foi de 0,82 (IC 95%: 0,69-0,97) e para múltíparas com aborto somente após o primeiro filho, o risco foi de 0,70 (IC 95%: 0,63-0,79). Quando a análise se restringe para múltíparas com aborto, há uma elevação no risco de 29% e um aumento de 11% se o procedimento for somente após o primeiro nascimento, comparado com mulheres sem nenhuma história de aborto, sendo a associação mais forte entre as mais jovens. No entanto, estes dados não são significativos (MICHELS *et al.*, 1995). Outro estudo com 3.315 mulheres mostrou um risco de 3,5 vezes em desenvolver o câncer de mama naquelas que tiveram aborto espontâneo seguido de gravidez a termo (HADJIMICHAEL, BOYLE e MEIGS, 1986).

### 2.3d) Amamentação

Dados coletados entre 1957 e 1965 entre 453 mulheres brancas portadoras de câncer de mama com 1.365 controles mostraram uma associação inversa entre o período de amamentação e a neoplasia. Quanto maior o tempo de amamentação, menor a chance de desenvolver o câncer. Este efeito protetor é visto na pré-menopausa, mas não se mantém na pós-menopausa (BYERS *et al.*, 1985).

Outro trabalho analisando 751 mulheres brancas e negras, tendo como controle 742 múltíparas, evidenciou uma proteção de 0,8 (IC 95%: 0,5-1,1) para o grupo que amamentou em comparação ao grupo que nunca o fez, entre a idade de 20 e 49 anos. No grupo de 50 a 74 anos, o fator de proteção foi de 0,7 para as mulheres que amamentaram (IC 95%: 0,5-0,9). A

relação de proteção também foi observada nas três categorias de duração da amamentação (de 1 a 3, de 4 a 12 e mais de 13 meses de amamentação). Os achados mostram que qualquer lactação, independente do período, é melhor que nenhuma, fato associado a uma leve redução entre mulheres jovens e idosas (FURBERG *et al.*, 1999).

Um estudo italiano com 2.167 mulheres multíparas com câncer de mama, tendo como controle 2.208 também multíparas excluiu qualquer proteção da lactação no risco desta neoplasia (NEGRI *et al.*, 1996).

#### **2.4) Reposição hormonal e anticoncepcional**

Há grandes discordâncias entre os benefícios e malefícios da reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa. Um estudo com 422.773 mulheres nesta situação, tendo um seguimento de nove anos, observou 1.469 óbitos por câncer de mama, sendo que o uso de reposição hormonal foi associado com significativa redução de 16% de seu risco. Principalmente nas mulheres com menos de 40 anos, houve uma moderada tendência à redução entre as que iniciaram a reposição mais precocemente. Nenhum aumento de risco foi observado conforme o uso de estrógeno, o seu início ou sua duração (WILLIS *et al.*, 1996).

Outros trabalhos reforçam que o uso por curto período de tempo, geralmente menor que cinco anos, parece seguro, enquanto que períodos mais longos podem estar associados a um pequeno mas significativo aumento do risco (EWERTZ, 1996). Também nenhuma das cinco metanálises demonstrou um aumento significativo no risco comparando usuárias da reposição e não usuárias. O pequeno e não significativo aumento do risco deve ser balanceado pelos benefícios esperados com a reposição hormonal, como a melhoria na qualidade de vida, no metabolismo ósseo e no funcionamento cardiovascular em mulheres saudáveis na pós-menopausa (ROY, SAWKA e PRITCHARD, 1996).

No entanto, embora possa aumentar o risco, a terapia de reposição hormonal pode reduzir as taxas de mortalidade pelo câncer de mama. Pode haver viés nesta observação; mas, a constatação é que as mulheres que fazem a reposição hormonal são mais saudáveis, mantêm

melhores hábitos alimentares, são mais compreensivas e aderentes à necessidade de algum tratamento futuro (NANDA, BASTIAN e SCHULZ, 2002).

Atualmente, há maior evidência epidemiológica suportando um modesto aumento no risco de câncer de mama entre mulheres na pós-menopausa usando estrógenos, estando relacionado com o maior tempo de uso. O acréscimo de derivados da progesterona à reposição é menos conhecido. Para estudar o efeito somatório dos progestágenos foi realizado um estudo com 5.298 mulheres na pós-menopausa, idade entre 50 e 79 anos, portadoras de câncer de mama e 5.571 controles. O risco relativo aumentou em média 2% ao ano, conforme o prolongamento do uso só de estrogênios e para 4% se o era combinado com progestágenos. Em uso combinado, o risco foi o mesmo para o regime seqüencial ou contínuo. O uso só de progestágenos mostrou duplicação do risco em comparação com o não uso de nenhuma reposição (NEWCOMB *et al.*, 2002).

## 2.5) Atividade física

Foram avaliadas 9.539 mulheres entre a idade de 42 e 70 anos, respondendo ao questionário sobre suas atividades físicas entre 25 e 50 anos, sendo detectados 506 cânceres de mama. Mulheres que relataram atividade física regular tiveram redução de 40% no risco, comparadas com as que não a tiveram ( $p= 0,07$ ). Esta prática nos anos reprodutivos parece estar inversamente associada ao risco de neoplasia de mama na pós-menopausa entre mulheres que não tiveram sobrepeso depois dos 50 anos (MORADI *et al.*, 2002).

Como a atividade física pode afetar a concentração hormonal, foi realizado um estudo para avaliar o risco do câncer de mama em relação a esta atividade em 25.624 mulheres de 20 a 54 anos de idade. Após 13,7 anos de observação, foram detectados 351 casos de câncer de mama invasivo. Na análise estratificada, o risco foi menor em mulheres magras (índice de massa corpórea menor que 22,8) que se exercitavam no mínimo quatro horas por semana. Houve também redução no risco quando associado com atividade física freqüente no trabalho, sendo mais pronunciado entre as mulheres na pré que na pós-menopausa (THUNE *et al.*, 1997).

A atividade física e a escolha de uma alimentação saudável é uma orientação da *American Cancer Society* e da *American Heart Association* não só para reduzir doenças coronarianas mas também para reduzir o risco de desenvolver o câncer (BYERS *et al.*, 2002). Dois

trabalhos não encontraram a relação entre atividade física e a redução do câncer de mama (ROCKHILL *et al.*, 1998; MOORE *et al.*, 2000). O primeiro tem apenas 372 casos em avaliação e o segundo avaliou apenas a atividade física mais tardiamente, mostrando pequena evidência na associação entre esta prática e o câncer de mama.

## 2.6) Peso corporal

A definição de sobrepeso é estabelecida pelo Índice de Massa Corpórea (IMC), sendo o resultado do peso em Kg dividido pela altura em metros quadrados. Valores iguais ou maiores que 27,8 para homens e 27,3 para mulheres são considerados sobrepeso ou obesidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs que IMC maior que 25 já seja definido como obesidade. Há uma sugestão de relacionamento entre a obesidade e o câncer em vários locais do organismo, incluindo câncer de mama, cólon, endométrio, próstata, esôfago, fígado, pâncreas, vesícula biliar e colo uterino. Metanálise revisando a literatura na União Européia mostrou que 5% de todos os tipos de câncer são estimados pelo excesso de peso, com maiores percentagens de risco encontradas no câncer de endométrio (39%), rim (25%) e vesícula biliar (25%), além de relacionar a obesidade com 21.500 casos de câncer de cólon, com 14.000 no endométrio e 12.800 no câncer de mama na pós-menopausa (WHITMAN, 2002).

O efeito protetor da menopausa precoce foi mais forte para mulheres com baixo IMC. Com índice abaixo de 27Kg/m<sup>2</sup> houve uma redução de 44%. Com índice acima de 27Kg/m<sup>2</sup> a redução foi de 24%, não sendo significativa esta diferença (MONNINKHOF, VAN DER SCHOUW e PEETERS, 1999).

Outro trabalho observou 54.896 mulheres com idade de 31 a 89 anos, por um período de sete anos, sendo diagnosticado 226 na pré-menopausa e 1.198 na pós-menopausa com câncer de mama. Dentre as mulheres na pós-menopausa, o risco aumentou conforme o aumento do peso ( $p < 0,05$ ). Esta associação foi modificada pela idade do diagnóstico com risco relativo de 1,1, 1,2 e 1,8 respectivamente para as idades: menor que 60 anos, entre 60 e 64 anos e maior ou igual a 65 anos. O maior risco foi entre pacientes mais idosas e mais obesas na pós-menopausa, mas não confirmada na pré-menopausa. Estes achados sugerem que a inconstância da literatura na relação de obesidade e câncer de mama em parte difere pela não observação da distribuição da idade. A prevenção da obesidade durante a vida adulta, particularmente antes da menopausa pode ajudar a reduzir o câncer de mama entre mulheres

mais idosas (YONG *et al.*, 1996). Vários outros artigos mostram a associação do aumento do peso com câncer de mama na pós-menopausa (HUANG *et al.*, 1997; TRENTAM-DIETZ *et al.*, 2000).

O aumento da incidência da obesidade parece estar relacionado com uma queda progressiva do hormônio sexual ligado à globulina (SHBG) e aumento nos níveis de testosterona. Pacientes com câncer de mama na pré-menopausa têm uma significativa redução nos níveis de SHBG em comparação com grupo controle, ajustando idade e peso. Na pós-menopausa não foi detectada esta diferença. A redução do SHBG com o aumento do peso foi marcante em pacientes com câncer de mama, podendo explicar os achados da relação da obesidade com maior risco para esta neoplasia (SCHAPIRA, KUMAR e LYMAN, 1991).

Na avaliação de sobrevida em 1.200 mulheres com câncer de mama após dez anos de *follow-up*, o peso foi o mais forte fator associado com a sobrevida, com significativo aumento do risco do óbito conforme o aumento do peso corpóreo (REEVES *et al.*, 2000).

## 2.7) Hábitos alimentares

Entre 56.837 mulheres canadenses participantes de um programa de prevenção de câncer de mama, foram identificadas 519 com neoplasia mamária. Todas responderam a um questionário sobre os hábitos alimentares, havendo evidência de uma associação positiva entre câncer de mama e ingestão total de 77g de gordura por dia, com risco relativo de 1,35 (IC 95%: 1,00-1,82), segundo HOWE *et al.*, em 1991 ( $p=0,052$ ).

Apontando a não-relação, há uma metanálise com 337.819 mulheres com 4.980 casos de câncer de mama que não encontrou evidência de uma associação positiva entre a dieta total de gordura e o seu risco. Não houve redução de risco entre mulheres cuja energia de lipídeos foi menos que 20% do total de energia ingerida. No estilo de vida ocidental, a redução na ingestão de gordura na idade adulta é indiferente para reduzir substancialmente o risco do câncer de mama (HUNTER *et al.*, 1996).

Outro estudo populacional com 65.879 mulheres, com *follow-up* mediano de 3,4 anos, detectou 838 casos de câncer de mama. A média de ingestão calórica foi de 2.073Kcal, com 37% das calorias originadas da gordura de produtos derivados do leite e óleos vegetais. Foram encontradas pequenas associações entre a ingestão de gorduras e o tumor. Comparando a alta

ingestão de gorduras com a baixa, as mulheres com o mais alto índice tiveram o risco 37% maior, porém sem significância estatística (THIÉBAUT e CLAVEL-CHAPELON, 2001).

São muitas as variáveis a que um estudo de relação entre dieta e câncer está sujeito, havendo muitas possibilidades de viés. Um estudo com 7.377 casos de câncer invasivo de mama, ocorrendo entre 351.825 mulheres durante um período de observação de 15 anos, cuja dieta foi monitorizada avaliando o total de alimentos (carne vermelha, líquidos e sólidos ingeridos) não mostraram associação significativa entre o total de frutas ingeridas e a redução da doença (SMITH-WARNER *et al.*, 2001). Também não houve relação entre a ingestão de carne e o aumento do risco em desenvolvê-la (MISSMER *et al.*, 2002).

A dieta com fibras e gorduras tem efeito nos hormônios sexuais. Quando a dieta é mudada para baixo teor em gordura e alto em fibras, há uma significativa redução na concentração de estronas, testosterona, androstenediona e hormônios sexuais ligados à globulina, mas não significativa ( $p= 0,07$ ) redução na concentração no estradiol (GOLDIN *et al.*, 1994).

## 2.8) Álcool e cigarro

Estudo com 62.573 mulheres com idade entre 55 e 69 anos, após três anos de seguimento foram detectados 422 cânceres de mama. Na análise multivariada para avaliar a sua relação com o uso de álcool, foi medido um risco de 1,31 para as mulheres que bebiam em comparação com as abstêmias (IC 95%: 1,00-1,71). Quando separados em categorias pela ingestão de álcool comparando com as que não bebiam, obtiveram-se os riscos de 1,30, 1,29, 1,28 e 1,72 para mulheres que consumiam até 5g, entre 5g e 14g, entre 15g e 29g e acima de 30g de álcool por dia, respectivamente ( $p= 0,047$ ). Houve uma correlação mais forte entre mulheres com história familiar positiva, com doença benigna anterior de mama, em menopausa precoce e de acordo com a idade do primeiro filho (VAN DEN BRANDT, GOLDBOHM e VAN'T VEER, 1995).

Parece que o aumento dos níveis de estrógeno e andrógeno em mulheres que consomem álcool são importantes mecanismos para explicar o crescimento desta incidência. Outros mecanismos potencializados pelo álcool incluem o aumento da suscetibilidade à carcinogênese, aumento nos defeitos de DNA e maior potencial metastático para as células do câncer de mama (SINGLETARY e GAPSTUR, 2001). Outra análise foi realizada entre

322.647 mulheres canadenses, holandesas, suecas e americanas por um período de 11 anos, sendo detectados 4.335 casos com câncer de mama. Para a ingestão menor que 60g/dia (correspondendo a mais de 99% das mulheres que usavam álcool) o risco aumentou linearmente conforme o aumento do uso do álcool, com significância estatística. Portanto, entre mulheres que consomem álcool, a redução do seu uso é um importante mecanismo para diminuir o risco do câncer (SMITH-WARNER *et al.*, 1998).

A associação entre o uso de cigarros e o risco do câncer de mama não está bem estabelecida. Foi realizado um estudo controlado envolvendo 89.835 mulheres entre 40 e 59 anos e com mais de 40 anos de uso do cigarro. Após 10,6 anos de observação, foram detectados 2.552 cânceres de mama. Foi encontrada uma associação positiva entre o uso de cigarro e o risco em desenvolver a doença principalmente entre mulheres que fumaram por décadas e que começaram o vício muito precocemente. Em relação às mulheres que nunca fumaram, o risco das que fumam por mais de 40 anos e mais de 20 cigarros ao dia é de 1,22 (IC 95%: 0,99-1,59) (TERRY, MILLER e ROHAN, 2002). A associação não foi explicada somente pelo tempo de uso do cigarro, mas também pela concomitância do uso de álcool e uso de contraceptivos orais. A exposição ao cigarro desde a adolescência pode aumentar o risco do câncer de mama (PALMER *et al.*, 1991).

Contradizendo as observações anteriores, há um trabalho que avaliou 6.888 casos com câncer de mama e 9.529 controles, não encontrando relação entre o uso de cigarro, independente do tempo e o aumento do risco em desenvolvê-lo entre as fumantes (BARON *et al.*, 1996).

## **2.9) Radiação**

Pacientes portadoras de linfoma de Hodgkin, quando tratadas com irradiação pela técnica do manto, apresentam associação significativa com o desenvolvimento do câncer de mama (TINGER *et al.*, 1997). Também mulheres que apresentavam mastite aguda pós-parto poderiam ser tratadas com radiação. Analisando 601 casos desta doença que receberam radiação tendo como controle 1.239 mulheres com mastite mas que não receberam este tratamento, o risco relativo para desenvolver o câncer de mama, ajustado pela idade e pelo intervalo da irradiação, foi de 3,2 para a mama irradiada, havendo aumento no risco de 0,4% para cada unidade de radiação (rad) recebida (SHORE *et al.*, 1986).



Pacientes com câncer de mama têm o risco aumentado de duas a cinco vezes em desenvolvê-lo na mama contralateral. Nas pacientes que recebem radioterapia (RT) na mama residual ou plastrão após cirurgia, há uma exposição estimada de radiação para a mama contralateral de 2,51 Grays (Gy). No entanto, a RT não aumentou o risco em desenvolver câncer na outra mama e não houve evidência de variação do risco conforme a dose de radiação, tempo de exposição e idade da paciente na época da exposição (STORM *et al.*, 1992).

Um estudo coorte retrospectivo avaliou 5.466 mulheres com o diagnóstico de escoliose em tratamento, submetidas a aproximadamente 138.000 exames radiológicos, com dose acumulada de radiação de 1,08Gy. A idade média do diagnóstico foi de 10,6 anos, com o *follow-up* de 40,1 anos. Neste período, ocorreram 77 óbitos por câncer de mama, sendo que a mortalidade esperada seria de apenas 45,6 casos, havendo um aumento significativo comparado ao aumento de exposições à radiografia e à dose acumulada de radiação (MORIN DOODY *et al.*, 2000).

Outro estudo sobre os efeitos da radiação está sendo seguido nos sobreviventes da explosão da bomba atômica em Hiroshima e Nagasaki, no Japão, pela *Radiation Effects Research Foundation* (RERF) que tem produzido estimativas quantitativas do risco de câncer após a exposição à radiação ionizante. Em particular para o câncer de mama há uma forte e clara relação do excesso de risco e sua variação com a idade e o tempo após a exposição, sendo que as alterações hormonais, reprodutivas e mutações hereditárias são consideradas os modificadores dos efeitos carcinogênicos (LAND, 1995).

### **2.10) Alterações pré-malignas e outras doenças associadas**

Foram feitas avaliações dos exames anátomo-patológicos em 16.692 biópsias de mulheres com doença benigna da mama, classificados em cinco categorias: hiperplasia atípica, doença proliferativa sem atipia, doença não-proliferativa, fibroadenoma e outras doenças benignas da mama. Posteriormente, foram identificados 485 casos de câncer de mama entre estas pacientes, em 8,3 anos de observação. Mulheres com doença não-proliferativa apresentaram aumento no risco de 1,5; com doença proliferativa sem atipia com aumento no risco de 1,9; e hiperplasia atípica com 3,0 de aumento no risco em comparação com as mulheres sem alterações histológicas. Os piores aumentos de risco ocorreram entre mulheres com menos de 46 anos, com hiperplasia atípica (risco de 5,7, sendo IC 95%: 3,0-10,6). Nenhum aumento de

risco foi percebido entre as mulheres com outras doenças benignas de mama. A história familiar positiva e a presença de calcificações aumentaram significativamente o risco de forma proporcional ao risco da doença pré-maligna. A possibilidade de desenvolver câncer de mama está diretamente relacionada com o grau de atipia epitelial (CARTER *et al.*, 1988).

Um trabalho coordenado pela OMS avaliou o risco de desenvolver câncer de mama entre 1.506 casos de doenças benignas de mama em mulheres de três países com alta incidência (Israel, Alemanha e Austrália) comparados com seis países com baixa incidência (Tailândia, China, Filipinas, México, Chile e Colômbia). Os países com mulheres com baixo risco tiveram uma significativa baixa prevalência de metaplasia apócrina, hiperplasia apócrina e cisto, além de significativa alta prevalência de atipia ductal. Os resultados sugerem que a hiperplasia ductal e a adenose esclerosante tenham funções similares no desenvolvimento do câncer tanto nos países de baixo quanto nos de alto risco. Que os fatores responsáveis pelas diferenças internacionais no câncer de mama possam exercer seus efeitos, influenciando o desenvolvimento inicial destas alterações, havendo um atraso na progressão de carcinoma não-invasivo para invasivo nos países de baixo risco (AAMAN, STALSBERG e THOMAS, 1997).

Na avaliação de 5.659 casos com câncer de mama e 5.928 controles, foi estudada a relação entre esta neoplasia e as outras doenças, principalmente o diabetes. Não houve associação entre o desenvolvimento do câncer de mama e a história de *diabetes mellitus*, endometriose, leiomioma uterino ou litíase biliar. Porém, associações com alterações androgênicas têm conferido aumento no risco. Pacientes com história de acne tiveram aumento de probabilidade 1,4; hirsutismo 1,2 e ovários policísticos, 1,6. Pacientes com *diabetes mellitus* diagnosticados antes dos 35 anos apresentaram risco de 0,52, enquanto que aqueles com o diagnóstico mais tardio apresentaram 1,2 (BARON *et al.*, 2001).

### 2.11) Neoplasias secundárias ou neoplasias primárias múltiplas

Outro trabalho que teve seguimento por dez anos com 2.231 pacientes com câncer de mama, estadiadas como I, II ou III, apresentou 48 (2,2%) neoplasias sincrônicas em mama contralateral e 58 (2,6%) não-sincrônicas. A taxa de incidência do segundo tumor foi de 6,4/1.000 mama/ano, comparado com o risco de 0,70 para o primeiro tumor da mama. A sobrevida, quando calculada a partir do primeiro câncer, foi melhor para o grupo com doença não-sincrônica; mas, quando feita a partir do segundo, foi a mesma para todos os grupos. Também não houve correlação entre a RT recebida no primeiro tumor e o desenvolvimento do segundo (BURNS *et al.*, 1984).

## 3. FATORES DE PROGNÓSTICO PATOLÓGICOS

### 3.1) Histologia

O câncer invasivo de mama supostamente desenvolve-se por um longo período de tempo a partir de alguma lesão proliferativa pré-existente. Como há inúmeras lesões da mama, parece que poucas têm potencial de malignização, como a hiperplasia atípica (ALLRED, MOHSIN e FUQUA, 2001).

As características clínicas e patológicas foram estudadas por Fisher *et al.* (1993), em 1.090 pacientes com câncer de mama com axila negativa e 651 com axila positiva, aos dez anos de sobrevida, através do NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*). Dentre as pacientes com axila negativa, a melhor sobrevida foi encontrada em pacientes brancas, comparadas com as negras. As pacientes com um melhor grau de diferenciação celular tiveram melhor sobrevida que aquelas com pior diferenciação. Para as com axila positiva, foi significativo o número de linfonodos com metástases, o grau de elastose tumoral, a idade menor que 40 anos e maior que 65 anos, o grau de diferenciação nuclear e a raça.

### 3.2) Receptores hormonais (estrogênico e progestagênico)

SISBI/UFU  
214366

A glândula mamária sofre a regulação de inúmeros agentes no seu desenvolvimento, tais como o estrogênio, a progesterona, a insulina, a prolactina, os glicocorticóides e inúmeros outros (MEZQUITA PLA, 2003). Tal multiplicidade de estímulos dificulta os estudos da transformação maligna.

Na avaliação laboratorial e experimental, foi constatado que o câncer de mama evolui de tumor localizado e hormônio-dependente para tumor resistente à manipulação endócrina e metastático. Pela seleção de camundongas atímicas ooforectomizadas, foi isolada uma variante de célula (da linha MCF-7: *macrophage chemotactic factor*) de câncer de mama humano, pobremente invasor e hormônio-dependente, tendo a sigla de MIII. Estas células MIII perdem totalmente a sua necessidade de estrogênio para desenvolver tumores malignos nestes animais, tornando-se muito mais invasivos que os da linhagem precursora MCF-7, indicando que houve uma progressão de hormônio-dependente para hormônio-independente. Sugere-se que os fatores que contribuíram para a alteração estrogênica são independentes e adquiridos de maneira aleatória. Perda da expressão de receptor de estrogênio (RE) e superexpressão de receptores EGF (fator de crescimento epidermóide) tendem a ocorrer mais tardiamente no processo da progressão da malignidade (CLARKE, DICKSON e BRÜNNER, 1990).

Em seres humanos foi percebida diferença racial entre as expressões de receptores hormonais (de estrogênio e progesterona) obtidas em 13.239 mulheres com câncer de mama, sendo a comparação feita entre hispânicas brancas, não-hispânicas e negras, confirmando as diferenças de receptores entre não-hispânicas negras e brancas, mas não entre hispânicas (GAPSTUR *et al.*, 1996), indicando alterações na incidência, mortalidade e respostas terapêuticas conforme o grupo étnico.

Para determinar o valor prognóstico dos receptores hormonais, foram estudados 1.392 casos iniciais de câncer de mama. O tratamento inicial foi mastectomia radical modificada, sendo que 917 pacientes apresentavam axila negativa, não recebendo nenhum tratamento complementar. As outras 475 pacientes apresentavam axila comprometida, recebendo tratamento complementar. Foram encontrados 1.063 pacientes com RE positivo, com sobrevida global (SG) em dez anos de 65,9% que foi significativamente melhor que a sobrevida das outras pacientes com RE negativo ( $p= 0,001$ ); porém, a sobrevida livre de

doença (SLD) não apresentou significância ( $p= 0,07$ ). Alta concentração de RE foi associada com mulheres brancas ( $p= 0,001$ ) e pós-menopausadas ( $p= 0,001$ ) (CROWE Jr. *et al.*, 1991).

Em um estudo com 1.982 casos de câncer de mama foram avaliadas as expressões de estrogênio por dois métodos: o tradicional método bioquímico *ligand-binding assays* (LBAs) e a nova técnica por imuno-histoquímica (IHC). As lâminas foram avaliadas por uma escala representando a proporção estimada e a intensidade das células coradas pela IHC, variando de zero a oito. Resultados foram comparados com os valores obtidos no método LBA em cada tumor e no resultado clínico. O escore maior que dois corresponde de 1% a 10% de células fracamente positivas, foi considerado RE positivo. Usando a técnica IHC, foi encontrada positividade em 71% dos tumores, em comparação com 86% de positividade pela técnica LBA. O RE determinado pela IHC foi melhor que o determinado pela LBA em prever a SG e a SLD, além de ser mais fácil, seguro e barato (HARVEY *et al.*, 1999).

Tanto o receptor de estrogênio quanto o de progesterona são polipeptídeos que se ligam com seus respectivos hormônios transferindo-os para o núcleo celular e induzindo a expressão genética específica. Quando o hormônio se liga ao seu receptor, ocorre uma mudança na ligação com o DNA que inicia a transcrição avidamente, afetando o crescimento celular. Há uma associação teórica entre baixos níveis de RE com altos níveis de fase S. Uma vez que a QT parece ser mais efetiva quando o tumor tem alto índice proliferativo, teoricamente a neoplasia metastática com RE negativo deve ter maior resposta à quimioterapia (ASCO, 2002).

### 3.3) C-erbB-2, p53 e Ki-67

Novos fatores prognósticos para o câncer de mama têm sido identificados. Trezentos e cinquenta e seis casos com carcinoma ductal infiltrante com axila negativa foram estudados do ponto de vista imuno-histoquímico, sendo usado antisoro policlonal para detecção do C-erbB-2, o anticorpo monoclonal DO-1 para o p53, o Ki-S4 para detectar a topoisomerase II-alpha e o Ki-S5 para o Ki-67. A mediana de duração de *follow-up* foi de 99 meses. As expressões de p53 e de C-erbB-2 foram significativamente associadas com alta indiferenciação tumoral, grandes massas tumorais, aneuploidia de DNA, baixa expressão de receptores hormonais, pacientes jovens e aumentadas expressões de topoisomerase II e de Ki-67, sendo também relacionados com a SG e SLD (RUDOLPH *et al.*, 1999). A expressão

de C-erbB-2 e de p53 concomitantes podem ter maior significância prognóstica (BEENKEN *et al.*, 2001).

Parece que a amplificação ou a superexpressão do C-erbB-2 ocorre de 20% a 30% dos casos com câncer de mama, estando associado a um fenótipo mais agressivo (HAYES e THOR, 2002). A amplificação do HER-2/neu pode ser determinada pelos métodos de FISH (*fluorescence in situ hybridization*) e imuno-histoquímico, tendo o primeiro maior acurácia (HARBECK *et al.*, 1999). A superexpressão do HER-2 é adequada para selecionar os pacientes que teriam benefício com o uso do trastuzumab, além de prever a resistência ao uso de terapia hormonal e melhor resposta ao uso de antraciclinas. O uso de CMF e de radioterapia nos pacientes que expressam HER-2 ainda é inconclusivo (HAMILTON e PICCART, 2000; EL-AHMADY *et al.*, 2002). Esta superexpressão foi detectada em 28% dos casos, sendo associada positivamente com a histologia comedônica, alto grau nuclear e neovascularização periductal e inversamente relacionado com a expressão RE e RPr (CLAUS *et al.*, 2001). Mesmo o carcinoma ductal *in situ* com positividade para C-erbB-2 parece estar associado às características clínicas mais agressivas (MACK *et al.*, 1997).

O gene supressor de tumor p53, também conhecido como TP53, codifica uma fosfoproteína nuclear que regula a proliferação de células normais, estando localizado no braço curto do cromossomo 17. Mutações no gene p53 resultam na disfunção desta proteína com acúmulo de células tumorais. Na avaliação de 700 pacientes com câncer de mama e axila negativa, a análise imuno-histoquímica, após um *follow-up* mediano de 54 meses, mostrou que a mutação p53 está associada com tumores de alta proliferação, recorrências e óbitos precoces (ALLRED *et al.*, 1993). Outro estudo com 1.400 pacientes com axila também negativa e *follow-up* mediano de dez anos ressalta a significância da expressão do p53 em prever a recidiva global e as metástases à distância (SILVESTRINI *et al.*, 1996), confirmado em trabalho mais recente (ZELLARS *et al.*, 2000), mostrando em análise multivariada que o acúmulo nuclear de proteína p53 foi significativamente associado com o aumento de recidiva local.

Além da imuno-histoquímica há outro método mais rápido para avaliar a expressão do p53 que é pela reação em cadeia da polimerase – SSCP (*single strand conformation polymorphism*) preparado para reagir com mutações no exon 4-10 do gene TP53. Soong *et al.* (1997) avaliaram pacientes com câncer de mama por este método, mostrando em análise multivariada que a mutação p53 foi associada com pior sobrevida.

Para confirmar a utilidade clínica dos novos fatores prognósticos do câncer de mama, foi criado em 1986 o *Oncology Research Network* pela *University of Texas Health Science Center em San Antonio*. A avaliação laboratorial foi obtida em mais de 25.000 mulheres com esta neoplasia. Uma maior incidência de aneuploidia e fração da fase S foi encontrada em tumores com receptores de estrogênio e progesterona negativos, em tumores com axila positiva, em tumores com mais de 2cm e em pacientes com menos de 35 anos. A análise preliminar de sobrevida sugere que a fração da fase S e a ploidia em combinação com outros fatores são fortes preditores de recidiva precoce (WENGER *et al.*, 1993).

Outro estudo que avaliou os efeitos dos agentes antineoplásicos nas células tumorais, observando a relação entre apoptose e proliferação (Ki-67 e fração da fase S) em 208 mulheres portadoras de câncer de mama recebendo QT neoadjuvante e sendo biopsiadas antes do tratamento, 24 e 72 horas após o primeiro ciclo de tratamento e no sétimo e 21º dia após o tratamento, evidenciou que a quimioterapia pode aumentar o apoptose e reduzir o Ki-67 nos tumores com resposta à QT (CHANG *et al.*, 2000).

A própria diferenciação histológica pode mudar o perfil dos marcadores tumorais no câncer de mama. Na avaliação de 444 pacientes com câncer tubular e 1.221 com câncer mucinoso de mama comparados com 43.587 casos de carcinoma ductal infiltrante, aquelas com histologia tubular e mucinoso foram mais comuns nas mais idosas; com menor número de linfonodos comprometidos apresentaram maior positividade para RE e RPr, tendo menor fração fase S, maior diploidia e C-erbB-2 negativos em comparação com o carcinoma ductal infiltrante. Nos tubulares, os tumores foram de menor tamanho e apresentaram menor envolvimento linfonodal em comparação com os mucinosos. A SLD e SG foi de 94% e 88% para o tubular, 90% e 80% para o mucinoso e 80% e 77% para o carcinoma NOS, respectivamente, com  $p < 0,001$  (DIAB *et al.*, 1999).

### 3.4) Outros marcadores de células neoplásicas

Além dos RE, as células normais ou malignas da mama também expressam atividade enzimática da aromatase (que catalisa a conversão da testosterona para um composto aromático - o estradiol). Atividade da aromatase foi mais alta em tecidos de câncer de mama em pacientes com níveis de estrogênio mais baixo, sugerindo que este esteja envolvido na regulação da referida atividade da aromatase nos tecidos mamários (YUE *et al.*, 2001).

Outro marcador estaria relacionado à angiogênese tumoral. Os níveis do fator vascular de crescimento endotelial (VEGF) foram positivamente relacionados com a recorrência ( $p < 0,001$ ), exceto nas pacientes com linfonodos axilares negativos (EPPENBERGER *et al.*, 1998). A expressão do VEGF foi significativamente relacionada com o receptor estrogênico e inversamente relacionada com o grau tumoral (ADAMS *et al.*, 2000). Dentre pacientes com neoplasia de mama inicial, axila negativa e RE positivo, foi encontrado um grupo com significativa redução na sobrevida exatamente composta por pacientes que expressavam elevados níveis de VEGF ( $p = 0,0009$ ) (LINDERHOLM *et al.*, 1998).

Também o aumento na expressão da catepsina D (Cat D), que é uma protease lisossomal, tem sido proporcional com o aumento de metástases em câncer de mama. A alta expressão de Cat D foi associada com grandes tumores ( $p = 0,014$ ), mas não houve relação com o grau histológico, RE, RPr, DNA *index*, fração da fase S, C-erbB-2 ou superexpressão de p53. Pacientes com Cat D positivo apresentaram significativamente mais recidivas em partes moles e metástases em vísceras ( $p = 0,0007$ ) e menor SLD ( $p \leq 0,0001$ ), sendo um preditor independente de pior sobrevida em pacientes com linfonodos negativos (ISOLA *et al.*, 1993). Posteriormente, um estudo com 2.810 pacientes com câncer de mama confirmou que altos níveis de Cat D estão associados com pior prognóstico (FOEKENS *et al.*, 1999).

As células normais e neoplásicas da mama sofrem ação de vários outros fatores; às vezes, secretados por elas próprias, como os fatores de crescimento *insulina-like* (IGF-I), TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF-*like*, entre outros. Alguns destes são regulados pelo estrogênio, sendo hormônio-dependentes e outros podem estar aumentados nas células que adquirem independência espontaneamente ou por transfecção. Parece que o câncer de mama tem, não só um controle autócrino, mas também outro parácrino, sendo que a sinalização do processo pode ser exercida pelos hormônios e pelas citocinas que provavelmente são os efetadores dos mecanismos de autoregulação (LIPPMAN *et al.*, 1986). Podem apresentar também os



receptores IGF-2 que estão predominantemente associados ao processo invasivo das células tumorais (RASMUSSEN e CULLEN, 1998).

A necessidade de novos marcadores é, no entanto, imprescindível para o aperfeiçoamento do tratamento do câncer de mama. Neste sentido, há a hipótese de que a expressão dos genes de apoptose, Bcl-2 e bax, seriam preditivos na sobrevida e na resposta à QT em pacientes com linfonodos axilares negativos. Houve relação estatisticamente significativa entre a expressão do gene Bcl-2 e os seguintes fatores: tamanho tumoral ( $p= 0,001$ ), baixo grau ( $p= 0,002$ ), RE positivo ( $p= 0,001$ ), RPr positivo ( $p= 0,030$ ), maior SLD ( $p= 0,040$ ) e maior SG ( $p= 0,030$ ), não sendo observadas estas associações na expressão do gene bax. No entanto, quando foi necessário o uso de QT nos pacientes que expressam o gene bax, houve um maior valor preditivo positivo em relação à resposta ao tratamento naqueles com linfonodo axilar negativo (KYMIONIS *et al.*, 1999). O gene Bcl-2 pode bloquear apoptose *in vitro* e baixos níveis de apoptose podem levar ao acúmulo de células neoplásicas, tornando o tumor mais agressivo; porém, o estudo com 979 mulheres com câncer de mama e axila positiva e alta expressão de Bcl-2 foi associado com vários fatores de bom prognóstico e significativa melhora na SG e SLD (BERARDO *et al.*, 1998), ressaltando que os resultados de modelos laboratoriais podem não refletir o comportamento clínico da neoplasia.

## 4. TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

### 4.1) Cirurgia

Nos carcinomas de mama invasivos no estágio I e II, a amplitude da biópsia é importante. As pacientes cuja biópsia não foi totalmente excisional apresentaram uma taxa de recidiva local de 36%, enquanto que com a excisão ampla, a recidiva local foi de apenas 8% ( $p= 0,0005$ ) no período de observação de cinco anos após a RT (SCHNITT *et al.*, 1984). A avaliação patológica da margem cirúrgica também é importante, uma vez que a margem negativa apresenta menor chance de recidiva, havendo diferença se a margem é superior ou inferior a 1mm, e se o tumor tem um componente intraductal extensivo positivo ou negativo. Há também diferença se a margem é focal ou difusamente comprometida (GAGE *et al.*, 1996).

Após o diagnóstico de câncer de mama feito por biópsia excisional de preferência, ou incisional ou punção por agulha, é necessário o estadiamento completo da paciente para definir a melhor terapêutica (Anexo 1). O estadiamento inclui o exame físico detalhado associado aos exames de imagem. Permanecendo apenas a lesão da mama sem metástases à distância, define-se o tipo de cirurgia conforme o tamanho do tumor.

Os aspectos estéticos da cirurgia do câncer de mama inicial podem ser decididos pela própria paciente, uma vez que a efetividade do tratamento é a mesma. Avaliando a cirurgia conservadora da mama com a mastectomia e mastectomia seguida de reconstrução, analisando os aspectos da qualidade de vida das pacientes associados à imagem corporal, a cirurgia conservadora ou mastectomia com reconstrução não foi melhor que a mastectomia total. Na verdade, a mastectomia com reconstrução foi associada com maior insatisfação (NISSEN *et al.*, 2001).

Comparando os procedimentos cirúrgicos mais ou menos agressivos, foram avaliadas 1.079 mulheres portadoras de neoplasia de mama inicial (estádios I e II) randomizadas entre mastectomia radical, se tivessem linfonodos axilares clinicamente negativos, mastectomia total, sem dissecação axilar mas com RT pós-operatória ou mastectomia total, com dissecação axilar se os tivessem positivos. Não houve diferença significativa entre os três grupos, tanto no aspecto de SLD quanto na SG, não mostrando, após 25 anos de análise, nenhuma vantagem para a mastectomia radical. Também não apresentou diferença significativa em remover os linfonodos axilares ou fazer radioterapia. Portanto, o procedimento cirúrgico torna-se cada vez menos agressivo, tentando preservar a anatomia da mama, uma vez que a mutilação não aumenta a SG ou a SLD em pacientes com neoplasia inicial (estádios I e II) (FISHER e WOLMARK, 1986; FISHER *et al.*, 2002).

A análise anatomo-patológica do esvaziamento axilar homolateral ao câncer da mama é um fator prognóstico importante, mas com seqüelas. Novas técnicas para avaliar o *status* linfonodal axilar têm sido desenvolvidas, a avaliação patológica intra-operatória do linfonodo sentinela permite dissecação sincrônica, embora a análise por congelamento consuma tempo e possa ser imprecisa. Houve uma comparação entre o linfonodo sentinela positivo e o esvaziamento axilar concomitante no estudo com 150 pacientes, sendo que 37 tiveram o linfonodo sentinela positivo. O exame intra-operatório por palpação identificou 54% deles (20/37). Todos os pacientes com linfonodo sentinela intra-operatório positivo submeteram-se ao esvaziamento total da axila. De 17 pacientes considerados negativos, a análise mais

detalhada mostrou micrometástases em nove. Não houve resultado falso-positivo. A sensibilidade foi de 54% e a especificidade foi de 100% (KANE *et al.*, 2001).

Para os pacientes com estágio mais avançado (estádios III e IV), as opções de tratamento cirúrgico fora da mastectomia são mais restritas, havendo necessidade de QT ou RT pré-operatória para tentar preservar a mama (SMITH, 1999).

#### 4.2) Radioterapia

Regimes de radioterapia com 5.000cGy em frações de aproximadamente 200cGy ao dia em toda a mama são realizados na maioria dos pacientes submetidos à cirurgia conservadora, com uma intensificação de dose de 1.000cGy a 1.500cGy no leito tumoral. A irradiação da axila somente é realizada nos pacientes com linfonodos axilares comprometidos pela neoplasia, apresentando alto risco para recidiva, uma vez que a associação de esvaziamento e a irradiação axilar aumentam a possibilidade do linfedema do membro superior. A irradiação da fossa supraclavicular é restrita aos pacientes com mais que quatro nódulos axilares comprometidos. A irradiação dos linfonodos da cadeia da mama interna não é usualmente feita como medida profilática. Para os pacientes com tumores T3 ou T4 submetidos a mastectomia, é usada a RT na parede torácica nas mesmas doses citadas acima (SMITH, 1999).

Os critérios para a cirurgia conservadora seguidos de radioterapia são: tumores de mama menores que 5cm, histologia lobular ou ductal, localização em qualquer quadrante, nódulos axilares suspeitos mas móveis, qualquer *status* de RE ou RPr e qualquer idade (SMITH, 1999).

Recidiva local em pacientes portadoras de câncer de mama estágio I e II, submetidas ao tratamento conservador, foi mais freqüente em jovens. A análise de 783 pacientes com câncer de mama estágio I e II mostrou que o único fator prognóstico significativo para a recidiva local foi a idade. Mulheres mais jovens, com menos de 34 anos, apresentaram 25% de recidiva local, comparando-se com 11% de recidiva entre as mais velhas ( $p= 0,001$ ) (BOYAGES *et al.*, 1990). Outro estudo com 496 mulheres com câncer de mama estágio I e II encontrou mais fatores de pior prognósticos para a recidiva: histologia indiferenciada,

extensivo componente intraductal, necrose tumoral, multicentricidade tumoral, RE negativo, tamanho do tumor, invasão vascular e idade menor que 40 anos (KURTZ *et al.*, 1990b).

Recidivas em pele sem comprometimento do parênquima são mais raras (1,1%), mas também associadas com significativa taxa de metástase à distância, doença local não controlada e menor sobrevida na avaliação de 1.624 pacientes submetidas a tratamento conservador (GAGE *et al.*, 1998). Se a recidiva na mama ocorrer antes de cinco anos após o diagnóstico inicial, o prognóstico é bem pior que as recidivas que ocorrem mais tarde (KURTZ *et al.*, 1990a).

### 4.3) Quimioterapia

O câncer de mama tem que ser entendido como uma doença sistêmica, mas com manifestação clínica localizada na apresentação inicial. Apesar das técnicas cirúrgicas inovadoras e das novidades tecnológicas da RT, uma percentagem expressiva de pacientes, mesmo com tumores iniciais, irá apresentar em alguma época de vida a recidiva tumoral local ou metástase à distância, incentivando a discussão do uso da quimioterapia.

#### 4.3.a) Quimioterapia adjuvante

Até 1980 foi prescrito poliquimioterapia adjuvante para as pacientes na pré-menopausa com linfonodos axilares comprometidos e HT para aquelas na pós-menopausa. Esta filosofia começou a ser mudada em 1988 com vários estudos mostrando os ganhos em sobrevida, mesmo para as pacientes com linfonodos axilares negativos. Em 1992, uma metanálise com 75.000 pacientes com câncer de mama, em 133 estudos clínicos randomizados, coordenados pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*, concluiu que houve de 20% a 30% de melhora na SG entre mulheres na pré-menopausa, com linfonodos axilares negativos que receberam QT em comparação àquelas que não tiveram o tratamento adjuvante. Este benefício estendeu-se às mulheres com idade entre 50 e 60 anos, na pós-menopausa. O mesmo benefício foi visto para pacientes na pós-menopausa com axila negativa, mas com RE positivo que usaram terapia hormonal como tratamento adjuvante, sendo que atualmente é recomendado o uso de tamoxifeno adjuvante até para as mulheres na pré-menopausa, com

câncer de mama de baixo risco que não necessitam de QT mas apresentam RE positivo (SMITH, 1999).

Atualmente, vários estudos internacionais tentam indicar o melhor esquema terapêutico para o câncer de mama (CancerNET, 2001; ESMO, 2002; SPARANO, 2002), mas este é um processo em contínua evolução. No tratamento adjuvante há necessidade de estabelecer risco de recidivas. Nas pacientes com axila comprometida são consideradas de alto risco para recidiva aquelas com mais de quatro linfonodos infiltrados pela neoplasia, e/ou com tumor T4. Estas pacientes necessitariam de um tratamento quimioterápico mais agressivo. Naquelas pacientes com axila negativa também é recomendado a estratificação por grupo de risco para melhor conduta terapêutica, sendo consideradas de baixo risco aquelas com tumor menor que 2cm, com RE/RPr positivo, grau de diferenciação 1 e idade maior ou igual a 35 anos. É necessário que todos estes fatores estejam presentes. As pacientes de alto risco devem apresentar no mínimo um dos fatores: tumor maior ou igual a 2cm, RE/RPr negativo, grau de diferenciação 2 ou 3 e idade menor que 35 anos.

#### **4.3.b) Quimioterapia para doença metastática**

A resposta terapêutica desta doença recidivada foi animadora com o uso de inúmeras drogas quimioterápicas citotóxicas e hormônios. A superioridade dos esquemas combinando múltiplos agentes antineoplásicos em comparação com drogas isoladas foi largamente comprovada nas doenças metastáticas, permitindo eticamente os estudos de poliquimioterapia nas pacientes com doença localizada, mas que apresentavam alto ou médio risco para a presença de micrometástases.

O uso de esquemas de poliquimioterapia para doença metastática depende de inúmeros fatores, inclusive sócio-econômicos, uma vez que pelo sistema público de saúde não é possível utilizar todas as drogas disponíveis devido ao alto custo. Os esquemas de maior aceitação incluem a associação de antracíclico e ciclofosfamida ou taxano.

Um fator importante para a resposta à QT é a intensidade da dose. Estudos randomizados que testam a intensidade de dose em doença metastática relatam que a taxa de resposta e a sobrevida mediana estão correlacionadas linearmente com a dose de quimioterápicos aplicados, sendo que sua ampliação intensifica a resposta objetiva em 30% e a resposta

completa em 10%, além do aumento mediano na SG de 3,75 meses (HRYNIUK, FREI III e WRIGHT, 1998); devendo, no entanto, ser restrito à experimentos clínicos.

#### **4.3.c) Quimioterapia neoadjuvante**

A quimioterapia pré-operatória chamada neoadjuvante pode ser feita para melhorar as condições cirúrgicas nas pacientes com tumores de mama localmente avançados. Avaliando 1.523 pacientes com câncer de mama, no NSABP, randomizadas entre QT pré-operatória ou pós-operatória, obteve-se um resultado efetivo para ambos os esquemas; permitindo, no entanto, uma abordagem cirúrgica menos radical para o grupo com QT pré-operatória (FISHER e WOLMARK, 1986; BONADONNA e VALAGUSSA, 1996). Os esquemas de quimioterapia neoadjuvante estão baseados na associação de antracíclicos e ciclofosfamida ou algum taxano.

#### **4.4) Hormonioterapia**

É reconhecida desde o início da década de 80 a modulação seletiva dos receptores de estrogênio (SERM), possibilitando o uso de drogas com múltiplas funções. O primeiro SERM com função antiestrogênica (tamoxifeno) foi usado nas pacientes com câncer de mama com RE positivo. Várias moléculas do complexo SERM-RE têm sido identificadas, com ação semelhante ao do tamoxifeno, que se ligam no RE, tendo como exemplo o raloxifeno. A via de ação destas drogas pode ser por ligação tanto nos receptores  $\alpha$  quanto nos  $\beta$ , propiciando múltiplas ações conforme o complexo SERM- $\alpha$  ou SERM- $\beta$  ativado (JORDAN, 2001).

Os estrogênios são importantes no processo fisiológico, mas seu estímulo prolongado no epitélio ductal pode contribuir para o desenvolvimento e progressão do câncer de mama, sendo que um dos tratamentos preconizados é o bloqueio estrogênico. O bloqueador mais utilizado é o tamoxifeno e seus similares que podem inibir os efeitos estrogênicos ocupando o sítio do receptor, apresentando também efeitos estrogênicos, dependendo do tecido e da expressão genética, sendo apropriadamente chamados de SERMs que se ligam ao RE, alteram a conformação, facilitam a ligação de proteínas que ativam ou reprimem a atividade de transcrição de genes estrogênicos, podendo ser agonistas por um lado e antagonistas do outro,

atuando na prevenção e tratamento da osteoporose, tratamento e prevenção de doenças malignas e como terapia de reposição hormonal (OSBORNE, ZHAO e FUQUA, 2000).

Além do tratamento adjuvante hormonal após cirurgia, com ou sem RT, em pacientes menopausadas há indicação de tratamento pré-operatório, neoadjuvante, hormonal em pacientes portadoras de câncer de mama não elegíveis para o tratamento cirúrgico conservador. Foi realizado um estudo em 324 pacientes avaliando a HT neoadjuvante, sendo que 154 receberam letrozol e 170 tamoxifeno. Na análise de resposta às pacientes com RE positivo com ou sem RPr positivo, nos casos que receberam letrozol, ocorreram 60% de resposta objetiva, sendo que 48% foram submetidas à cirurgia conservadora com sucesso. No grupo que recebeu tamoxifeno, a resposta global foi de 41% ( $p= 0,004$ ) e o sucesso cirúrgico ocorreu em 36% das pacientes ( $p= 0,036$ ). Houve uma maior diferença entre os dois tratamentos hormonais naquelas com *erbB-1* e RE positivos. Isto sugere que o RE é uma ligação dependente e que os efeitos promotores de crescimento dos receptores tirosina quinase no câncer de mama RE positivo podem ser inibidos por uma terapia de privação potente de estrógeno (ELLIS *et al.*, 2001).

## 5. MULTI-RESISTÊNCIA À QUIMIOTERAPIA

### 5.1) Resistência hormonal

A terapia antiestrogênica do tamoxifeno tem sido usada largamente em pacientes com câncer de mama RE positivo, sendo que o sucesso do tratamento quase sempre é seguido de resistência adquirida. Somente de 30% a 40% responderão à segunda terapia hormonal (McLESKEY *et al.*, 1998).

## 5.2) Resistência à quimioterapia

### 5.2a) MDR

A primeira descrição de linhagens de células neoplásicas mostrando resistência a múltiplas drogas ocorreu há 30 anos. Estas células mutantes apresentavam várias características comuns como a aumentada expressão de proteínas transportadoras de membrana, as alterações nas vias antioxidativas e as mudanças nas enzimas topoisomerases. Entre as proteínas de membrana, a P-glicoproteína (Pgp) é uma das mais estudadas, agindo como uma bomba de efluxo de drogas, atuando na membrana celular, sendo codificada pelo gene MDR-1 cuja função é desconhecida; mas a presença da proteína, principalmente no epitélio secretor, indicaria uma função de excreção de toxinas por transporte ativo. É uma função celular e fisiológica de proteção contra substâncias tóxicas ou metabólicas, além de atuar no transporte de adenosina trifosfato, íons de cloro, esteróides e alguns peptídeos. Pode ocorrer resistência sem exposição prévia à droga quimioterápica, além de resistência cruzada (ALBERTSON e MEYERS, 1999).

A família da Pgp é codificada pelo gene MDR-1 localizado no cromossomo 7. A estrutura molecular da Pgp se faz por uma seqüência de 1.280 aminoácidos, formando duas metades homólogas, cada uma contendo seis sítios na membrana com várias ligações citoplasmáticas, codificando um considerável número de ligações com nucleotídeos (DI PIETRO *et al.*, 1999). Além da teoria do efluxo, há estudos sugerindo que o efeito dominante da Pgp seria o de reduzir o influxo de drogas, possivelmente através de um aumento do potencial dipolar da membrana celular (LUKER *et al.*, 2001).

Há uma significativa correlação entre o polimorfismo encontrado no exon 26 (C3435T) do gene MDR-1 com as expressões e funções do *mdr-1*. Este polimorfismo poderá afetar a absorção e concentração tecidual de vários substratos do *mdr-1*. Indivíduos homozigotos (24% da população estudada) para este polimorfismo têm a expressão *mdr-1* no duodeno significativamente mais baixa. Na avaliação do polimorfismo no exon 26/3435, tendo o C como normal, os pacientes mutantes homozigotos T/T tiveram uma expressão média de Pgp de 627 de densidade ótica (DO), os pacientes C/T expressaram a Pgp de 956 DO e os C/C de 1.275 DO. Portanto os pacientes T/T tiveram uma expressão de *mdr-1* duas vezes mais baixa



em comparação com os pacientes C/C que permitiria maior absorção pela baixa concentração de Pgp e maior concentração tecidual de inúmeras substâncias (HOFFMEYER *et al.*, 2000).

Há grande expressão de Pgp no intestino delgado, trato biliar, cérebro, rins e pâncreas, sugerindo funções fisiológicas deste transportador na distribuição e excreção de drogas. A Pgp está expressa nas células endoteliais do sistema nervoso central e testículos, podendo contribuir para a integridade da barreira hemato-encefálica e hemato-testicular. Nas neoplasias, há variações nas expressões de Pgp. Altas expressões universalmente são encontradas nos tumores de cólon, no carcinoma hepatocelular e no carcinoma renal. Menor expressão é encontrada no câncer de mama, ovariano e neoplasias linfóides (ERNEST e BELLO-REUSS, 1999). Também há substancial evidência, sugerindo que a expressão de Pgp pode ser adquirida ou constitucional nas leucemias, linfomas, mielomas, câncer de mama e ovariano e quase sempre constitucional no câncer colorretal e renal (YUEN e SIKIC, 1994; SIKIC *et al.*, 1997). Em células de tecidos normais que expressam a Pgp, há indícios de que a Pgp atuaria no trânsito do colesterol através da membrana plasmática para o sistema retículo endoplasmático, facilitando este transporte (LUKER *et al.*, 1999).

Também ocorrem alterações na fisiologia dos tumores sólidos, predispondo a resistência à QT: hipóxia, baixo pH e baixos níveis de glicose no tumor. As células com estas alterações normalmente ficam em repouso na fase G1, não sendo responsiva à QT, bem mais efetiva quando há intenso processo mitótico. Este tipo de resistência pode ser reversível quando estes fatores são retirados (TOMIDA, 1999). Outro mecanismo de resistência a drogas seria a resistência dependente da confluência celular que ocorre quando a sua cultura apresenta densidade muito alta. Há redução da topoisomerase II nas células na fase G0/G1, principalmente nos grandes adensamentos populacionais celulares, intensificando o processo de resistência (GARRIDO *et al.*, 1995).

Na análise de sobrevida de 100 pacientes com câncer de mama, conforme a expressão mrp-1, também detectada pela imuno-histoquímica com anticorpos monoclonais, 20% foram mrp-1 negativas e 80% positivas. A expressão mrp-1 foi freqüentemente associada com RE e RPr negativas, mas não apresentou relação com o tamanho do tumor e o envolvimento com linfonodos axilares. Pacientes com a expressão mrp-1 negativa apresentaram melhor SG ( $p=0,01$ ) e melhor SLD ( $p=0,07$ ) em comparação com mrp-1 positivas, confirmando a idéia de que a ausência de Pgp poderia aumentar a resposta à QT (FILIPITS *et al.*, 1999).

Na análise de 359 biópsias de câncer de mama com ou sem QT anterior, a expressão de Pgp aumentou de 11% nas pacientes não-tratadas para 30% nas que receberam quimioterapia previamente. Comparando os tumores Pgp negativos, houve um aumento significativo na resistência à doxorrubicina e ao paclitaxol nas que expressavam tumores Pgp positivos (MECHETNER *et al.*, 1998).

Uma metanálise englobando 31 estudos e avaliando a expressão do *mdr-1/Pgp* e sua significância na resistência às drogas no câncer de mama associa esta expressão com o tratamento e uma pior resposta à QT, uma vez que pacientes com a expressão *mdr-1/Pgp* apresentaram falhas no tratamento três vezes mais frequentes que os pacientes cujo tumor era *mdr-1/Pgp* negativo (TROCK, LEONESSA e CLARKE, 1997).

A expressão do gene MDR-1 foi avaliada pelo método RT-PCR em tumores avançados de mama e em tecidos normais adjacentes obtidos antes e depois do tratamento com QT. A expressão *mdr-1* observada em tumores não tratados foi significativamente maior em comparação com o tecido normal ( $p= 0,0222$ ). Também houve diferença significativa quando se comparou a expressão entre tecidos tratados e não-tratados ( $p= 0,0222$ ), mas não houve diferença entre tumores e tecidos normais que receberam QT ( $p= 0,3199$ ). Estes dados mostram que este tratamento induz a expressão de gene MDR-1 não somente nas células tumorais, mas também nos tecidos normais adjacentes, não sendo a superexpressão uma característica exclusiva da célula maligna, mas constitui um fenômeno generalizado, ocorrendo também na célula normal (ARNAL *et al.*, 2000).

A expressão de Pgp (*mdr-1/Pgp*) em câncer de mama resulta em pior resposta à QT devido à redução dos quimioterápicos no meio intracelular. Vários estudos indicam que o uso de drogas antiinflamatórias não-hormonais (NSAIDs), como os diclofenaco, indometacina, aspirina e outros, acentua a atividade anti-tumoral dos agentes quimioterápicos, além de reduzir o risco para alguns tipos de câncer, atuando como bloqueadores da enzima ciclooxigenase (Cox-2), impedindo a conversão do ácido aracônico para a prostaglandina (MASFERRER, ISAKSON e SEIBERT, 1996). A análise imuno-histoquímica revelou uma forte correlação positiva entre a expressão de Cox-2 e *mdr-1/Pgp*, necessitando-se de estudos de pré-tratamento com inibidores seletivos da Cox-2 e avaliando posteriormente a multi-resistência aos quimioterápicos, para melhor análise da correlação entre Pgp e Cox-2 (RATNASINGHE *et al.*, 2001).

As drogas de uso clínico mais comumente afetadas pela ação da Pgp são: vincristina, vimblastina, etoposide, teniposide, doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, actinomicina D, paclitaxol e mitomicina C (TRAMBAS, MULLER e WOODS, 1997).

### 5.2b) Outros mecanismos de resistência

Há outros mecanismos de resistência estudados como a relação da timidilato sintase (TS) e a timidina quinase (TK). A TS é uma enzima que incorpora o fluorouracil à síntese da pirimidina, e por seqüência ao DNA. A TK também auxilia na síntese da pirimidina, por outras vias metabólicas, geralmente quando há necessidade aguda deste precursor proteico. Para pacientes com câncer de mama recorrente, a alta atividade tumoral de TK parece ser um marcador significativo de pior resposta ao tamoxifeno. Elevada atividade tumoral de TS é um preditor de resultados favoráveis para pacientes que receberam esquemas de QT com fluorouracil após resistência tumoral à HT (FOEKENS *et al.*, 2001).

Interferindo com o metabolismo do 5-FU (5-fluorouracil), está a enzima di-hidropirimidina dehidrogenase (DPD), responsável pelo catabolismo das pirimidinas, sendo encontrada no tumor, influenciando a farmacocinética, toxicidade e atividade anti-tumoral, além de ter atividade muito variável nos tecidos normais, interferindo no metabolismo do uracil. Os níveis de DPD variam não somente entre os indivíduos, mas também conforme o ritmo circadiano das pessoas. Pacientes com níveis normais de DPD eliminam rapidamente mais de 80% da dose de 5-FU administrada, transformando-o em 2-fluoro- $\beta$ -alanina, sendo discutido o uso de inibidores da DPD no sentido de melhorar a resposta do 5-FU. Nos pacientes com deficiência de DPD, há retenção do 5-FU muito acima de sua meia-vida, excretando-o quase que imutavelmente pela urina, associado a grande toxicidade (SALONGA *et al.*, 2000).

A deficiência de DPD pode ser hereditária no padrão autossômico recessivo, atingindo 3% da população (WEI *et al.*, 1996). A mutação do gene DPD resultando em severa deficiência desta enzima é devido à uma mudança de um nucleotídeo G para um nucleotídeo A na região de ligação cognitiva GT 5' no intron 14 (RAIDA *et al.*, 2001). Na avaliação de pacientes com câncer de mama foi determinada por método imuno-histoquímico a expressão de DPD na peça cirúrgica. Quando foi avaliado o uso de 5-FU ou derivados, as pacientes que apresentaram DPD positiva tiveram uma pior SLD ( $p \leq 0,05$ ) em comparação às pacientes

com tumor DPD negativa, uma vez que na positividade de expressão da DPD há maior metabolismo e excreção da droga, dificultando sua ação no tumor. No entanto, há necessidade de maiores estudos para confirmar estes resultados (HORIGUCHI *et al.*, 2002).

### 5.3) Reversão da resistência

No sentido de reverter a resistência à QT ocasionada pela Pgp, inúmeros estudos têm sido conduzidos. Os mais diversos inibidores da Pgp foram estudados, entre eles: bloqueadores de canal de cálcio (verapamil), anti-hipertensivos (reserpina), antiarrítmicos (quinidina, amiodarona), antibióticos (cefalosporina), imunossupressores (ciclosporina), hormônios esteróides (progesterona, testosterona, cortisol), esteróides modificados (tamoxifeno), antidepressivos (tioperidona), antipsicóticos (trifluoperazina, clorpromazina), antihistamínico (terfenadina), inibidor da proteína C quinase (dextriguadipina) e antimaláricos (quinina, quinicrina). A maioria destes agentes são substratos que competem com o quimioterápico para se ligarem à Pgp, liberando a droga antineoplásica para sua ação específica. Outros métodos para reverter a resistência à Pgp têm sido estudados, como as imunotoxinas contra a própria Pgp, a quimiosensibilização, a imunoterapia através da interleucina-2 ou mesmo através da terapia genética, transferindo o gene MDR-1 para células progenitoras CD34 positivas para aumentar a tolerância às drogas e reduzir a mielossupressão (TRAMBAS, MULLER e WOODS, 1997). Outras drogas, como a rifampicina e o fenobarbital, em vez de competir podem aumentar a atividade da Pgp (HANSTEN e LEVY, 2001).

Em estudos *in vitro*, estes competidores ou inibidores da Pgp são promissores, mas nos trabalhos clínicos, geralmente há aumento de toxicidade das drogas citotóxicas ou ausência de respostas quando administradas concomitantemente, como no trabalho prospectivo randomizado, envolvendo 223 pacientes com câncer de mama avançado, em que um grupo recebe QT com epirrubicina e placebo e outro é tratado com epirrubicina mais quinidina (dose de 250mg/dia, por quatro dias antes e dois dias após a QT). Não houve qualquer diferença de resposta, sobrevida ou toxicidade entre os dois grupos, não sendo possível estabelecer relação de modulação da quinidina *in vivo*, conforme preconizado *in vitro* (WISHART *et al.*, 1994).

## 6. JUSTIFICATIVA

A proposta inicial deste trabalho foi avaliar o comportamento clínico e laboratorial dos pacientes com câncer tratados no SEONC-HC-UFU. Devido à diversidade tumoral e ao grande número de casos, optou-se por restringir o estudo a um único tipo de tumor. A escolha foi pelo câncer de mama, uma vez que representa a neoplasia mais prevalente – em torno de 20% – em tratamento ou seguimento neste setor, além de apresentar uma biologia tumoral diversificada, uma variedade extensa de fatores de risco e uma imensa diversidade clínica, justificando plenamente esta investigação.

## **II - OBJETIVOS**

O presente estudo objetiva avaliar a influência dos fatores epidemiológicos, dos fatores de risco, das alterações clínicas e laboratoriais na sobrevida global e sobrevida livre de doença dos pacientes com câncer de mama.

### III - PACIENTES E MÉTODOS

De janeiro a dezembro de 2001 foram avaliados 177 pacientes portadores de câncer de mama, em tratamento ou acompanhamento ambulatorial no SEONC-HC-UFU, conforme proposto e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa desta instituição (Anexo 5).

Os pacientes analisados neste trabalho não se restringiram aos de diagnóstico inicial, mas a todos que por algum motivo procuraram o SEONC durante o decorrer do ano de 2001, consecutivamente, independente da data da primeira consulta, desde que concordassem em participar do estudo, havendo inclusões de pacientes com diagnóstico confirmado de neoplasia desde janeiro de 1990, com tempo médio de acompanhamento de 3,7 anos (IC 95%: 3,13-4,28 anos). Três pacientes recusaram-se a participar do estudo, de um total de 180 abordados.

Não houve seleção prévia ou sorteio dos casos. No atendimento ao paciente em tratamento ou seguimento ambulatorial feito pela equipe médica de Radioterapia e Quimioterapia, era explicada a proposta da pesquisa. Havendo concordância, assinou-se o termo de consentimento informado, preencheu-se a ficha clínica (Anexo 2) e foi coletado, em frasco heparinizado, 5ml de sangue em veia periférica para o estudo do polimorfismo do gene MDR-1.

Não houve qualquer alteração no atendimento, na avaliação clínica ou no tratamento específico destes pacientes por estarem incluídos no proposto estudo, mantendo a rotina do Setor de Oncologia: biópsia, cirurgia e exames de imagens foram realizados no HC-UFU e o tratamento (QT, RT e/ou HT) e o seguimento dos pacientes foram feitos pela equipe multidisciplinar do SEONC.

## **1. CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO**

Foram coletados dados clínicos e laboratoriais de cada paciente mediante entrevista individual feita pelo médico responsável pelo estudo e consultas ao prontuário hospitalar para preenchimento da ficha clínica (Anexo 2) composta de identificação, avaliação clínica e laboratorial, doenças associadas, história familiar para neoplasia, exame físico, evolução e toxicidade. Os dados foram transferidos para uma planilha eletrônica (programa Microsoft Excel<sup>®</sup>) e submetidos à análise estatística.

Os fatores e alterações analisados foram: raça, idade, menarca, menopausa, história obstétrica, reposição hormonal, história familiar, índice de massa corpórea, uso de bebidas alcoólicas e de cigarro, tempo de sintomatologia, polimorfismo do gene MDR-1, receptores hormonais, marcadores tumorais, toxicidade ao tratamento, linfonodos axilares, cirurgia realizada, estadiamento e esquema de tratamento oncológico.

O convite para participar foi feito no ato da consulta pelo próprio médico. Não houve nenhum tipo de seleção, sendo a abordagem feita tanto ao paciente em QT ou RT, como também ao paciente que já tivesse terminado o tratamento, independente do tempo de seguimento ou de sua evolução, podendo estar com doença não controlada ou em remissão contínua, uma vez que a proposta foi traçar o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial do paciente do SEONC com câncer de mama.

Para a inclusão dos pacientes e adequado preenchimento da ficha clínica foram feitas várias normatizações aqui expostas:

### **1.1) Critérios de inclusão**

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão:

- a) comprovação histológica de carcinoma de mama;
- b) perspectiva de sobrevida maior que três meses;
- c) termo de Consentimento Livre e Informado assinado e
- d) em tratamento ou acompanhamento no SEONC-HC-UFU.



### **1.2) Identificação do paciente (Anexo 2, itens 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7)**

Trata dos dados cadastrais do paciente, sendo obtidos através de consulta ao paciente e ao prontuário hospitalar (prontuário do HC e prontuário do SEONC-UFU).

A partir da data de nascimento (item 3), foi calculada a idade dos pacientes, sendo categorizados de 10 em 10 anos.

A data da primeira consulta (item 5) foi considerada a data da consulta inicial no SEONC.

A definição de raça (item 7) foi feita pelo próprio paciente ou seu acompanhante no momento da primeira consulta.

### **1.3) Sinais e sintomas iniciais e localização do tumor (Anexo 2, item 8)**

A ficha clínica foi utilizada não somente para os pacientes deste estudo, mas também para outros tipos de neoplasias, em outros estudos. Os dados que não se aplicassem ao câncer de mama não foram preenchidos.

Os primeiros sinais e sintomas foram obtidos na entrevista com o paciente ou acompanhante e através de consulta ao prontuário. O tempo de sintomatologia pré-diagnóstico (tempo de evolução) foi mensurado em meses, sendo calculado a partir da data do primeiro sintoma da doença em questão até o diagnóstico histológico definitivo.

A localização do quadrante do câncer de mama foi feita pelas informações clínicas, exame loco-regional pré-cirúrgico quando possível e análise da mamografia.

### **1.4) Tratamento cirúrgico e localização das metástases (Anexo 2, itens 9 e 10)**

Embora tenha havido diferentes tipos de tratamentos cirúrgicos, estas diversas modalidades foram reagrupadas em: apenas biópsia e cirurgia parcial ou radical. A definição do procedimento cirúrgico foi realizada conforme anotações do prontuário. As cirurgias foram realizadas por equipes muito diversificadas, tanto de mastologistas como de cirurgiões gerais, não permitindo a comparação sem vícios.

Há necessidade de se relatar a dinâmica dos diferentes tratamentos dentro de uma instituição pública para uma melhor compreensão da pesquisa. Os pacientes com câncer são encaminhados ao SEONC após o diagnóstico histológico, através de uma biópsia incisional ou excisional, cirurgia paliativa ou cirurgia radical. Na imensa maioria dos casos, o SEONC já recebe os pacientes com o diagnóstico e o procedimento cirúrgico realizado pelos cirurgiões.

Nos pacientes com tumor inoperável, a biópsia é sempre realizada para o diagnóstico histológico e posterior tratamento radioterápico e/ou quimioterápico (tratamento neoadjuvante). Com a redução tumoral, o paciente é reavaliado pelo mastologista, na tentativa de ressecção tumoral mais ampla possível. Havendo sucesso na abordagem cirúrgica, retorna-se ao tratamento de RT e/ou QT quando necessário. Permanecendo a contra-indicação cirúrgica ou confirmando a irressecabilidade da massa tumoral, cada caso é discutido com toda a equipe, procurando esquemas de tratamento de segunda linha, paliativos, na tentativa de aumentar a sobrevida do paciente.

A definição de ressecabilidade da neoplasia de mama foi feita pelo mastologista, sendo considerados clinicamente ressecáveis os tumores móveis, menores que 5cm, sem metástases à distância.

Após uma cirurgia radical ou sem margens comprometidas, avalia-se a necessidade de um tratamento complementar (tratamento adjuvante) com RT, QT e/ou HT.

As abordagens cirúrgicas relatadas foram:

- a) biópsia incisional (retirada de um fragmento do tumor);
- b) biópsia excisional (retirada completa do tumor);
- c) cirurgia paliativa ou cirurgia higiênica;
- d) cirurgia loco-regional ou parcial (quadrantectomia em câncer de mama inicial, com esvaziamento axilar) e
- e) cirurgia radical: mastectomia (Halsted, Patey, Madden, Auschincloss, etc) com esvaziamento axilar.

A localização de metástase (item 10, Anexo 2) foi definida conforme informações do cirurgião, exame clínico e exames complementares.

### **1.5) Exames anátomo-patológicos (Anexo 2, item 11)**

Foram avaliados não só o laudo do exame anátomo-patológico da biópsia, mas também o da peça cirúrgica, exceto daqueles casos considerados inoperáveis, quando a análise ficou restrita à biópsia. A procura deste exame foi feita tanto no prontuário do paciente, como em outros laboratórios da cidade e da região, na tentativa de se ter maior número de dados possíveis para o adequado estadiamento.

### **1.6) Estadiamento clínico e anátomo-patológico (Anexo 2, item 12)**

O estadiamento clínico da neoplasia de mama incluiu exame físico geral e específico, com inspeção e palpação da pele, da mama e linfonodos axilares, supraclaviculares, cervicais e exames laboratoriais complementares como mamografia bilateral, radiografia de tórax em duas incidências, ultra-sonografia abdominal total e cintilografia óssea, além de exame anátomo-patológico do nódulo da mama. Esta propedêutica faz parte da rotina do SEONC e do Serviço de Mastologia da UFU.

O estadiamento anátomo-patológico da neoplasia de mama consiste no exame macroscópico e microscópico da peça cirúrgica (mama e esvaziamento axilar), sendo observadas as características tumorais, comprometimento linfonodal e aspectos da margem de ressecção cirúrgica.

Os estadiamentos clínico e anátomo-patológico utilizados seguem as normas preconizadas pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 1997), seguindo a definição TNM para mama (Anexo 1). Não foram utilizadas as normas do AJCC 2002 porque a maioria dos pacientes foram estadiados pelas normatizações do ano de 1997.

### **1.7) Imuno-histoquímica (Anexo 2, item 13)**

Faz parte da rotina do Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFU, para os casos de carcinoma mamário, a pesquisa de: RE, RPr, C-erbB-2, Ki-67 e p53. Exceto para o p53, os antígenos, quando presentes, são semi-quantificados quanto à intensidade e à extensão da

marcação em 1+ a 4+ para RE e RPr, em 1+ a 3+ para o C-erbB-2 e de 5% a 100% de positividade para o Ki-67.

O material utilizado é o da biópsia ou da peça cirúrgica emblocados em parafina. Os cortes histológicos, após serem desparafinizados e hidratados, são incubados em um painel de anticorpos monoclonais ou policlonais, utilizando-se, para a amplificação da técnica, avidina-biotina-peroxidase (ABC). Para a detecção do RE, foi utilizado o anticorpo anti-receptor de estrogênio clone 1D5; para a detecção de RPr utilizou-se o anti-receptor de progesterona clone 1A6; pela anti-proteína p53 clone DO-7 detectou-se a proteína p53; o C-erbB-2 foi detectado pelo anti-C-erbB-2 clone policlonal e o Ki-67 pelo anti-Ki-67 clone M1B1 que mede o índice proliferativo tumoral (PERTSCHUK *et al.*, 1985; SLAMON *et al.*, 1989; REINER *et al.*, 1990; ALLRED *et al.*, 1992; ESRIG *et al.*, 1993; MUSS *et al.*, 1994; LAZARIS *et al.*, 1995; PERTSCHUK *et al.*, 1996; SILVESTRINI *et al.*, 1996).

Para a interpretação dos resultados da pesquisa de receptores de estrogênio e progesterona foi utilizado o sistema de Sannino e Shousha (SANNINO e SHOUSHA, 1994) que varia de negativo a positivo +++++, conforme a intensidade da marcação e a quantidade de células marcadas. A semi-quantificação imuno-histoquímica correlaciona-se da seguinte maneira com a dosagem bioquímica:

- a) Negativo ou Positivo +: são negativos do ponto de vista bioquímico (< 10 fmol/mg);
- b) Positivo ++: interpretação subjetiva havendo discordâncias com o método bioquímico;
- c) Positivo +++: cerca de 80% das células são positivas do ponto de vista bioquímico e
- d) Positivo +++++: praticamente todas as células são positivas do ponto de vista bioquímico.

Para o C-erbB-2, utiliza-se o seguinte esquema:

- a) Negativo: ausência de imunomarcação em padrão de membrana em 90% de células neoplásicas;
- b) Positivo +: imunomarcação discreta, quase imperceptível em menos de 10% das células neoplásicas;
- c) Positivo ++: imunomarcação discreta a moderada em mais de 10% das células neoplásicas e

- d) Positivo +++: imunomarcção intensa e completa em mais de 10% das células neoplásicas.

Em relação ao Ki-67, calcula-se a percentagem de células neoplásicas que apresentam positividade para o marcador, podendo variar de 5% a 100% de positividade. Foram consideradas três categorias: até 19% (baixo índice proliferativo); entre 20% e 39% (índice proliferativo intermediário) e acima de 40% (alto índice proliferativo).

Em relação ao p53 foi considerado positivo ou negativo conforme a presença ou ausência da proteína p53 na célula tumoral.

### 1.8) Polimorfismo genético (Anexo 2, item 13)

Na avaliação do polimorfismo genético (presença de mutação do gene de multi-resistência a drogas – MDR-1), o exame foi realizado no Laboratório de Genética Molecular do Instituto de Genética e Bioquímica da UFU, tendo um banco de DNA de 100 indivíduos (52 mulheres) como controle, considerados sadios (ausência de neoplasias ou outras doenças). A expressão foi estudada em 113 pacientes com câncer de mama, consecutivamente. A amostra de sangue (5ml) coletada em veia periférica e conservada em frasco heparinizado, foi obtida no SEONC, logo após a assinatura do termo de consentimento informado. Em seguida, este material conservado em geladeira foi encaminhado ao Laboratório de Genética Molecular, sendo obtido o DNA de células mononucleadas do sangue pelo método de extração de DNA segundo Sambrook, com modificações (SAMBROOK, FRITSCH e MANIATIS, 1989). O DNA extraído foi diluído em água ultrapura. A sua qualidade foi avaliada por eletroforese em gel de agarose 0,8%, sendo corado com brometo de etídeo e armazenado a -80°C.

A identificação do polimorfismo do *mdr-1* foi feita pela reação em cadeia da polimerase (PCR) pela técnica de polimorfismo no comprimento do fragmento de restrição (RFLP) que foi usado para a identificação da mutação C3435T. Um fragmento de 248pb foi flanqueado pelos *primers* MDR-1F 5'- TGC TGG TCC TGA AGT TGA TCT GTG AAC - 3' e MDR-1R 5' - ACA TTA GGC AGT GAC TCG ATG AAG GCA - 3' desenhados a partir da sequência conhecida do exon 26 (acesso do Genbank número J05168 e AC005068) (HOFFMEYER *et al.*, 2000). A reação de amplificação do fragmento ocorreu numa mistura

de 50µl contendo 2,5µl de tampão da *Taq* DNA polimerase 10x (200mM Tris – HCl e 500mM KCl), 1,5mM MgCl<sub>2</sub>, 10pmol de cada *primer*, 200µM de cada desoxirribonucleotídeo trifosfato, 1,5 unidades de *Taq* polimerase e 500ng de DNA genômico como molde. Depois da desnaturação inicial a 95°C por cinco minutos, a amplificação ocorreu em 30 ciclos de 94°C para desnaturação por 30 segundos, 61°C por 30 segundos para anelamento dos *primers* e 72°C por 40 segundos para extensão. Os produtos foram submetidos a 72°C por 10 minutos para extensão final. O produto da PCR foi separado em gel de agarose a 1,5% e visualizado com brometo de etídeo.

O produto obtido pela PCR foi digerido pela enzima de restrição MboI (*New England Biolabs*, Herts, UK) por 2,5 horas a 37°C. Após ser digerido, o produto foi separado em gel de agarose 2%. A digestão pela MboI do DNA do tipo selvagem gerou fragmentos de 172pb, 60pb e 16pb. A mutação C3435T destrói um dos sítios de restrição da MboI, gerando um fragmento de 238pb e outro de 16pb.

No entanto, dos 113 pacientes submetidos à coleta de sangue para estudo da expressão *mdr*, apenas 72 amostras foram genotipadas, sendo que para os 41 restantes não foi possível obter amplificações do DNA, provavelmente devido à baixa qualidade do DNA que não foi testado com outro gene controle.

### **1.9) Doenças prévias incluindo neoplasias anteriores (Anexo 2, itens 14 e 15)**

Foi avaliada a existência de outras doenças e suas relações com a neoplasia em questão, sendo pesquisada a correlação da história ginecológica e obstétrica com a neoplasia, o uso de anticoncepcional, a reposição hormonal e outros medicamentos, além do uso do álcool ou fumo.

Na avaliação da menarca e da menopausa, foram estudadas 173 pacientes, uma vez que dois eram homens e outras duas não souberam informar a data da menarca e da menopausa. Uma das propostas deste estudo é também avaliar a influência destas variações reprodutivas na sobrevida depois de estabelecido o diagnóstico.

A terapia de reposição hormonal foi considerada positiva na vigência de qualquer tipo de HT por um período mínimo de 30 dias, sendo também incluído o uso de anticoncepcional oral nas mulheres na pré-menopausa, por um período mínimo de seis meses.

O uso de álcool foi considerado positivo quando foi ingerido em qualquer quantidade pelo menos duas vezes por semana, independente do tipo de bebida alcoólica.

A definição de fumante foi estabelecida como o uso de no mínimo um cigarro por dia regularmente, no período mínimo de seis meses.

#### **1.10) História familiar** (Anexo 2, item 16)

Foram avaliados o parentesco e número de casos de câncer de mama e outras neoplasias na família, além de doenças pré-malignas. Foram considerados tanto os parentes de 1º grau (pai, mãe, filho(a)s e irmão(ã)s) quanto os de 2º grau (tio(a), primo(a), neto(a), avô(ó)), ressaltando que foram considerados somente os parentes diretos, da mesma linhagem sanguínea.

#### **1.11) Exame físico** (Anexo 2, item 17)

Foram avaliadas a associação de peso, altura e IMC com as neoplasias em estudo.

Estabeleceu-se uma correlação entre *performance status* (PS) do paciente no início do tratamento de RT e/ou QT. O termo PS (OKEN *et al.*, 1982) foi subdividido em:

- PS 0: ativo completo assintomático, com suas atividades habituais normais;
- PS 1: ativo parcial com sintomas, necessitando de analgesia leve a moderada;
- PS 2: acamado menos de 50% do tempo, necessitando de cuidados moderados;
- PS 3: acamado mais de 50% do tempo, necessitando de cuidados contínuos e
- PS 4: acamado totalmente, em regime hospitalar, ou em casa, sob supervisão contínua.

Esta avaliação foi feita pelo Oncologista Clínico ou Radioterapeuta que atendeu o paciente na primeira consulta no SEONC.

O exame loco-regional, também feito pelo Oncologista, significa mensurar os maiores diâmetros do tumor, detalhando as dimensões das metástases nos pacientes que apresentavam doença mensurável fisicamente ou naqueles com doença detectável na radiologia. Geralmente são pacientes que foram considerados inoperáveis e submeteram-se ao tratamento neoadjuvante. Os pacientes sem doença detectável pelo exame físico ou pelos exames de imagem foram submetidos ao tratamento adjuvante, após a abordagem cirúrgica.

### 1.12) Evolução (Anexo 2, item 19)

A 1ª remissão foi considerada desde a data da cirurgia radical ou parcial, com o paciente não apresentando doença pelo exame físico ou laboratorial até a data da 1ª recidiva, ou a data da última consulta daqueles que permanecem em remissão completa contínua. A 1ª recidiva foi dada como a data da documentação por imagem ou pelo exame anátomo-patológico da recidiva tumoral.

A resposta ao tratamento foi considerada conforme preconizado pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (OKEN *et al.*, 1982), sendo considerada:

- remissão completa (RC) é o desaparecimento de toda lesão mensurável, podendo ser remissão clínica (desaparecimento de toda neoplasia detectada clinicamente) e/ou remissão patológica (ausência de neoplasia no exame anátomo-patológico);
- remissão parcial (RP) é a redução de 50% ou mais na avaliação bidimensional do tumor em seus maiores diâmetros;
- doença estabilizada (DS) é quando não se detecta mudanças significativas na mensuração do tumor;
- sem resposta (SR) é considerado quando há progressão no crescimento tumoral, nos linfonodos ou nas metástases e
- não avaliável (NA) é quando não se conseguiu dados suficientes para estabelecer a resposta.

Considerou-se sobrevida global (SG) o período compreendido entre a data do diagnóstico e a data da última consulta ou data do óbito, estando em RC, RP, DS ou SR, ou seja, o período em que o paciente permaneceu vivo com ou sem doença, conforme critério do investigador.



Considerou-se sobrevida livre de doença (SLD) o período compreendido entre a data da cirurgia – parcial ou radical - e a data da última consulta, somente nos pacientes que conseguiram RC, ou seja, o período em que o paciente permaneceu sem doença, clínica e/ou laboratorialmente não detectada, também como critério do investigador.

O tempo de tratamento é a data do início e término da RT, QT e/ou da HT, não importando qual modalidade foi a primeira e qual a última, perfazendo um total de dias do tratamento global. Conforme o estadiamento, cada paciente foi submetido ao protocolo específico de tratamento quimioterápico preconizado pelo SEONC (Anexo 3).

A radioterapia preconizada para o câncer de mama compreende os campos em plastrão mamário e áreas de drenagens (axila e fossa supraclavicular homolateral), com *boost* em área do tumor, totalizando 5.040cGy, em aproximadamente 30 dias de tratamento efetivo, ou seis semanas (42 dias) se se considerar o descanso do final de semana. Nos pacientes com tumor de mama  $\leq 2$ cm, com abordagem axilar negativa, submetidas a mastectomia radical, não foi realizado a RT. Nos pacientes que se submeteram à cirurgia conservadora (ou parcial), a área irradiada foi a mama restante e suas áreas de drenagem.

Os protocolos de QT foram variados, conforme o estadiamento do paciente, não sendo objeto de pesquisa a comparação entre eles. De acordo com a gravidade do caso, é escolhido um esquema de QT, baseado em dados de literatura mundial e experiência do serviço (Anexo 3).

Conforme anotações do prontuário, foi verificada a evolução clínica de cada paciente. Permanecendo em remissão completa contínua, sem sinais de recidiva, o paciente é avaliado a cada três meses após o término do tratamento e posteriormente a cada seis meses. Após o quinto ano do tratamento inicial, caso não apresentando recidiva, o paciente é avaliado anualmente, segundo as rotinas do SEONC.

As suspeitas de recidivas foram documentadas por nova biópsia ou pela imagem radiológica, sendo anotada na evolução da ficha clínica a data da comprovação de cada uma delas.

### 1.13) Óbito (Anexo 2, item 20)

A data do óbito e a sua causa foram anotadas conforme dados dos prontuários. Os pacientes que não retornaram após seis meses da última consulta foram localizados pelo Serviço Social

do SEONC e agendada uma nova consulta de avaliação com a equipe médica. Quando informado do óbito, o próprio Serviço Social anotava a data do ocorrido no prontuário do paciente. Se não fosse possível ter qualquer informação do paciente, a data da última consulta foi considerada a data do óbito.

#### **1.14) Toxicidade (Anexo 2, item 21)**

Foram avaliados os efeitos colaterais da QT e RT conforme a rotina clínica de um Serviço de Oncologia que segue os critérios comuns de toxicidade recomendado pelo *National Cancer Institute* CTC versão 2.0, através da publicação *Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute*, atualmente traduzido para o português (SAAD *et al.*, 2002) (Anexo 4).

Os efeitos colaterais analisados foram náuseas, vômitos, diarreia, mucosite, alopecia, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia, anemia, alterações na função renal, alterações na função hepática, alterações de pele e fâneros, hemorragia, hematúria, proteinúria, alterações pulmonares, alterações cardíacas, febre pela quimioterapia, neutropenia febril e amenorréia.

Para cada efeito colateral ao tratamento quimioterápico ou radioterápico existe um critério comum de toxicidade que varia do grau 0 até o grau 4, conforme a intensidade deste efeito. Em consulta ao prontuário do paciente, foram constatados os efeitos colaterais mensurados, fazendo a somatória de efeitos colaterais durante todo o tratamento para cada paciente.

Na somatória dos graus de toxicidade foram avaliadas cinco categorias: nenhuma toxicidade, toxicidade de 1 a 10 pontos, de 11 a 20, de 21 a 30, e toxicidade maior que 30 pontos.

Para calcular este número total de pontos foi feita a soma das toxicidades, dividido pelo número de diferentes esquemas de QT utilizados, uma vez que alguns pacientes receberam um único esquema de QT (somatória dividida por 1) e outros chegaram a receber seis diferentes tipos (somatória dividida por 6).

#### **1.15) Análises estatísticas**

Na tentativa de responder ao objetivo deste estudo, foram avaliados estatisticamente, em análise univariada, as seguintes variáveis, como possíveis fatores prognósticos para a SG e a

SLD no câncer de mama: idade, raça, menarca, período menstrual, terapia de reposição hormonal, tabagismo, etilismo, localização do tumor, tempo de sintomatologia, uso de RT, QT e HT, exame loco-regional, número de linfonodos dissecados, número de linfonodos comprometidos, estágio clínico, estágio patológico, RE, RPr, C-erbB-2, p53, Ki-67, expressão mdr, graus de toxicidade, números de gestações, partos e abortos, história familiar, IMC, doenças associadas, além das possíveis relações entre estes parâmetros.

Os pacientes foram incluídos no presente estudo entre primeiro de janeiro a 30 de dezembro de 2001, embora tivessem o diagnóstico de câncer a partir de janeiro de 1990. O fechamento dos dados, para as análises estatísticas, considerou-se a evolução do paciente até 30 de outubro de 2002.

Após o preenchimento da ficha clínica (Anexo 2), os dados obtidos foram tabulados na planilha do programa Microsoft Excel<sup>®</sup> e realizados os testes estatísticos. O nível de significância estabelecido foi de 0,05. A sobrevida mediana estimada foi calculada a partir do estimador de Kaplan Méier (KUZMA, 1992). As análises das sobrevivências foram obtidas pela aplicação do teste de Log Rank, utilizado quando o risco dos grupos a serem comparados é aproximadamente constante ou proporcional. A estatística deste teste foi calculada pela diferença entre o número observado de falhas em cada grupo comparado com o número de falhas esperadas. A expressão do teste é obtida de forma similar do conhecido teste de Mantel-Haenszel para combinar tabelas de contingência, tendo a mesma expressão do teste score para o modelo de regressão de Cox (AJCC). O teste de Log Rank foi aplicado utilizando o softwar SPSS.

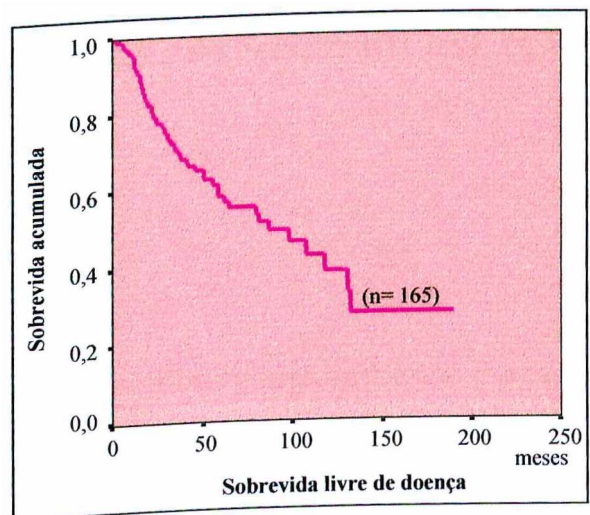
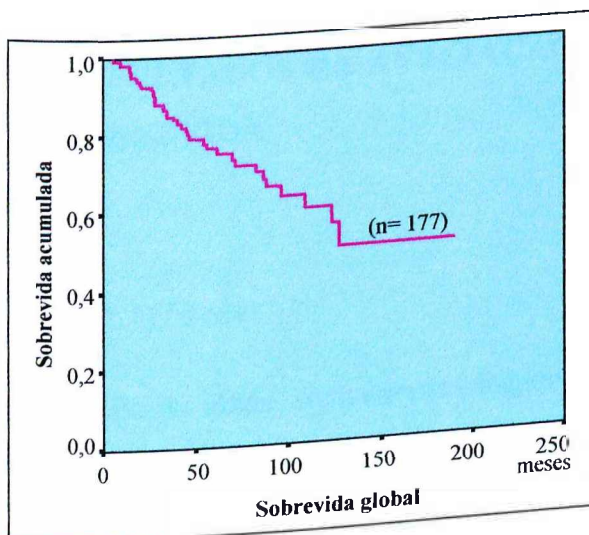
Para a comparação das médias de duas amostras independentes, assim como as de suas proporções, foi utilizado o teste *t* de Student. No caso de comparação entre médias de mais de dois grupos, utilizou-se a análise de variância a um fator. Especificamente na associação entre idade e a evolução da doença, a avaliação foi feita por meio do Coeficiente de Correlação de Pearson, cuja significância foi ratificada via teste *t* de Student. As distribuições genotípicas foram avaliadas pelo teste do Qui-quadrado, enquanto que a associação entre os fatores genéticos e os receptores tumorais teve a avaliação pela regressão logística (SIEGEL, 1975; MALETTA e BRANDÃO, 1981; SOUNIS, 1985; LAURENTI *et al.*, 1987).

## IV - RESULTADOS

### 1. RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Foram avaliados 177 pacientes com câncer de mama em tratamento ou acompanhamento que consultaram no SEONC, entre janeiro e dezembro de 2001, sendo incluídos os pacientes com diagnóstico desta neoplasia desde janeiro de 1990.

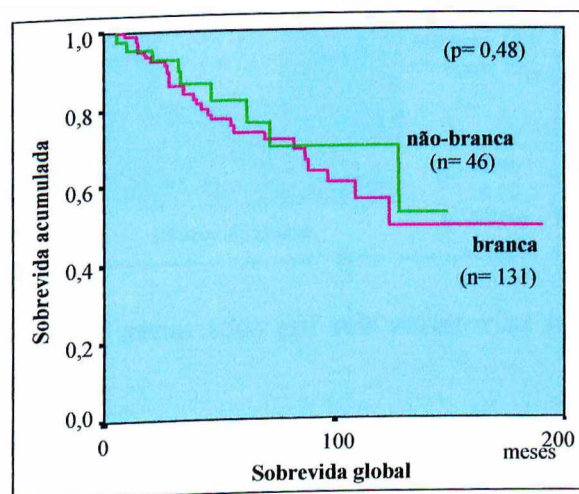
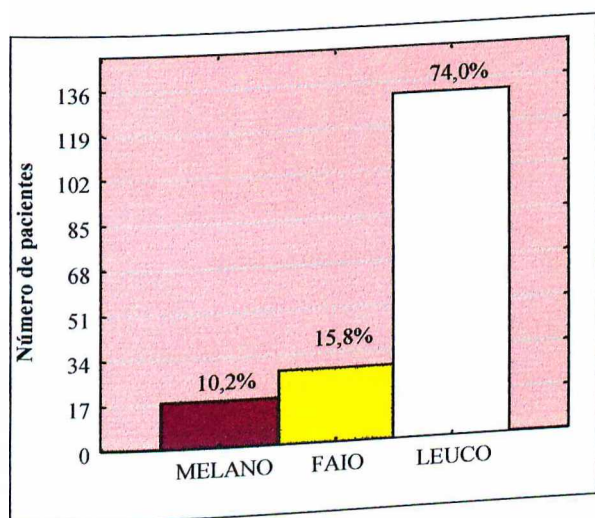
A mediana da sobrevida global estimada para os pacientes foi de 127,67 meses (IC 95%: 113,26-145,15) e a de sobrevida livre de doença estimada foi de 86,47 meses (IC 95%: 49,06-123,88) (Figura 1a e 1b), calculadas a partir do estimador de Kaplan Meier. O tempo médio de acompanhamento foi de 3,7 anos (IC 95%: 3,13-4,28).



a)  
**Figura 1. Distribuição dos pacientes com câncer de mama, segundo a sobrevida global (a) e a sobrevida livre de doença (b).**

Com relação à distribuição por sexo, foram observados 175 casos do sexo feminino e dois do sexo masculino.

Foram considerados da raça branca 74,0% dos pacientes com câncer de mama (Figura 2a). Na análise de SG (Figura 2b) e SLD estratificadas pela raça, não houve diferença estatisticamente significativa na comparação de raça branca e negra.



a)

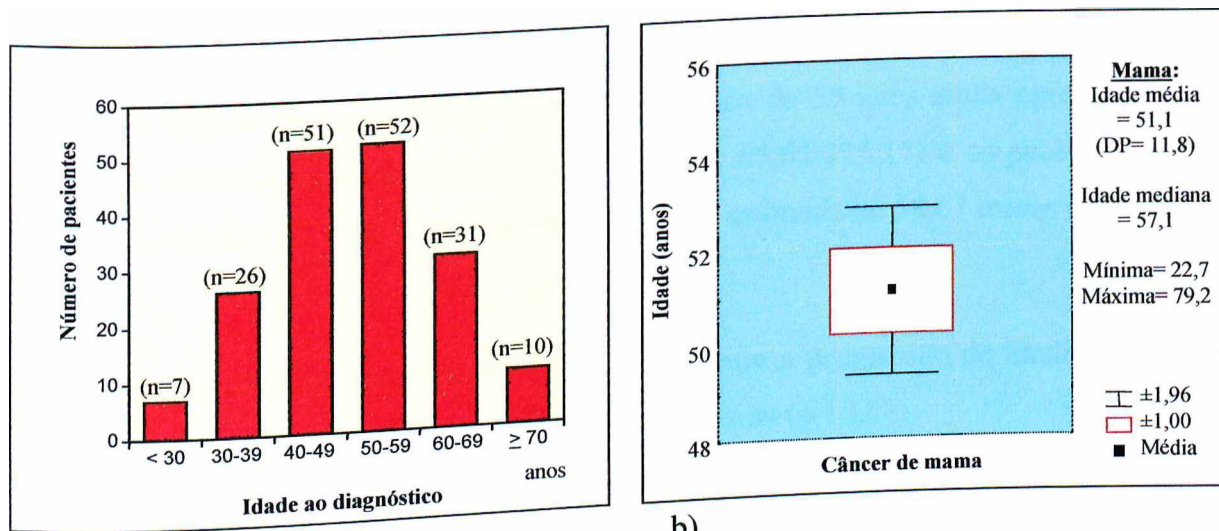
b)

**Figura 2. Freqüência e sobrevida global dos pacientes com câncer de mama, segundo sua raça.**

## 2. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO EM RELAÇÃO À SOBREVIDA

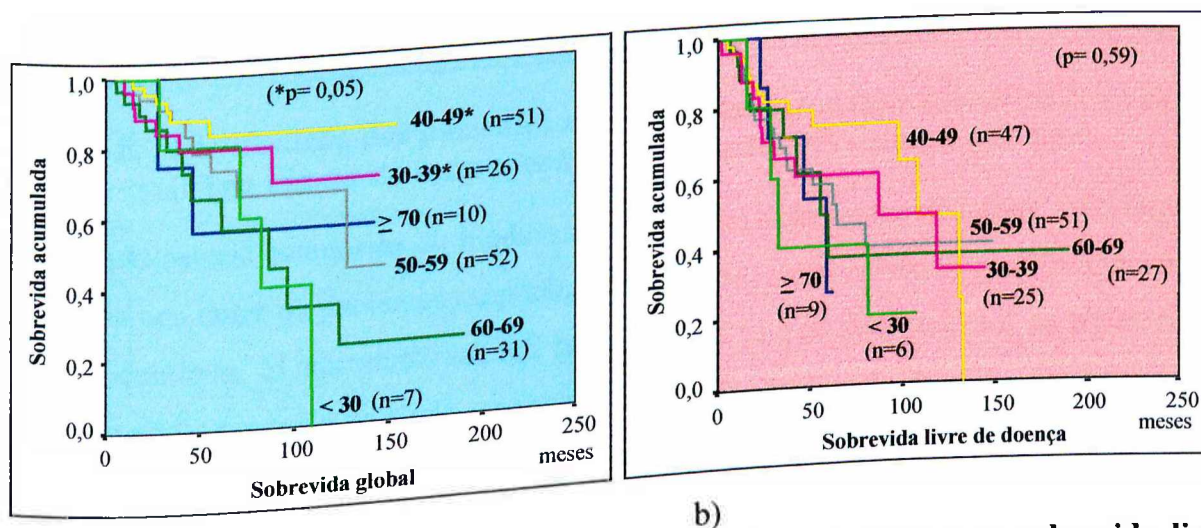
### 2.1) Idade

Na análise da idade, os pacientes foram agrupados em seis categorias, conforme Figura 3a e apresentaram idade média e mediana conforme Figura 3b.



a) **Figura 3. Idade dos pacientes com câncer de mama separados em seis categorias (a) e idade média e mediana (b).**

Houve uma diferença estatisticamente significativa entre as curvas de SG ( $p= 0,05$ ), com melhor sobrevida para os pacientes na faixa etária de 30 a 49 anos (Figura 4a). A significância não foi percebida na SLD ( $p= 0,59$ ) (Figura 4b).

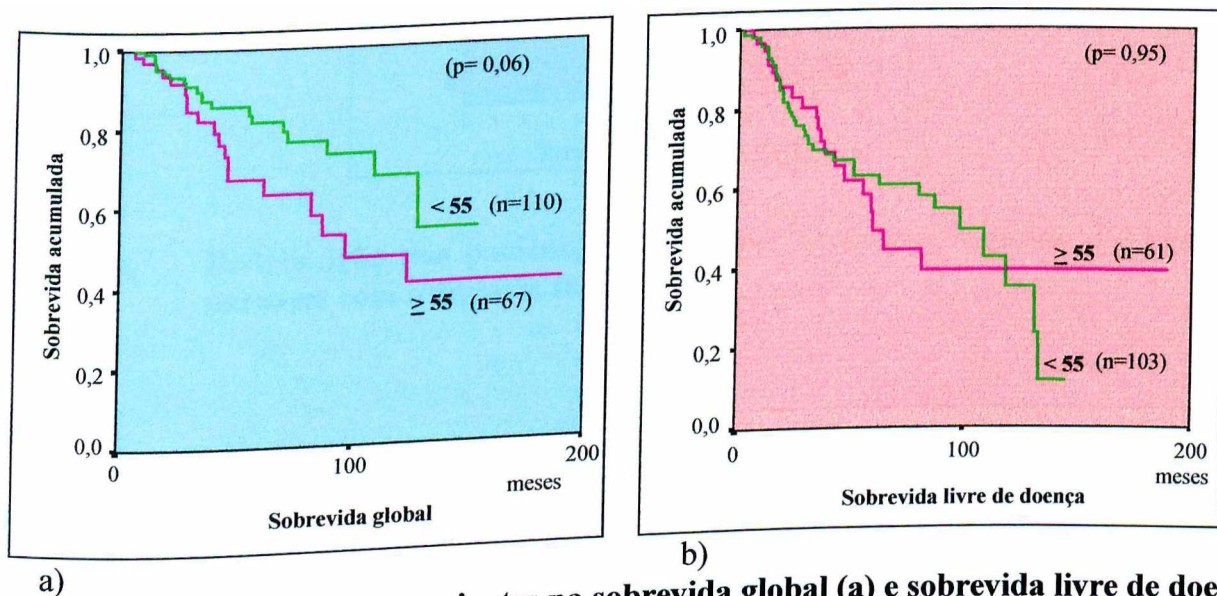


a) **Figura 4. Distribuição dos pacientes, na sobrevida global (a) e na sobrevida livre de doença (b) no câncer de mama, subdivididas em categorias etárias.**

Os pacientes também foram avaliados conforme idade superior ou inferior a 55 anos. Não foi encontrada significância estatística na SG ( $p= 0,06$ ) (Figura 5a) embora os pacientes com menos de 55 anos tenham apresentado sobrevida mediana estimada de 119,24 meses (IC 95%: 105,89-132,19) e os com idade superior ou igual a 55 anos uma sobrevida mediana estimada

de 96,53 (IC 95%: 87,34-137,72). Na SLD também não houve diferença significativa ( $p= 0,95$ ) (Figura 5b), mas os pacientes com menos de 55 anos ainda apresentaram maior sobrevida mediana estimada (97,4 meses; IC 95%: 69,63-125,17) e os pacientes com idade superior ou igual a 55 anos uma sobrevida mediana estimada de 58,67 meses (IC 95%: 47,32-70,02).

Não houve significância estatística na correlação entre a progressão de idade e a progressão do estadiamento entre os pacientes com câncer de mama ( $p= 0,21$ ).



**Figura 5. Distribuição dos pacientes na sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) no câncer de mama, conforme a idade < 55 anos ou  $\geq 55$  anos.**

Avaliando as seis categorias de idade e a resposta ao tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico entre os pacientes com câncer de mama, foi constatado que 105 permaneceram em RC contínua, 61 apresentaram RC temporária e 11 não responderam ao tratamento, não havendo predominância de qualquer faixa etária nestes grupos de resposta, confirmando que a idade não foi um fator significativo na evolução destes pacientes ( $p= 0,66$ ).

## 2.2) História familiar

Nos 177 pacientes com câncer de mama avaliados foram constatadas neoplasias familiares em parentes de primeiro e segundo graus em 118 (67,0%) (Figura 6), sendo os tumores mais freqüentes o de mama e o de intestino (Tabela 1).

As neoplasias familiares que acometeram um ou mais parentes dos 118 pacientes com câncer de mama estão descritas na tabela 1, sendo que 39 relataram três ou mais casos na família (Figura 6).

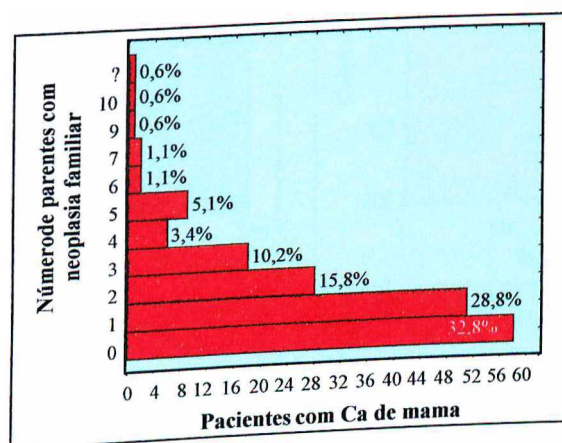


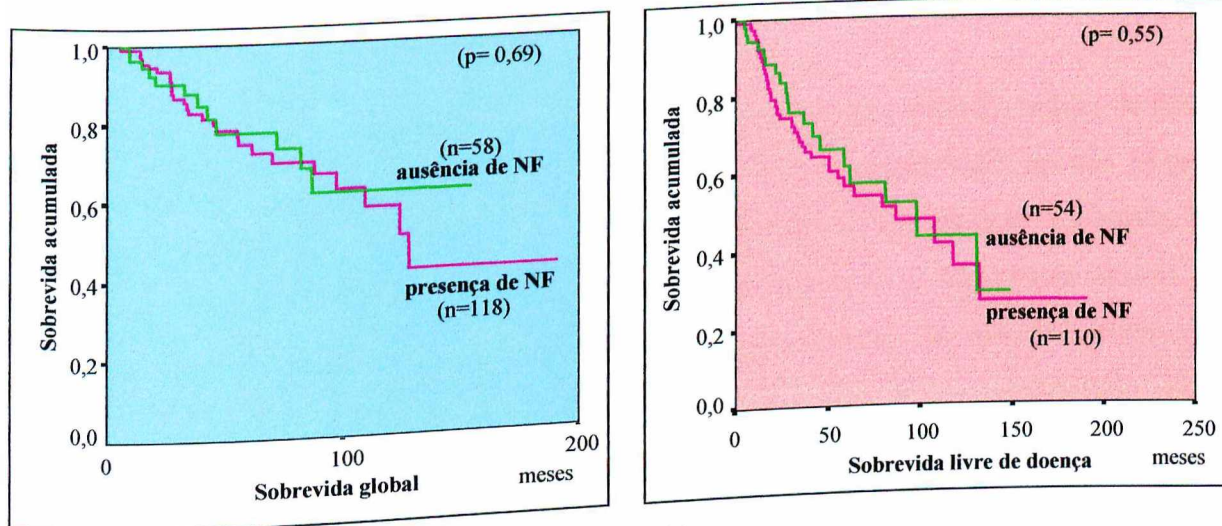
Figura 6. Distribuição dos pacientes com câncer de mama, segundo o número de parentes com neoplasia familiar.

Tabela 1. Distribuição das neoplasias familiares dos pacientes com câncer de mama.

Neoplasias familiares dos pacientes com câncer de mama					
Tipo	N	%	Tipo	N	%
Tumor de mama	96	35,6	Linfoma	5	1,9
Tumor de intestino	31	11,5	Leucemia	4	1,5
Tumor de cabeça e pescoço	23	8,5	Tumor hepático	4	1,5
Tumor de pulmão	19	7,0	Tumor de pâncreas	4	1,5
Tumor de estômago	16	5,9	Tumor cerebral	3	1,1
Tumor de próstata	16	5,9	Tumor renal	3	1,1
Tumor de útero	11	4,1	Tumor ósseo	2	0,7
Tumor de ovário	11	4,1	Tumor de esôfago	1	0,4
Tumor de colo de útero	10	3,7	Tumor de vagina	1	0,4
Tumor de pele / melanoma	6/1	2,2/0,4	Outras neoplasias	3	1,0
<b>Total</b>				<b>270</b>	

Pacientes com história familiar positiva para neoplasia em comparação com os de história negativa não apresentaram nenhuma diferença significativa quer na SG (Figura 7a) quer na SLD (Figura 7b).

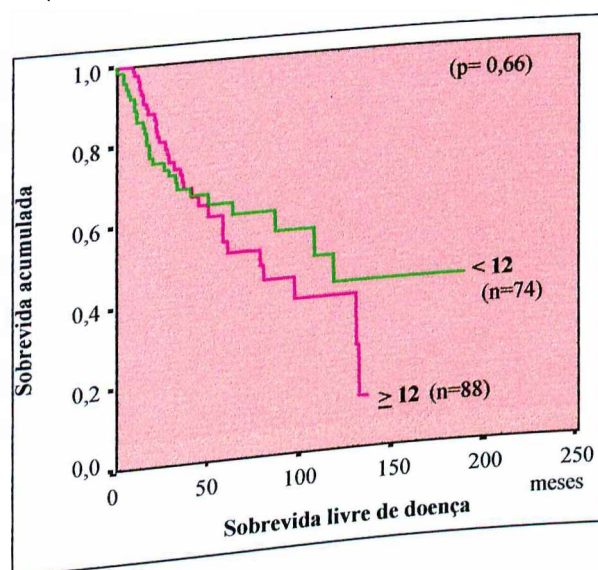




a) **Figura 7. Distribuição da sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b), de acordo com a presença ou não de neoplasias familiares (NF) de pacientes com câncer de mama.**

### 2.3) Menarca

Foi analisada a relação entre a precocidade da menarca na influência da SG e da SLD entre as pacientes com câncer de mama, divididas entre as que apresentaram menarca antes e após/ou 12 anos de idade. Não houve diferença estatística na SG ( $p=0,18$ ) ou na SLD ( $p=0,66$ ) entre os dois grupos de pacientes (Figura 8).



**Figura 8. Distribuição das pacientes na sobrevida livre de doença no câncer de mama com menarca antes e após/ou 12 anos.**

## 2.4) Período de menstruação

A avaliação das 173 mulheres com câncer de mama mostrou que o tempo médio de fertilidade foi de  $33,02 \pm 9,04$  anos. Analisando o período total de ciclos menstruais, apenas 14 mulheres relataram este período como menor que 20 anos e 159 como maior ou igual a 20 anos. Não foi encontrada nenhuma diferença significativa tanto na SG quanto na SLD entre os dois grupos. Foram refeitas as análises para um período menor que 30 anos de atividade menstrual (51 casos) e maior ou igual a 30 anos (122 casos), não sendo encontrado diferença estatisticamente significativa na SG dos dois grupos. Com relação à SLD, 48 mulheres relataram período de atividade menstrual menor que 30 anos e 115 mulheres com período maior ou igual a 30 anos, também não havendo diferença significativa nos dois grupos. Portanto, neste grupo de mulheres não foi possível demonstrar que os ciclos hormonais tivessem interferência na sobrevida após o diagnóstico de câncer de mama.

Na avaliação das pacientes que menstruaram por mais de 30 anos em comparação com as que o fizeram por menos anos também não se encontrou diferença estatística na SG ( $p= 0,34$ ) e na SLD ( $p= 0,50$ ) (Figura 9).

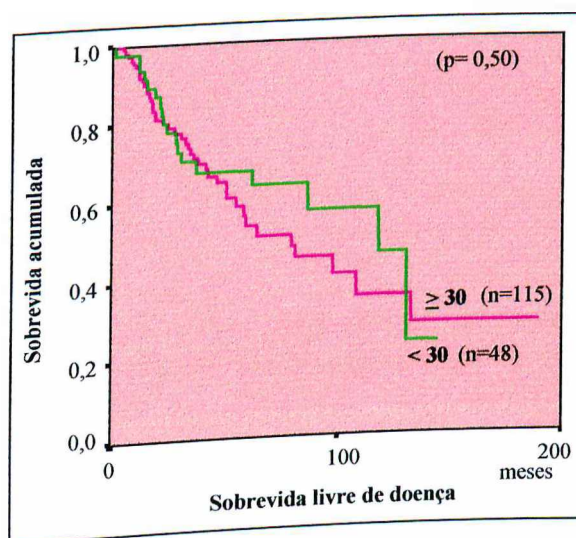
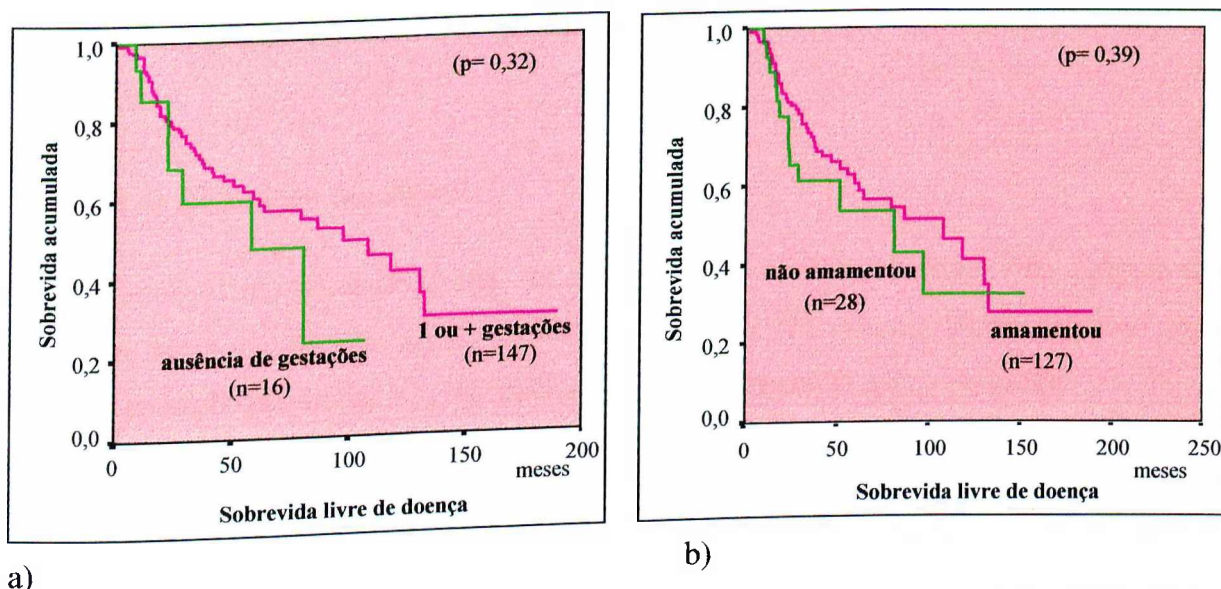


Figura 9. Distribuição das pacientes com câncer de mama na sobrevida livre de doença, conforme período menstrual menor e maior ou igual a 30 anos.

## 2.5) História obstétrica

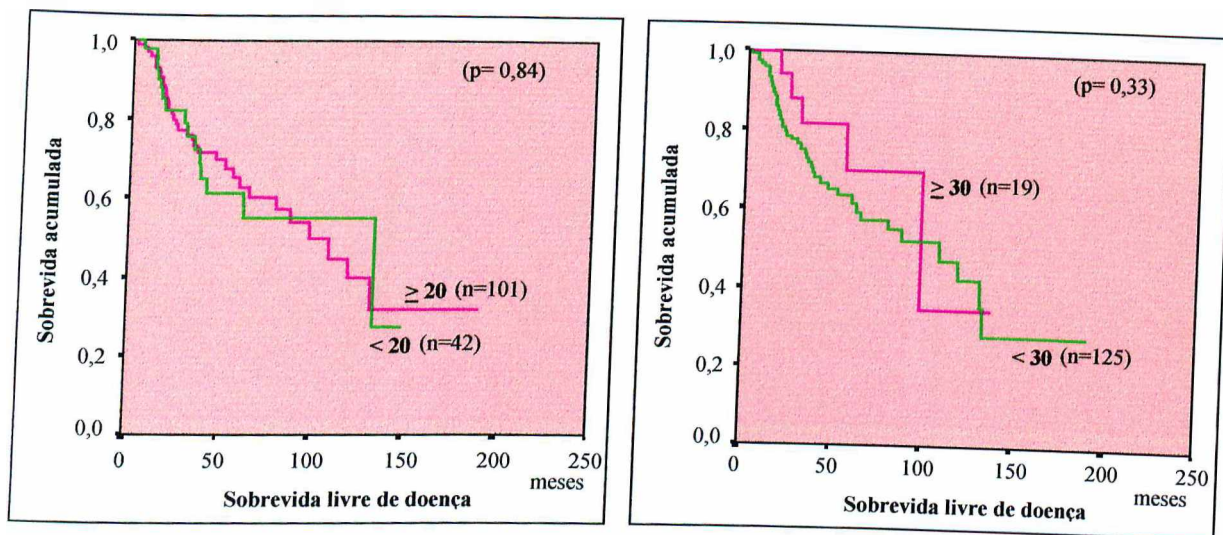
Tanto na análise de sobrevida das pacientes com câncer de mama e a sua relação com o número de gestações quanto na avaliação do número de partos e de abortos quer na SG ( $p= 0,72$ ), quer na SLD ( $p= 0,32$ ) (Figura 10a) também não se verificou qualquer relação de significado estatístico.

A amamentação não foi um fator que influenciou a SG ( $p= 0,56$ ) ou a SLD ( $p= 0,39$ ) neste grupo de pacientes portadoras de neoplasia de mama (Figura 10b). Nas 135 pacientes que amamentaram, a média de SG foi de 130 meses e, nas que não o fizeram, a média foi de 105 meses. Na SLD permanece a diferença de 20 meses a favor das que amamentaram, embora sem significância estatística.



**Figura 10. Distribuição das pacientes com câncer de mama na sobrevida livre de doença, segundo o número de gestações (a) e ao ato de amamentar (b).**

Não houve significância estatística se o primeiro filho foi gerado antes ou após os 30 anos de idade (Figura 11a) nem antes ou depois dos 20 anos de idade (Figura 11b). Na análise de idade (Figura 11a) nem antes ou depois dos 20 anos de idade, obteve-se na SG média de 109 meses para a idade até 20 anos e média de 135 meses para as mais idosas, com 26 meses a mais na sobrevida. Na análise de SLD, a diferença também a favor das mais velhas, foi de 12 meses, o que não foi significativo. Na análise de gravidez antes ou após os 30 anos de idade, houve uma diferença de 24 meses a favor das pacientes com menos de 30 anos na SG e de apenas sete meses na SLD, também sem significância estatística.



a)

b)

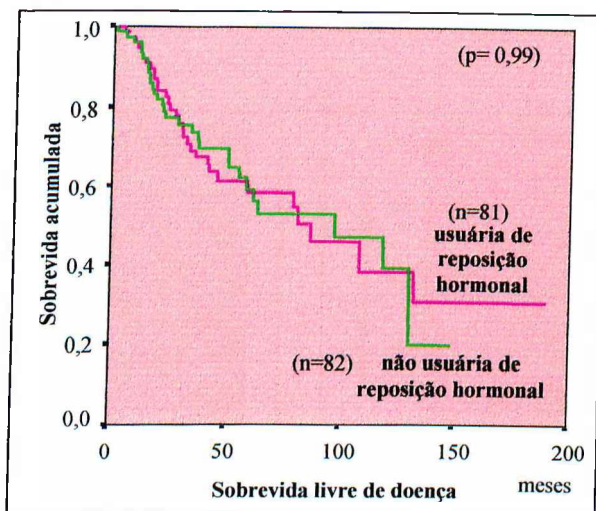
**Figura 11. Distribuição das pacientes com câncer de mama e sobrevida livre de doença, segundo a idade da 1ª gestação,  $\geq 20$  anos ou  $<$  (a) e  $\geq 30$  anos ou  $<$  (b).**

## 2.6) Reposição hormonal

Nas pacientes com câncer de mama, foi detectado que 48,9% se submeteram a algum tipo de reposição hormonal durante algum período de sua vida. No entanto, 50,0% negaram qualquer tipo de reposição hormonal e 1,1% não conseguiram responder a esta pergunta.

Na análise de sobrevida entre as pacientes que fizeram e as que não fizeram uso da reposição hormonal, não houve diferença estatisticamente significativa, tanto para a SG ( $p= 0,97$ ) quanto para a SLD ( $p= 0,99$ ) (Figura 12).

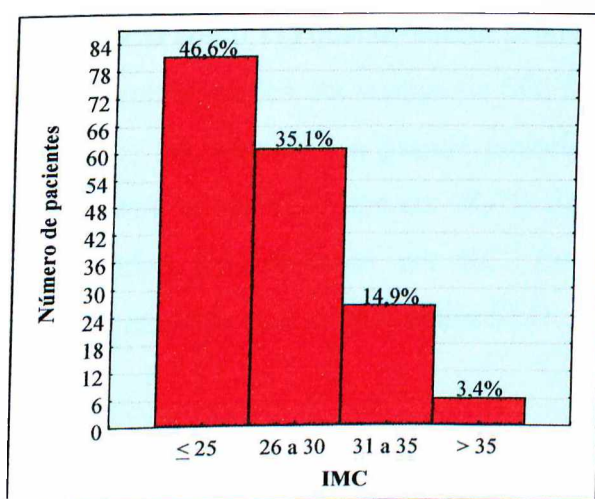
Na avaliação das 173 pacientes, conforme o uso ou não de terapia de reposição hormonal durante qualquer período de tempo, houve uma distribuição homogênea dos dois grupos: 88 mulheres negaram qualquer tipo de reposição e 85 confirmaram o uso superior a 30 dias. As não usuárias da terapia de reposição hormonal apresentaram média de SG de 114,23 meses e média de SLD de 85,38 meses; as usuárias, média de SG de 124,07 meses e média de SLD de 98,03 meses. Embora sem significância estatística, o grupo de usuárias apresentou maior SG e mais SLD que as não usuárias.



**Figura 12. Distribuição das pacientes com câncer de mama na sobrevivência livre de doença, baseada em usuárias e não usuárias de reposição hormonal.**

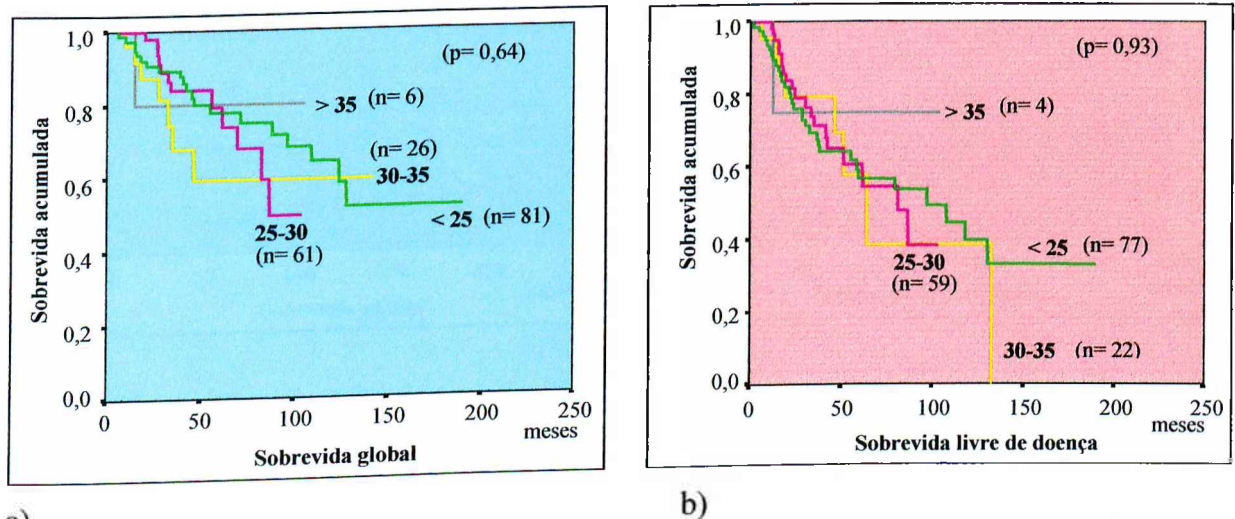
### 2.7) Índice de massa corpórea (IMC)

Com relação ao IMC, a distribuição entre os pacientes portadores de câncer de mama está demonstrada na Figura 13. Apresentaram IMC acima do índice 25 mais de 50% dos pacientes.



**Figura 13. Distribuição dos pacientes com câncer de mama, segundo o índice de massa corpórea (IMC).**

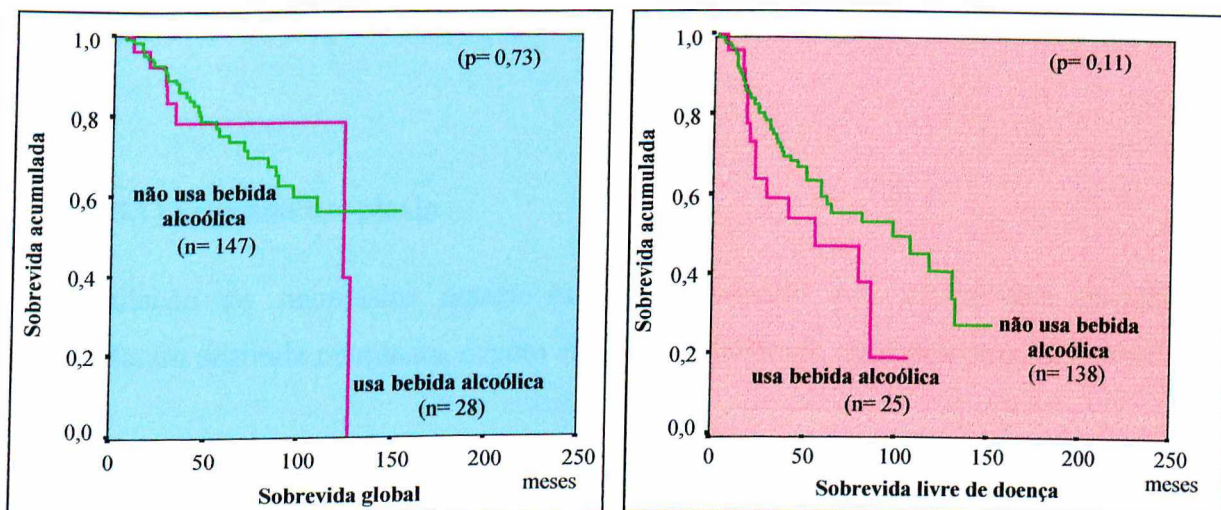
Não houve diferença significativa tanto na SG ( $p= 0,64$ ) (Figura 14a) quanto na SLD ( $p= 0,93$ ) (Figura 14b) na comparação entre os diversos índices de IMC.



a) **Figura 14.** Distribuição dos pacientes com sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) com câncer de mama, segundo o índice de massa corpórea (IMC).

## 2.8) Tabagismo e etilismo

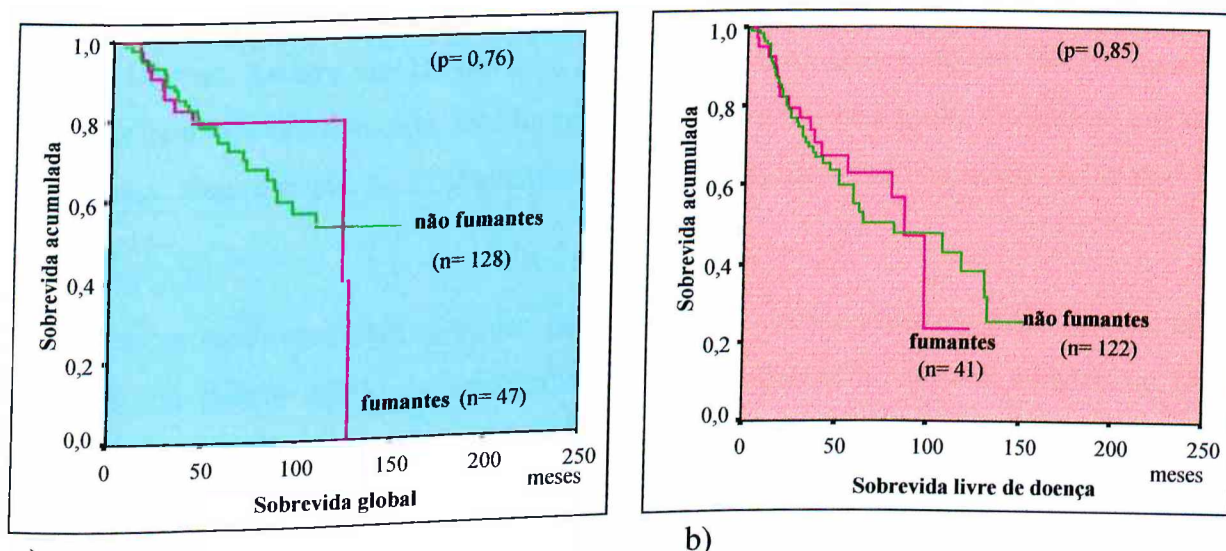
Entre os pacientes com neoplasia mamária, o percentual de usuários de bebidas alcoólicas (mínimo de duas vezes por semana) foi de 19,0%, mas não apresentaram significância estatística na SG ( $p= 0,73$ ) e na SLD ( $p= 0,11$ ) quando foram avaliados pelo seu uso e não uso (Figura 15a e 15b). No final das observações, na análise de SG, foi notado que os pacientes que usaram bebida alcoólica e os não usuários, a grande maioria estavam vivos (75,0% e 77,5%, respectivamente). Já na análise de SLD apenas 48,0% dos usuários estavam vivos, enquanto 64,5% dos não usuários permaneciam em RC. Embora não haja diferença significativa nestes dados, os não usuários apresentam maior SLD.



a) b)  
**Figura 15. Distribuição dos pacientes com câncer de mama, com sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) que fazem uso ou não de bebida alcoólica.**

Foi constatado que entre os pacientes com câncer de mama, apenas 26,8% confirmaram o vício de fumar, não sendo percebida diferença significativa na SG ( $p= 0,76$ ) e na SLD ( $p= 0,85$ ) (Figura 16) entre os que fazem uso ou não do fumo.

Na análise de SG, foi notado que 76,5% dos usuários estavam vivos em comparação com 78,7% dos não usuários. Na SLD permanecem vivos e livres da doença 61,0% entre os usuários em comparação com 62,3% dos não usuários.



a) b)  
**Figura 16. Distribuição dos pacientes fumantes ou não fumantes, com câncer de mama, com relação à sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b).**

### 3. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO CLÍNICA, TERAPÊUTICA E LABORATORIAL

#### 3.1) Segunda neoplasia

Na avaliação de neoplasias anteriores, foi constatado que 97,7% dos pacientes não apresentaram segunda neoplasia, exceto em quatro pacientes, conforme mostra a tabela 2.

**Tabela 2. Freqüência da segunda neoplasia.**

Tumor primário	Segunda neoplasia	
	Local	Nº de casos
Mama	Colo do útero	1
	Intestino	1
	Ovário	1
	Tireóide	1
<b>Total</b>		<b>4</b>

#### 3.2) Doenças associadas

Dos 177 pacientes, apenas 68 não apresentaram nenhuma doença concomitante à neoplasia.

Na descrição das doenças associadas, num total de 257, verificou-se que a hipertensão arterial essencial foi a mais freqüente, acometendo 63 pacientes. Vinte e duas pacientes apresentaram mioma uterino. Dentre as 15 doenças da tireóide encontradas, foram discriminadas seis bóciós, cinco hipotireoidismos, três hipertireoidismos e um não soube denominar sua doença tireoidiana. Houve relato de 12 pacientes com diabetes, não sendo especificado se tipo I ou II (Tabela 3).

Nas doenças cardiovasculares, foram notadas quatro cardiopatias chagásicas, duas anginas pectoris, um infarto agudo do miocárdio e uma insuficiência cardíaca congestiva. Dos 13 distúrbios psiquiátricos, a maioria foi de depressão.

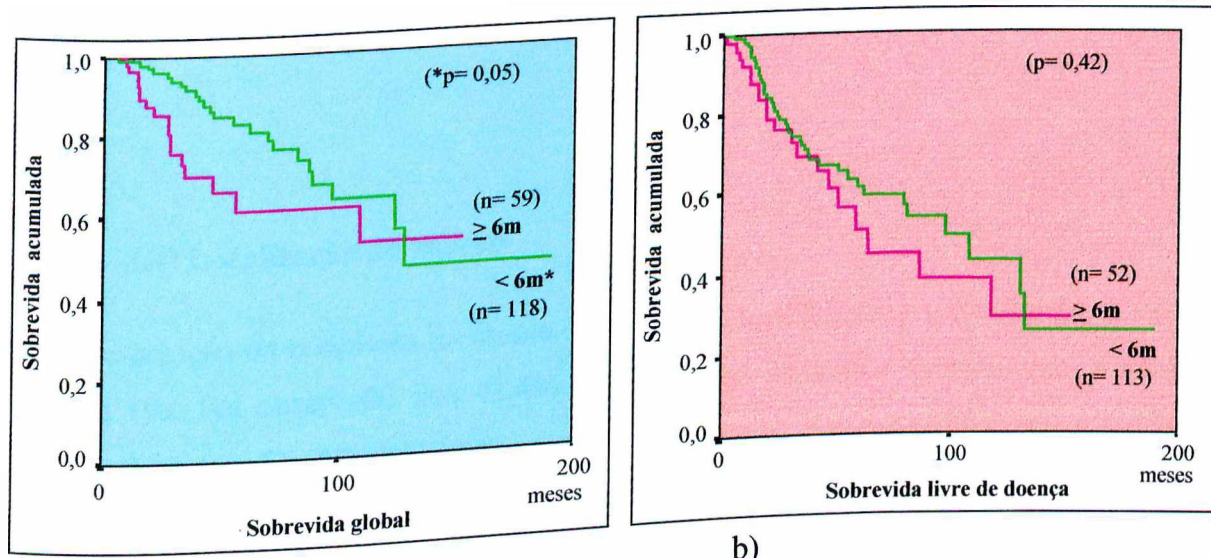


**Tabela 3. Distribuição das 10 doenças associadas mais freqüentes e o número de casos de cada uma delas.**

Doença associada	Nº de casos	Freqüência
Hipertensão arterial essencial	63	24,5
Mioma uterino	22	8,6
Doenças da tireóide	15	5,8
Distúrbios psiquiátricos	13	5,1
Diabetes	12	4,7
Artrose	8	3,1
Cardiopatas	8	3,1
Gastrite	7	2,7
Litíase biliar	7	2,7
Doenças benignas de mama	5	1,9
Outras doenças	29	11,3
<b>Total de doenças associadas</b>	<b>257</b>	<b>73,5</b>
<b>Sem doença associada</b>	<b>68</b>	<b>26,5</b>

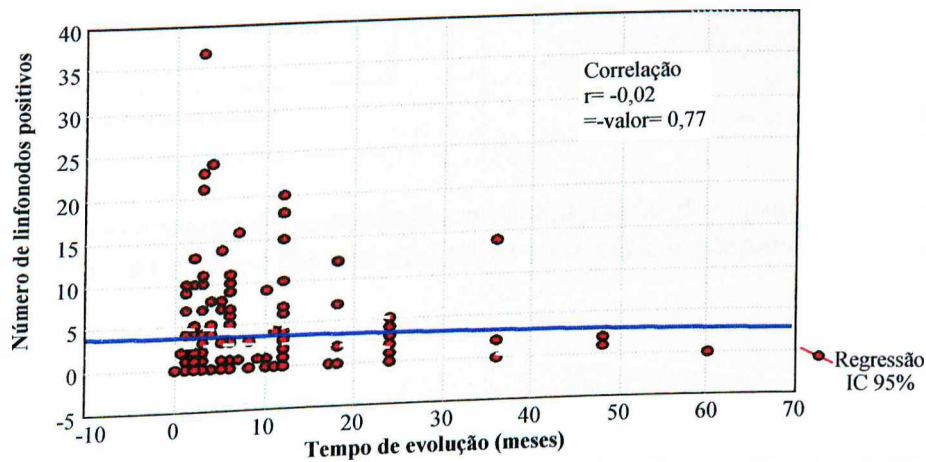
### 3.3) Tempo de sintomatologia

Todos os pacientes foram avaliados quanto ao tempo de evolução dos primeiros sinais e sintomas da neoplasia até a data da cirurgia, sendo subdivididos em três grupos: sinal ou sintoma < 6 meses, entre 6 e 12 meses e > 12 meses. Na SLD (Figura 17b) não houve diferença estatisticamente significativa para o tempo de sintomatologia. Na avaliação de diferença estatisticamente significativa para o tempo de sintomatologia  $\geq$  ou < 6 meses houve significância na SG ( $p=0,05$ ) nos pacientes com câncer de mama (Figura 17a) que apresentavam maior tempo de evolução até procurar ajuda médica.



**Figura 17. Distribuição dos pacientes com câncer de mama com sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b), segundo a evolução da sintomatologia maior ou menor que seis meses.**

Foi avaliado se o tempo de evolução da sintomatologia teria influência no número de linfonodos positivos detectados pelo exame anátomo-patológico da peça cirúrgica, não sendo encontrado significância estatística entre estas variáveis ( $p= 0,77$ ). Foi detectado que a maioria dos pacientes com linfonodos positivos apresentaram sinais e sintomas no período de zero a 12 meses (Figura 18).



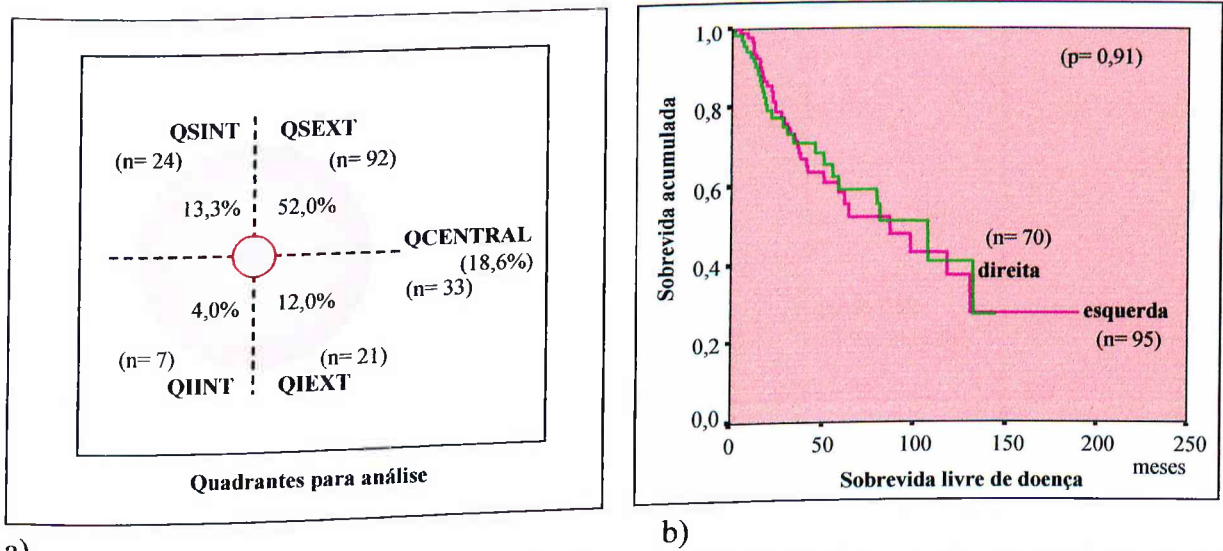
**Figura 18.** Correlação entre o tempo de evolução da sintomatologia com o número de linfonodos positivos detectados pelo exame anátomo-patológico, para pacientes com câncer de mama.

Foi observada uma mediana de cinco meses de sintomatologia, com variação de zero a 60 meses.

### 3.4) Localização do tumor

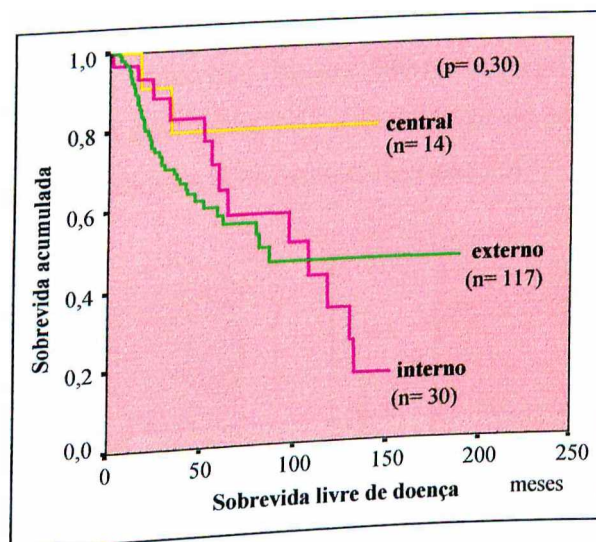
A apresentação da neoplasia da mama, conforme a localização por quadrante, é mostrada na Figura 19a. Foi observado que 42,4% (75/177) dos pacientes apresentaram a neoplasia na mama direita e 57,6% (102/177) na mama esquerda, havendo diferença estatística nesta distribuição ( $p= 0,05$ ).

Quando foram analisadas a SG e a SLD comparando-se mama direita e mama esquerda, não foi encontrada qualquer diferença estatisticamente significativa na SG ( $p= 0,72$ ) e SLD ( $p= 0,91$ ) (Figura 19b).



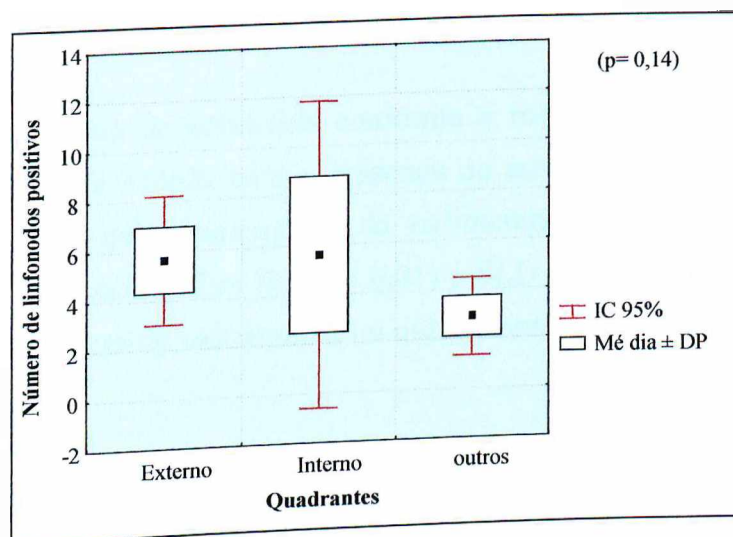
a) **Figura 19.** Porcentagem de ocorrência na localização dos quadrantes (a) e sobrevida livre de doença (b) nos pacientes com câncer, dependendo da mama.

Na análise das neoplasias de mama por localização dos quadrantes agrupados em externos, internos e central não se percebeu significância estatística na SG ( $p=0,39$ ) e na SLD ( $p=0,30$ ) (Figura 20).



**Figura 20.** Sobrevida livre de doença nos pacientes com câncer de mama distribuídos segundo o quadrante.

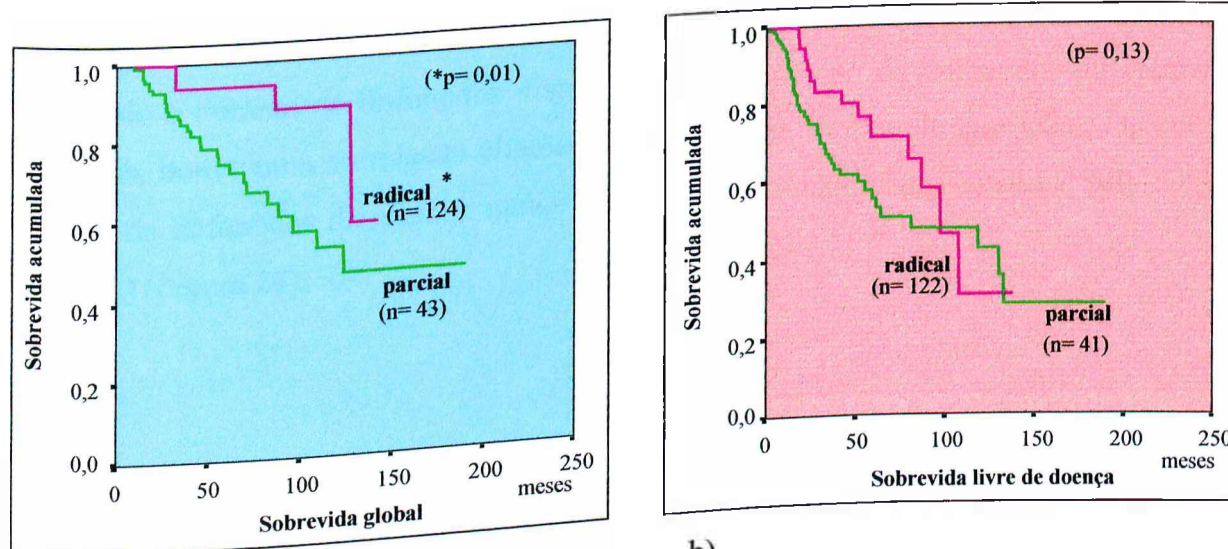
Na avaliação do número médio de linfonodos positivos em função da localização do quadrante do tumor da mama, não houve diferença significativa quando o tumor acometeu os quadrantes internos ou os externos da mama ( $p=0,14$ ) (Figura 21).



**Figura 21.** Número médio de linfonodos positivos conforme a localização do quadrante do tumor de mama.

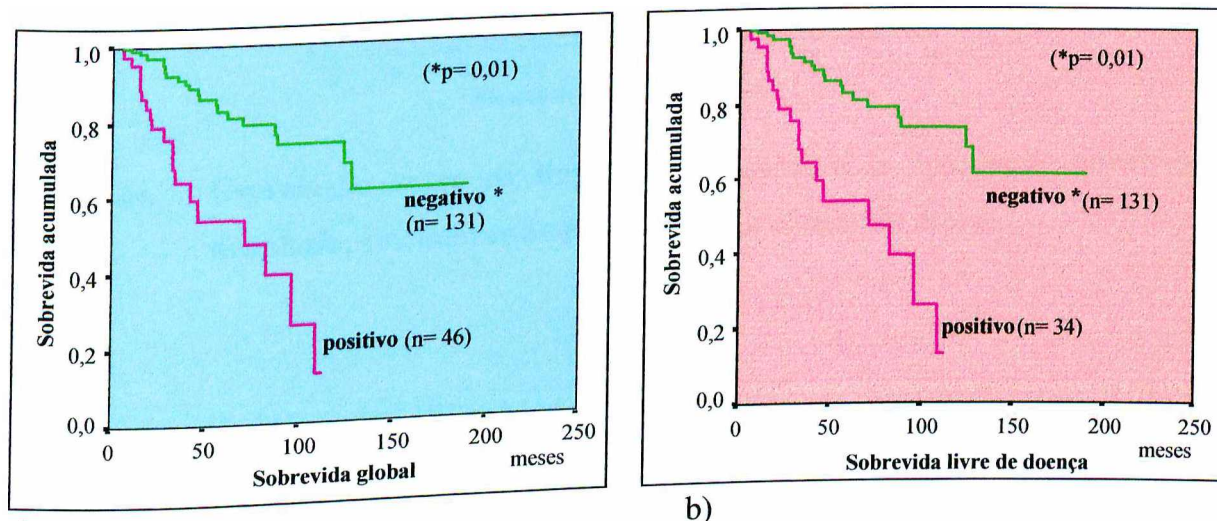
### 3.5) Tipo de cirurgia realizada

Na avaliação da importância da cirurgia radical ou parcial para o câncer de mama, foi verificada uma diferença significativa na SG (Figura 22a) para os pacientes submetidos à mastectomia radical ( $p= 0,01$ ), mas não houve diferença significativa na SLD ( $p= 0,13$ ) (Figura 22b). Dos 177 pacientes avaliados, 167 submeteram-se ao tratamento cirúrgico, sendo que 124 fizeram mastectomia radical e 43 mastectomia parcial.



**Figura 22.** Sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) nos pacientes com câncer de mama, segundo o tipo de cirurgia (parcial ou radical).

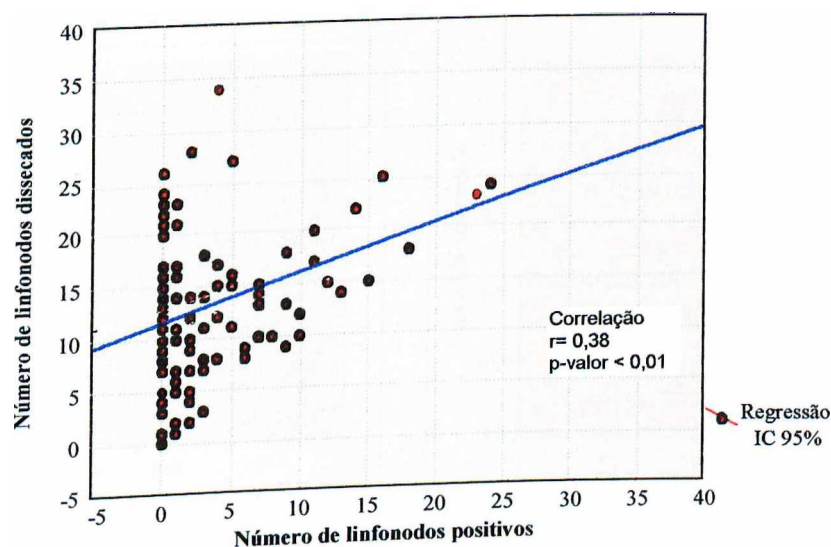
Ressaltando a importância da sobrevida conforme a ressecabilidade da tumoração, foram avaliados os pacientes de acordo com a presença ou ausência de neoplasia mensurável no momento do início da quimioterapia ou da radioterapia. A diferença de sobrevida foi altamente significativa, com melhor SG ( $p= 0,01$ ) e SLD ( $p= 0,01$ ) para os pacientes que se apresentaram ao tratamento de radioterapia ou quimioterapia sem doença mensurável (Figura 23a e 23b).



a)  
**Figura 23.** Distribuição de todos os pacientes na sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b), segundo o exame loco-regional.

### 3.6) Linfonodos dissecados e linfonodos comprometidos

Avaliando o número de linfonodos dissecados e a proporção de linfonodos infiltrados pela neoplasia, houve uma correlação altamente significativa, mostrando que quanto maior for o número de linfonodos dissecados maior será o de linfonodos comprometidos pela neoplasia ( $p < 0,01$ ) (Figura 24).

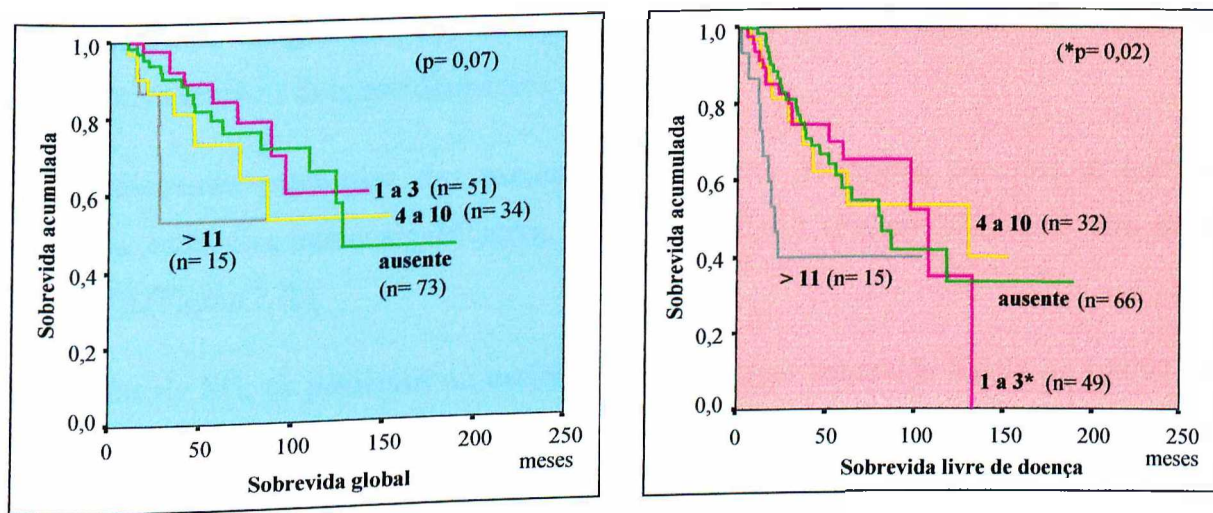


**Figura 24. Correlação entre os linfonodos dissecados e linfonodos positivos pela neoplasia, considerando pacientes com câncer de mama.**

Os números de linfonodos dissecados foram significantes para a SG ( $p= 0,01$ ) e não significantes na análise da SLD.

Nos 177 portadores com câncer de mama foram obtidas informações do *status* linfonodal de 173 pacientes para a análise de SG. Setenta e três apresentaram todos os linfonodos negativos, 51 com um a três linfonodos positivos, 34 com quatro a 10 linfonodos comprometidos e 15 com mais de 11 linfonodos infiltrados.

Na análise de SG, notou-se que o número de linfonodos positivos não foi um fator estatisticamente significativo ( $p= 0,07$ ) (Figura 25a). No entanto, este número de linfonodos positivos influenciou a sua SLD ( $p = 0,02$ ) (Figura 25b).



a)

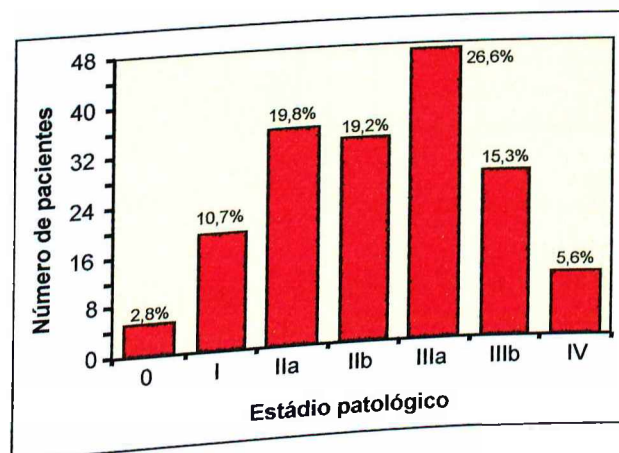
b)

**Figura 25.** Sobrevida global (a) e sobrevivida livre de doença (b), segundo o número de linfonodos positivos em pacientes com câncer de mama.

Também não houve correlação significativa entre as categorias de idade e o número médio de linfonodos positivos para os pacientes com câncer de mama ( $p = 0,74$ ).

### 3.7) Estadiamento

Os pacientes com neoplasia mamária foram estadiados conforme a Figura 26, sendo que a maioria deles ficou no estágio II ou III (estádio IIa com 19,8% dos casos, IIb com 19,2%, IIIa com 26,6% e IIIb com 15,3%).



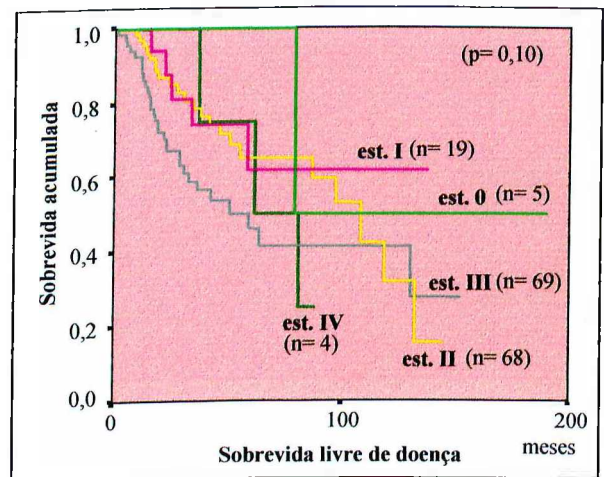
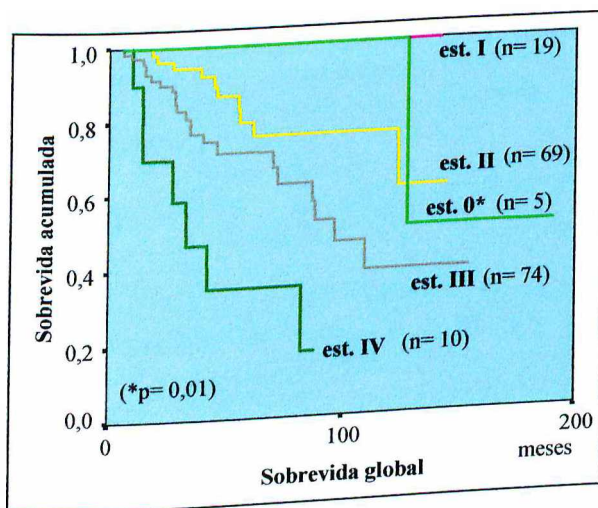
**Figura 26.** Distribuição dos pacientes com câncer de mama, segundo o seu estadiamento patológico.

A avaliação da concordância entre o estágio clínico feito pelo exame clínico e o estágio patológico pelo estudo da peça cirúrgica, verificou-se a existência de uma discordância significativa entre os dois estadiamentos com  $p=0,05$ .

No estadiamento patológico dos pacientes com câncer de mama, percebeu-se que houve diferença estatisticamente significativa na SG ( $p=0,01$ ) (Figura 27a), mas não na SLD ( $p=0,10$ ) (Figura 27b).

Na análise de SG, os pacientes no estágio 0 apresentaram sobrevida média de 158,97 meses (mediana de 127,67 meses com IC 95%: 115,29-202,35) e os pacientes no estágio IV apresentaram sobrevida média de 45,59 meses (mediana 32,73 meses com IC 95%: 12,18-53,28).

Na SLD, observou-se diferença não significativa conforme o estadiamento: estágio 0 com cinco pacientes e sobrevida média de 134,33 meses; estágio I com 19 pacientes e sobrevida média de 98,50 meses; estágio II com 68 pacientes e sobrevida média de 89,92 meses; estágio III com 69 pacientes com sobrevida média de 76,03 meses e quatro pacientes no estágio IV com sobrevida média de 66,79 meses.



a) **Figura 27. Sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) dos pacientes com câncer de mama, segundo o estadiamento patológico.**



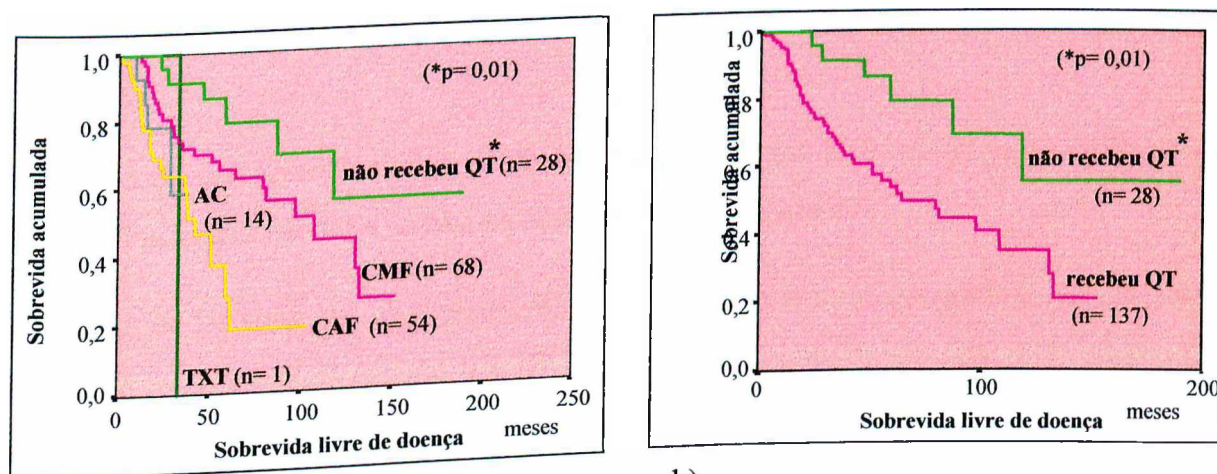
### 3.8) Radioterapia

A análise de sobrevida relacionada com a RT não foi realizada porque apenas cinco pacientes dentre os 177 não a receberam, uma vez que não é ideal comparar dois grupos com amostras tão diversas.

### 3.9) Quimioterapia

Os pacientes com câncer de mama que não receberam nenhum tipo de QT, em comparação com os demais que se submeteram a diversos esquemas antineoplásicos, apresentaram melhor sobrevida com benefício estatisticamente significativo tanto na SG ( $p=0,01$ ), quanto na SLD ( $p=0,01$ ) (Figura 28a), ressaltando que ocorreu seleção de pacientes conforme a gravidade de caso, não sendo indicado QT naqueles casos de baixo risco, mas indicando o tratamento naqueles casos de pior prognóstico.

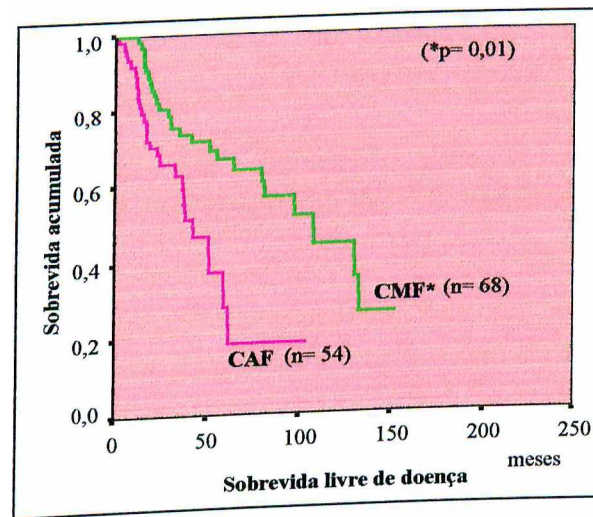
Estes foram estudados em dois grupos: os que não receberam nenhum tipo de quimioterapia comparados com o grupo que o recebeu. A melhor sobrevida continua a favor dos que nunca receberam o tratamento com SG ( $p=0,01$ ) e SLD ( $0,01$ ) significativos (Figura 28b).



a) **Figura 28.** Sobrevida livre de doença nos pacientes com câncer de mama, segundo o tipo de quimioterapia (QT) realizado (a) e se a realizaram ou não (b).

Na análise de sobrevida comparando os pacientes que receberam o esquema CMF e os que receberam o CAF, houve significância tanto na SG ( $p=0,01$ ) quanto na SLD ( $p=0,01$ ) a favor do CMF (Figura 29).

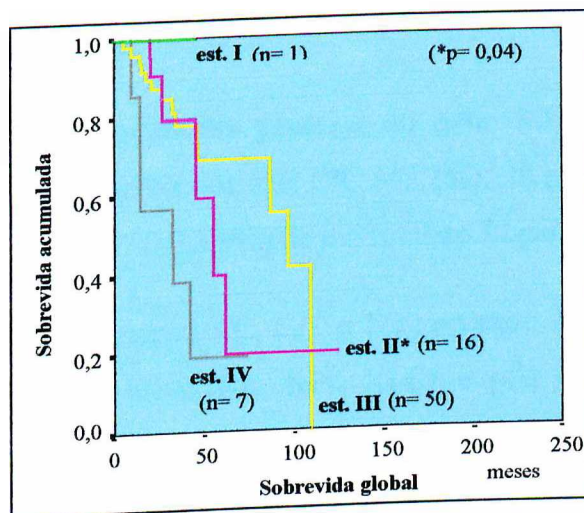
Dos 68 pacientes que receberam o esquema de QT com CMF a maioria se encontrava no estágio II (40 casos) e III (20 casos), não havendo diferença de significância entre eles. Os pacientes do estágio II apresentam a SG média de 126,32 meses (IC 95%: 110,69-141,95) e os do estágio III a SG média foi de 101,18 meses (IC 95%: 74,42-127,94), sem significância na SG ( $p=0,13$ ) e na SLD ( $p=0,16$ ).



**Figura 29.** Sobrevida livre de doença nos pacientes que se utilizaram de esquema quimioterápico com CMF ou com CAF.

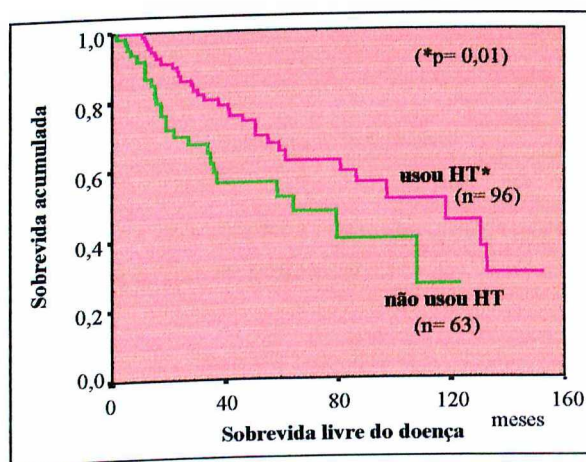
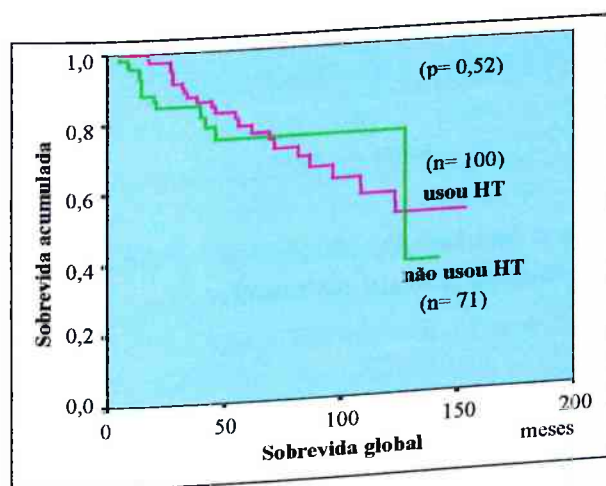
Na análise do uso de antraciclina conforme o estadiamento, houve diferença estatisticamente significativa na SG ( $p=0,04$ ) e não na SLD ( $p=0,75$ ) (Figura 30).

Na análise de 74 pacientes que receberam algum esquema com antraciclina, grande maioria também apresentou-se no estágio II e III. No estágio II foram 16 pacientes e no estágio III 50 pacientes e mais sete pacientes no estágio IV. No estágio II, a SG média foi de 61,63 meses (IC 95%: 34,73-88,53); no estágio III a SG média foi de 79,49 meses (IC 95%: 64,64-94,35) e no estágio IV de 33,78 meses (IC 95%: 16,15-51,42), sendo estas diferenças significativas ( $p=0,04$ ).



**Figura 30.** Sobrevida global nos pacientes que se utilizaram do esquema quimioterápico com antraciclina em diferentes estádios patológicos.

Quando foi analisada a SG (Figura 31a) relacionando o uso ou não da hormonioterapia, os que usaram algum tipo de terapêutica anti-hormonal não apresentaram melhor sobrevida que os que não o usaram ( $p=0,52$ ), mas na SLD ( $p=0,01$ ) houve diferença significativa a favor dos usuários de hormonioterapia (Figura 31b). Em ambos foi usado algum esquema de QT e também de RT.



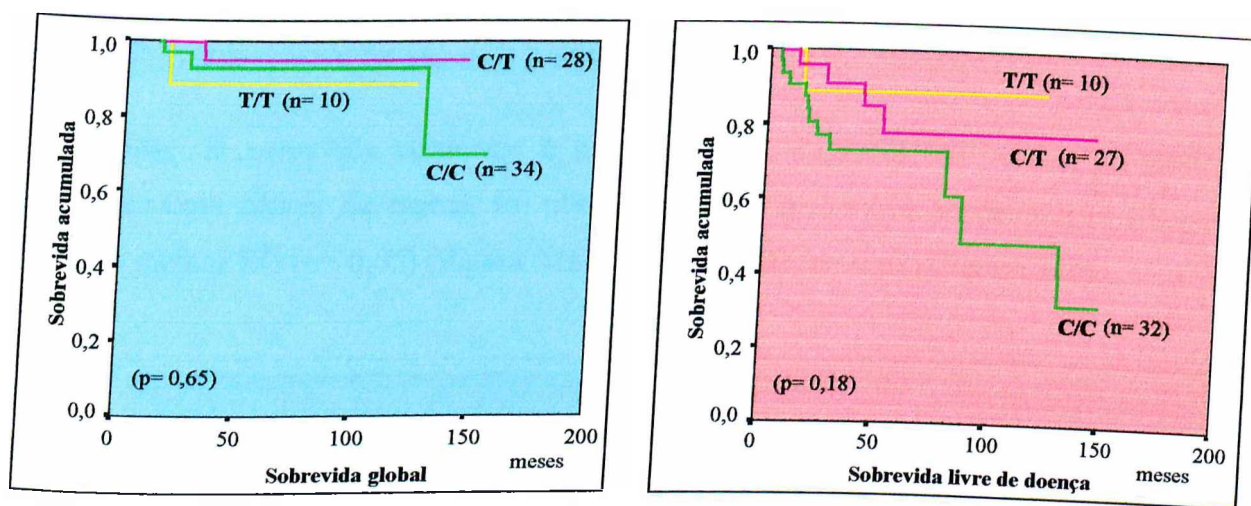
**Figura 31.** Sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) dos pacientes com câncer de mama que fizeram ou não hormonioterapia (HT).

### 3.10) Polimorfismo genético

Na avaliação da expressão da alteração genética do gene MDR-1, no exon 26, foram constatados 34 pacientes homozigotos normais C/C (47,2%), 28 pacientes heterozigotos C/T (38,9%) e 10 pacientes mutantes T/T (13,9%) de um total de 72 pacientes.

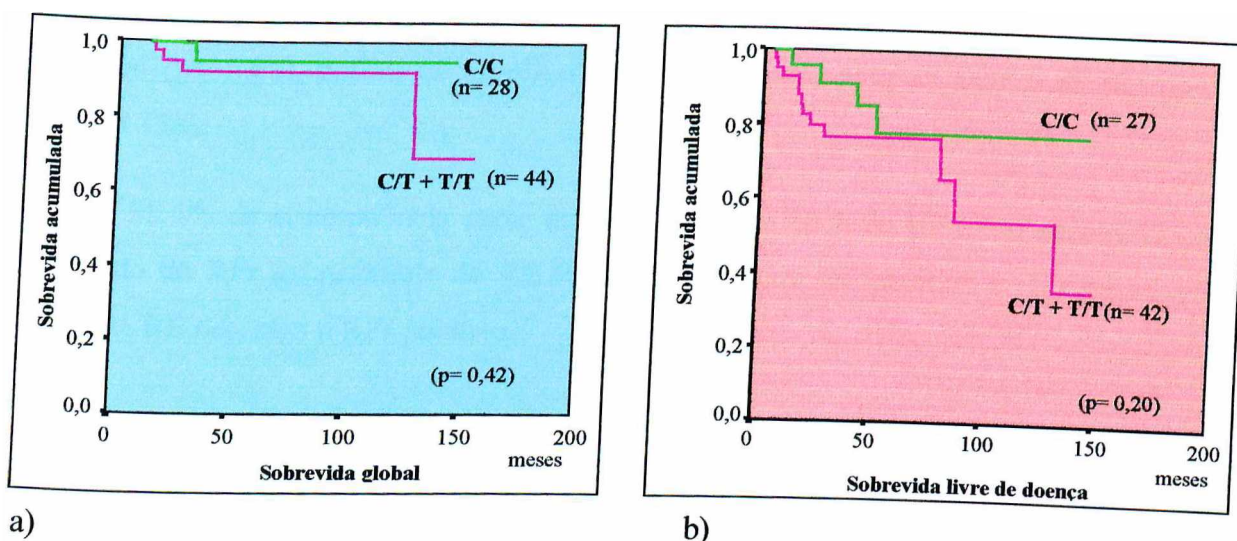
No cruzamento dos achados genéticos (C/C, C/T e T/T) no exon 26 e os receptores tumorais no câncer de mama, como C-erbB-2, RE, RPr, Ki-67 e p53 não se detectou nenhuma associação entre o polimorfismo do mdr-1 e os receptores das células neoplásicas com tendência ou significância estatística.

Na análise dos três grupos de polimorfismo genético, foi percebido que não houve diferença ou significância estatística entre as variáveis SLD ( $p= 0,18$ ) e SG ( $p= 0,65$ ) (Figura 32a e 32b).



a) b)  
**Figura 32. Sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) em pacientes com câncer de mama, analisando seu polimorfismo genético.**

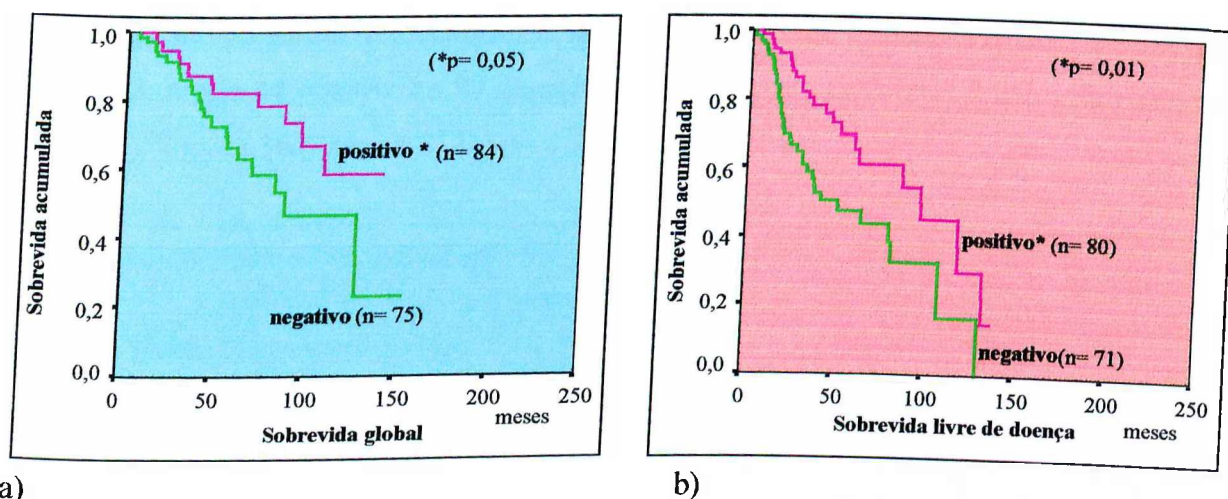
Os alelos T (mutante) e C (normal) foram analisados em dois grupos (homozigotos normais C/C x heterozigotos C/T + mutantes T/T). Na avaliação de SLD (Figura 33a) e SG (Figura 33b) dos pacientes, não houve diferença significativa.



a) b)  
**Figura 33.** Sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) em pacientes com câncer de mama, analisando a presença de alelos T (mutante) e C (normal).

### 3.11) Receptores hormonais e outros marcadores prognósticos

Na análise de sobrevida conforme a expressão de receptores nas células neoplásicas de pacientes com câncer de mama, foi observado que aqueles que apresentavam RE positivo tiveram melhor SG ( $p = 0,05$ ) (Figura 34a) e melhor SLD ( $p = 0,01$ ) (Figura 34b).

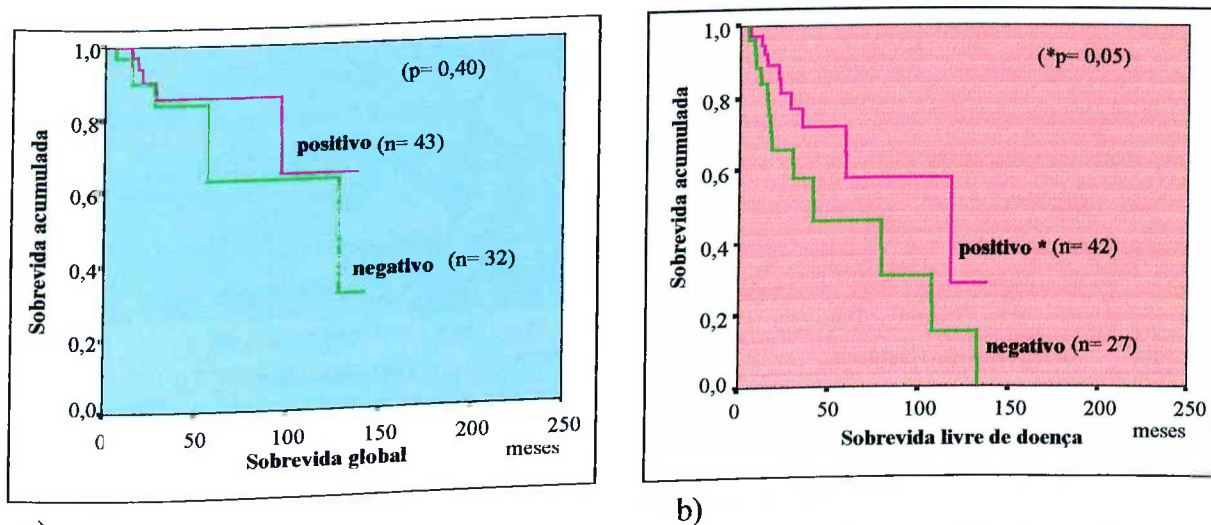


a) b)  
**Figura 34.** Sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) de pacientes com câncer de mama, segundo a expressão do RE.

Os resultados de RPr estavam disponíveis nos prontuários de 75 pacientes, sendo 43 positivos e 32 negativos.

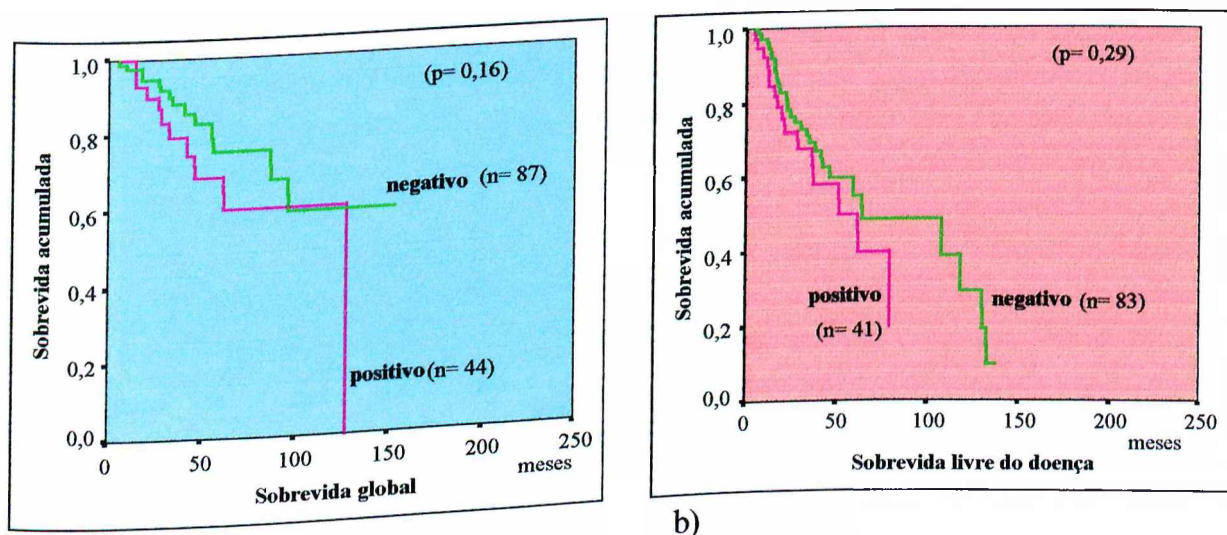
Os pacientes com RPr positivo apresentaram melhor SLD (Figura 35b) que os com RPr negativo ( $p= 0,05$ ), porém tal significância não foi percebida na análise de SG ( $p= 0,40$ ) (Figura 35a).

Houve 85,4% de concordância entre os resultados do RE e do RPr. Em apenas 11 casos o resultado do RPr foi diferente do RE (oito casos tinham RE positivo e RPr negativo e três casos de RE negativo e RPr positivo).



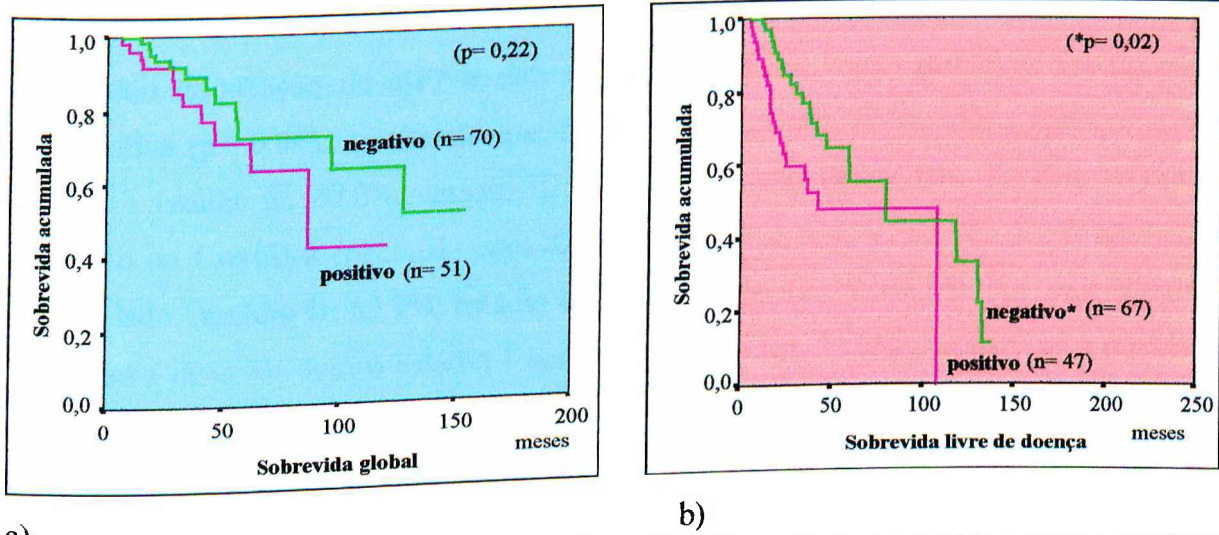
a) **Figura 35. Sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) de pacientes com câncer de mama, segundo a expressão do RPr.**

Na análise de SG foram detectados 131 pacientes que foram estudados quanto à expressão do C-erbB-2, sendo 44 positivos e 87 negativos. A expressão do C-erbB-2 não influenciou a SG ( $p= 0,16$ ) (Figura 36a) nem a SLD ( $p= 0,29$ ) (Figura 36b).



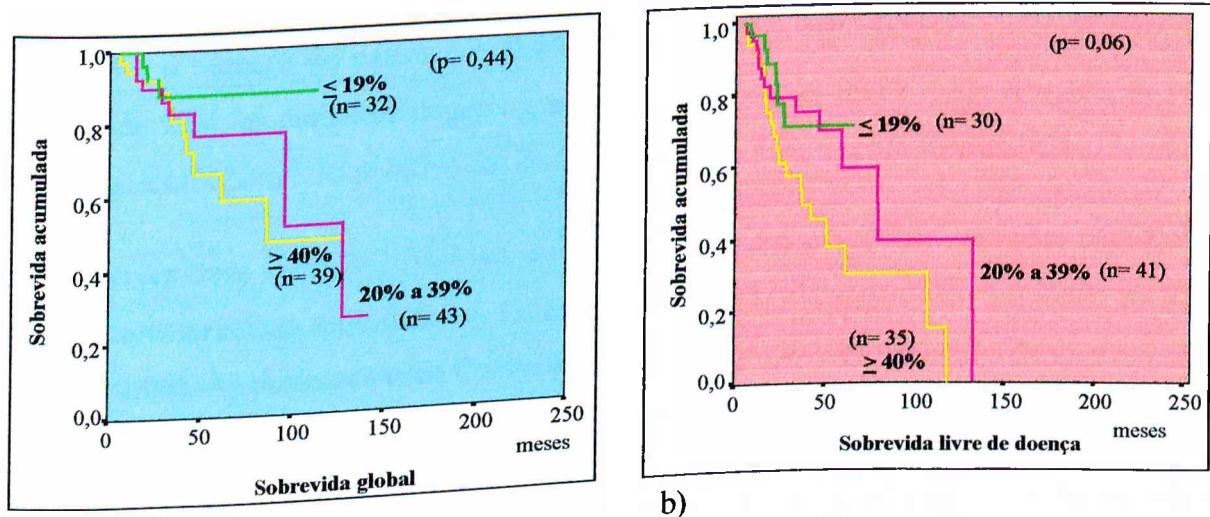
a) **Figura 36. Sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) em pacientes com câncer de mama, conforme a expressão do C-erbB-2.**

Na análise do p53 foram encontrados 121 pacientes com a descrição deste exame. Os pacientes com p53 positivo apresentaram uma SLD pior que os com p53 negativo ( $p= 0,02$ ) (Figura 37b). Na SG, não houve diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,22$ ) (Figura 37a).



a) **Figura 37. Sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) em pacientes com câncer de mama, segundo a expressão do p53.**

Na análise do Ki-67, formaram-se três grupos de expressão: positividade até 19,0%, entre 20,0% e 39,0% e acima de 40,0%. Não houve significância estatística na SG ( $p= 0,44$ ) (Figura 38a) ou na SLD ( $p= 0,06$ ) comparando as três categorias (Figura 38b).



a) **Figura 38. Sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) em pacientes com câncer de mama, segundo a expressão do Ki-67.**

Analisando a proporção entre RE positivo e RE negativo entre os diversos estádios dos pacientes com câncer de mama, verificou-se que há diferença estatisticamente significativa ( $p=0,01$ ), sendo que 75,0% dos pacientes no estágio I são RE positivos. No estágio II, foram observados 45,0% de RE positivos, no III foram 51,0% e no IV, 57,0%. Quando os pacientes foram agrupados em estádios inicial (I e II) e avançado (III e IV), não houve diferença significativa quanto à frequência do RE positivo e negativo ( $p=0,74$ ).

No estudo da relação do RPr e dos estádios, também houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,01$ ), mostrando que 88,8% dos pacientes no estágio I apresentaram RPr positivo - estágio II: 40,0%; estágio III: 59,0% e estágio IV: 66,0%. Tal fato se repete na avaliação do C-erbB-2 ( $p=0,01$ ) com 82,3% dos pacientes nos estádios 0 e I, apresentando positividade - estágio II: 62,8%; estágio III: 65,0% e estágio IV: 64,0%. Na avaliação do p53, houve uma inversão com o estágio I apresentando apenas 23,0% dos pacientes positivos. A diferença foi estatisticamente significativa ( $p=0,01$ ) em comparação com os outros estádios - estágio II: 46,1% positivos; estágio III: 50,0% positivos e estágio IV: 36,0% positivos.

Na avaliação das pacientes com câncer de mama RE positivo ou RE negativo, percebeu-se que não houve diferença significativa entre a positividade e a negatividade, conforme suas diversas características reprodutivas. Os números de gestações, de partos, de abortos; o tempo de amamentação; a idade ao ter o primeiro filho e a idade ao último filho não mostraram diferença significativa quanto à positividade ou negatividade de RE.

Na avaliação das pacientes RPr positivo e RPr negativo, notou-se que duas características reprodutivas apresentaram diferença estatisticamente significativa: o número de gestações ( $p=0,02$ ) e o número de partos ( $p=0,04$ ). Pacientes com RPr positivo tiveram a média de gestação de 2,64; as com RPr negativo, a média de gestação foi de 4,15. A média de partos para as pacientes com RPr positivo foi de 2,30 e de 3,37 para as com RPr negativo.

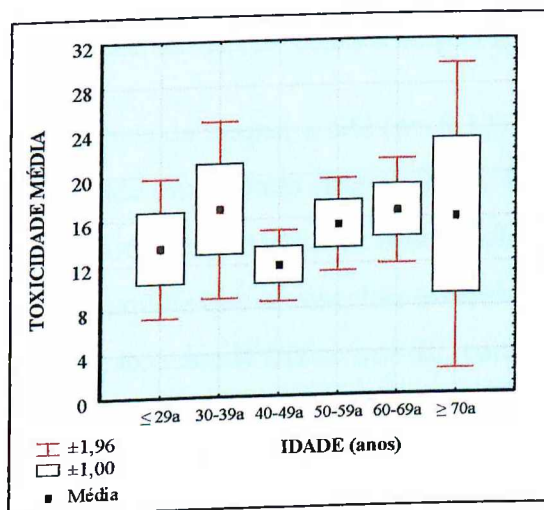
Nas pacientes com C-erbB-2 positivo ou negativo não foi percebido nenhuma significância entre as características reprodutivas, tendo apenas influência significativa a idade ao último filho ( $p=0,04$ ). As pacientes com C-erbB-2 negativo apresentaram a média de idade de 33,80 anos ao último filho e as com C-erbB-2 positivo, média de idade de 26,89 anos.

A positividade ou negatividade da proteína supressora do tumor p53 não foi influenciada por nenhum dos fatores reprodutivos estudados.



### 3.12) Toxicidade

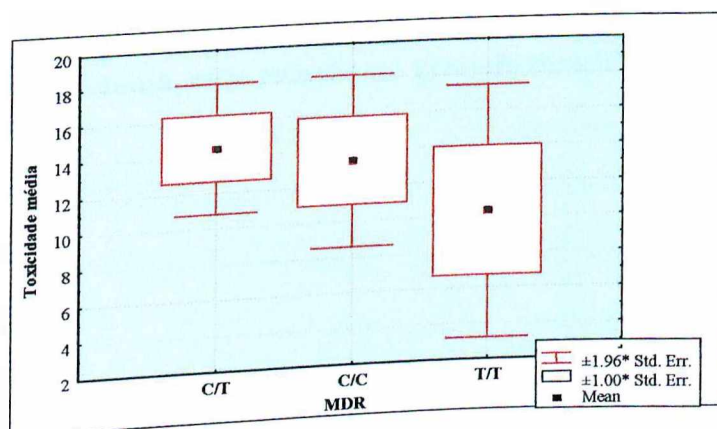
Na avaliação do aumento da toxicidade relacionada com o aumento da idade, não houve diferença significativa para os pacientes com câncer de mama ( $p=0,63$ ) (Figura 39).



**Figura 39.** Distribuição média e mediana da idade dos pacientes com câncer de mama, de acordo com a avaliação da toxicidade.

Nos 147 pacientes que receberam um ou mais esquema de QT, foram encontrados cinco pacientes sem nenhuma toxicidade; 65 apresentaram toxicidade variando de 1 a 10; 33 com toxicidade de 11 a 20; 22 com variação de 21 a 30 e 17 pacientes com toxicidade maior que 30 pontos. Vale lembrar que este valor é a somatória final dos pontos dividido pelo número de diferentes tipos de QT realizados.

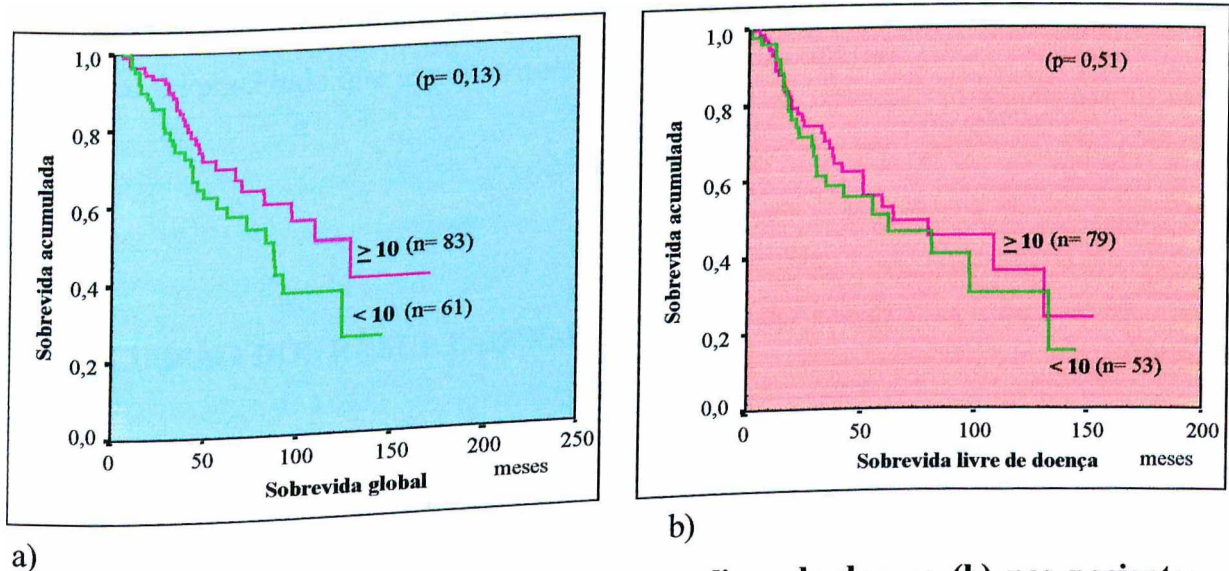
Quando foram avaliadas a toxicidade média e as expressões C/C, C/T e T/T de todos os pacientes, verificou-se nos que expressavam o gene mutante T/T uma menor toxicidade, embora sem significância estatística ( $p=0,66$ ) (Figura 40).



**Figura 40.** Distribuição de toxicidade média em todos os pacientes de acordo com as expressões C/T, C/C e T/T.

Na avaliação de toxicidade conforme a negatividade ou positividade de RE, não houve diferença estatística entre os pacientes com câncer de mama ( $p= 0,84$ ). Foi encontrada uma ausência de significância também na avaliação de toxicidade e nas expressões de RPr ( $p= 0,36$ ), de C-erbB-2 ( $p= 0,89$ ), de Ki-67 ( $p= 0,62$ ) e de p53 ( $p= 0,44$ ).

Na análise dos pacientes com câncer de mama, a SG ( $p= 0,13$ ) e a SLD ( $p= 0,51$ ) não foram modificadas pelo grau de toxicidade encontrado (Figura 41a e 41b). Nos cinco pacientes com toxicidade 0 todos estão vivos com um período de observação de 19,03 a 55,43 meses. O grupo com maior mortalidade foi aquele que apresentou toxicidade entre 1 e 10 com 21 óbitos (32,3%), seguido pelo grupo com toxicidade maior que 30, com 23,5% de óbitos e SG média de 80,37 meses. Os grupos com toxicidades intermediárias (11 a 20 e 21 a 30) apresentaram praticamente o mesmo índice de mortalidade, 18,4% e 18,1% e SG média de 123,2 e 99,39 meses, respectivamente.



a) **Figura 41. Sobrevida global (a) e sobrevida livre de doença (b) nos pacientes com câncer de mama, com relação ao grau de toxicidade.**

## V. DISCUSSÃO

Como os pacientes analisados neste trabalho não se restringiram aos de diagnóstico inicial, mas a todos que procuraram o SEONC no ano de 2001, independente da data da primeira consulta, houve inclusões de pacientes com diagnóstico confirmado de neoplasia desde 1990 que permitiu um tempo médio de acompanhamento de 3,7 anos (IC 95%: 3,13-4,28). Tal espaço de tempo não é suficiente para ter uma resposta ideal a todos os parâmetros analisados, sendo necessário maior tempo de observação. Mas para uma abordagem inicial, tendo como proposta traçar o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial do paciente com câncer de mama do SEONC, tanto em quimioterapia ou radioterapia, quanto aos que já tivessem terminado o tratamento, podendo estar com doença não controlada ou em remissão completa contínua, foi percebido que algumas questões foram respondidas.

### 1. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Na avaliação da distribuição por sexo, dentre os 177 pacientes, o câncer de mama acometeu dois homens, em torno de 1% dos casos, reproduzindo os dados de literatura (DICKSON e LIPPMAN, 2001). No sexo masculino, pela raridade, esta neoplasia não é tão bem estudada quanto nas mulheres, havendo dificuldades para estabelecer conduta específica no tratamento destes pacientes. Ocorre, portanto, uma repetição das condutas estabelecidas para o sexo feminino, como a abordagem cirúrgica, seguido de QT, RT e/ou HT conforme o estadiamento do tumor.

No Brasil, o tumor com maior incidência nos homens é o câncer de pele, seguido pelos cânceres de próstata, pulmão, estômago, colorretal e boca. No SEONC, os tumores mais frequentes nos homens foram os de próstata, pele, leucemias, pulmão, cabeça e pescoço e

colorretal, diferentes da incidência nacional, o que pode ser devido a fatores regionais ou mesmo pelo viés na dificuldade de registro. Nas mulheres tratadas no SEONC, os tumores mais freqüentes foram os de mama, colo de útero, pele, colorretal, linfomas e pulmão, aproximando-se mais da incidência nacional que mostrou o câncer de mama em primeiro lugar, seguido dos cânceres de pele, colo de útero, colorretal, estômago e pulmão (BRASIL, 2002).

Os dados do Censo Demográfico de 2000 (IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia Estatística, 2003) revelam que a população brasileira é formada por 53,7% da raça branca, 38,5% da raça parda, 6,2% da raça negra, 0,45% da raça amarela e 0,44% da raça indígena. Não declararam sua raça 0,71%. Na análise da distribuição de raça dos pacientes do presente estudo, a grande maioria dos pacientes foram considerados, ou se consideraram, da raça branca. A diferença na distribuição por raça da população geral e dos pacientes é compreendida, uma vez que a raça no Brasil tem uma definição pessoal. Mais importante que a definição de raça foi mostrar que na análise de SG e SLD não houve diferença significativa entre brancos e negros para os portadores de câncer de mama neste estudo.

Diferentemente, as mulheres negras americanas portadoras de câncer de mama apresentam piores resultados na análise de sobrevida (NEWMAN *et al.*, 2002). Estas informações reforçam o alto grau de miscigenação dos grupos étnicos brasileiros, podendo normalizar os dados de sobrevida quando se comparam as raças. Outra hipótese para a sobrevida semelhante das raças negra e branca, não levando em consideração o nível sócio-econômico dos pacientes, seria o erro tipo II, ocasionado pela metodologia empregada para a definição da raça, que foi feita pelo próprio paciente.

## **2. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DOS FATORES DE RISCO EM RELAÇÃO À SOBREVIDA**

### **2.1) Idade**

Para avaliar a sobrevida em relação à idade dos pacientes estudados, houve estratificação em seis categorias, por décadas, de menores que 30 anos até maiores que 70 anos. Conforme mostrado na Figura 3a, houve uma distribuição próxima à esperada de acordo com a idade. O

maior número de casos ocorreu entre 40 e 70 anos (73%), tornando menos freqüente nos extremos da curva, com apenas 4% dos pacientes com menos de 30 anos e 8% com mais de 70 anos. Dados de literatura mostram que o esperado é um aumento na incidência do câncer de mama em mulheres entre 50 e 64 anos (EDWARDS *et al.*, 2002), mas no presente estudo o pico de incidência iniciou-se um pouco mais cedo, ou seja, após os 40 anos sendo observado redução logo após os 50 anos, mostrando que há variação conforme a população estudada. Nas mulheres americanas observa-se, em geral, uma redução de 0,1% na incidência de câncer ao ano para os pacientes entre 65 e 74 anos, e um aumento de 1,6% ao ano nos pacientes entre 35 e 64 anos (RIES *et al.*, 1997).

Portanto, contrariando parcialmente os dados da literatura (NCI, 2002) nas pacientes com câncer de mama avaliadas, não houve um aumento da incidência proporcional ao aumento da idade. A possível explicação seria a menor expectativa de vida no Brasil em comparação aos países mais industrializados, onde a maior sobrevida da população propiciaria maiores chances em desenvolver a neoplasia com o avançar da idade.

Entre os pacientes portadores de câncer de mama deste estudo, não foram observadas diferenças no estadiamento conforme a progressão da idade, uma vez que em todas as faixas etárias não houve predomínio de tumor menos ou mais avançado. Nas avaliações de resposta completa, parcial ou não resposta ao tratamento utilizado, a idade também não foi um fator significativo, não havendo maior ou menor percentual de resposta em nenhuma das categorias de idade.

Há relato de que mulheres com mais de 55 anos tendem a uma biologia tumoral mais favorável, com sobrevida semelhante, mesmo que apresentem estadiamentos diferentes (DIAB, ELLEDGE e CLARK, 2000); porém, tal achado não foi encontrado entre os pacientes analisados. Na avaliação de sobrevida global, foi observado que aqueles com idade  $\geq 55$  anos obtiveram menor SG (96 meses) que aqueles com idade  $< 55$  anos (119 meses), embora sem significância estatística ( $p= 0,06$ ). Não houve significância também na análise de SLD na comparação entre pacientes menores ou maiores de 55 anos, contrariando os dados da literatura. No presente estudo as duas categorias de idade estudadas não apresentaram diferenças significativas nas sobrevidas, mostrando uma possível diversidade na biologia tumoral conforme a população analisada.

## 2.2) História familiar

Na avaliação da história familiar dos 177 pacientes estudados neste trabalho, 118 relataram ter história familiar positiva, mas na análise de SG e SLD não foi encontrada qualquer diferença significativa na comparação entre o grupo que teve história familiar positiva e o grupo com história familiar negativa.

Entre 20% e 30% de todas as mulheres têm, no mínimo, um parente com a doença, mas apenas de 5% a 10% dos casos são causados por herança de mutações germinativas com alta penetrância e suscetibilidade genética como os BRCA1 e BRCA2 (OLOPADE e FACKENTHAL, 2000), sendo que os fatores genéticos contribuem para aumentar o risco em desenvolver o câncer de mama. A transmissão é vertical em aproximadamente 50% dos indivíduos suscetíveis que herdaram a alteração genética, podendo ser através da família materna ou paterna (CancerNET, 2002). No presente estudo, cerca de 60% dos pacientes apresentaram histórias familiares positivas, sendo este resultado acima do esperado. Igualmente alto foi o número de pacientes (22%) com três ou mais parentes com câncer. Tais fatos se devem, provavelmente, à inclusão de parentes de segundo grau na análise da história familiar. Novas análises precisam ser feitas, separando os parentes de primeiro e segundo graus.

O risco em desenvolver o câncer de mama existindo um parente direto com diagnóstico estabelecido desta neoplasia é bem documentado. Se a mãe não for portadora de câncer de mama, mas a irmã sim, o risco de outra irmã desenvolver a doença aos 50 anos é de 3,6%, aos 40 anos é de 5,8% e aos 30 de 9,4%. Se a mãe for portadora e a irmã não o for, o risco de outra irmã desenvolver o câncer aos 50 anos é de 5,9%, aos 40 anos é de 9,4% e aos 30 de 15,1%. Caso mãe e irmã sejam portadoras, o risco da outra irmã aos 50 anos é de 17,1%, aos 40 anos é de 27,5% e aos 30 anos de 44,2% (CLAUS, RISCH e THOMPSON, 1990).

A história familiar do câncer de mama não é necessariamente apenas pela transmissão genética, devendo ser questionado se mãe e filha compartilham de uma dieta semelhante e também se estão expostas aos mesmos fatores ambientais, o que ocorre em grande parte dos casos (ABELOFF *et al.*, 2000).

### 2.3) Menarca

No presente estudo, 80 pacientes relataram o primeiro episódio menstrual com idade < 12 anos e 93 pacientes  $\geq$  12 anos. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à SG. Na análise de SLD, o número de pacientes foi menor (162 casos), sendo avaliadas apenas aquelas que durante algum período da observação apresentaram ausência total de doença mensurável. Foram 74 pacientes que relataram idade de menarca < 12 anos e 88 com idade  $\geq$  12 anos. Não houve diferença significativa na SLD entre os dois grupos, embora o formato das curvas (Figura 8) possa iludir o observador, provavelmente devido ao tempo de seguimento curto.

É necessário maior período de observação para poder afirmar ou descartar a possibilidade de que a precocidade da menarca influenciou na SG e SLD das pacientes estudadas, ressaltando que, embora sem significância estatística, tanto na SG quanto na SLD as pacientes com menarca antes dos 12 anos de idade tiveram maior sobrevida. Na análise de SLD, as pacientes com menarca mais precoce apresentaram 109 meses de sobrevida, em média, ao passo que as com menarca tardia apresentaram período mais curto de sobrevida (média de 79 meses). Mesmo esta diferença não sendo significativa, observa-se uma total inversão de valores no presente estudo, pois seria esperado maior sobrevida nas pacientes com atraso na menarca, uma vez que o câncer de mama parece estar diretamente relacionado ao estímulo estrogênico produzido durante a vida reprodutiva da mulher, levando à hipótese de que a precocidade de menarca aumentaria a exposição ao estrogênio, com elevação do risco para o desenvolvimento deste câncer. Os estudos científicos ainda são inconclusivos quanto à certeza desta afirmação (WU *et al.*, 1996; MONNINKHOF, VAN DER SCHOUW e PEETERS, 1999).

### 2.4) Período de menstruação

No estudo do período fértil deste grupo de mulheres, comparando as com menos de 30 anos e as com mais de 30 anos de período menstrual, percebeu-se bastante aproximação na SG (124 meses x 123 meses) e na SLD (91 meses x 94 meses). Já na comparação da fertilidade maior ou menor que 20 anos, percebeu-se maior diferença, não significativa, da SG (105 meses x 131 meses) e também da SLD (86 meses x 96 meses) a favor das pacientes que menstruaram por mais de 20 anos. Há necessidade de novas análises estatísticas, reagrupando as pacientes

na tentativa de avaliar a influência do período de fertilidade na sua sobrevida. Portanto, neste grupo de mulheres não foi possível demonstrar que os ciclos hormonais tivessem interferência na sobrevida após o diagnóstico de câncer de mama.

Os dados da literatura indicam que a menopausa precoce e a menarca tardia com redução do período fértil seria um dos fatores que contribuiriam para a redução da incidência de câncer de mama (MONNINKHOF, VAN DER SCHOUW e PEETERS, 1999). Qual seria a influência do longo período menstrual na sobrevida? É sabido que aumenta o risco, mas a sua influência na sobrevida das pacientes analisadas neste trabalho não foi percebida, sugerindo que, após o diagnóstico da neoplasia, não há importância do tempo de exposição ao estrogênio.

### 2.5) História obstétrica

A história obstétrica e reprodutiva é reconhecida como um fator de risco para desenvolver o câncer de mama devido às alterações provocadas nos níveis de estrogênio (MONNINKHOF, VAN DER SCHOUW e PEETERS, 1999).

Não está claro se a idade da primeira gravidez é o de maior importância, ou está relacionado com outros fatores como a amamentação ou o número de filhos. A idade da primeira gravidez exerce uma forte influência no risco de câncer de mama, além do número de filhos e do tempo de amamentação. Mulheres com sete ou mais filhos tiveram o risco reduzido para 0,59 (IC 95%: 0,49-0,79) em comparação com mulheres com apenas um filho. Mulheres que amamentaram por mais de 25 meses também apresentaram redução do risco para 0,67 (IC 95%: 0,52-0,85) se comparadas com mulheres que engravidaram mas nunca amamentaram (LAYDE *et al.*, 1989). Há um maior efeito protetor na precocidade do primeiro filho principalmente na pré-menopausa; a primeira gravidez a termo, inicialmente, eleva abruptamente o risco, mas com a idade, a incidência aumenta mais vagarosamente; dentre as mulheres que tiveram filhos, as multíparas têm um efeito protetor tanto na pré quanto na pós-menopausa; dentre as nulíparas e magras, há uma maior proteção pela menopausa precoce se comparado com as multíparas e obesas (KAMPERT, WHITTEMORE e PAFFENBARGER Jr., 1988).

Os trabalhos mencionados acima sugerem uma influência, em maior ou menor grau, da história reprodutiva na incidência do câncer de mama, sabendo de sua dependência das variações hormonais que são alteradas desde o ato da concepção até o abandono da



amamentação. Como fator complicador, é sabido que estes não são os únicos fatores a influenciar no desenvolvimento desta doença. O tipo de alimentação, a atividade física e a obesidade interagem com inúmeros outros fatores, impossibilitando a análise adequada de uma só variável. No presente estudo, tentou-se verificar a significância da história reprodutiva na sobrevida desta população.

### 2.5a) Idade ao primeiro filho

Com relação à idade da mãe ao primeiro filho, no presente estudo não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na avaliação de SG e SLD, considerando o grupo que teve o primeiro filho até aos 20 anos de idade em comparação àquelas com mais de 20 anos, ou mesmo comparando as mães com primeira gravidez com idade menor que 30 anos com aquelas maior ou igual a 30 anos. A maioria dos estudos na literatura discutem a relação dos fatores reprodutivos com o risco, sendo que a idade mais precoce da primeira gravidez tem sido genericamente aceita como um fator protetor contra o câncer de mama, mas segundo estudo desenvolvido por Lynch *et al.* (1984), a idade da primeira gravidez não foi relacionada com o câncer de mama, nem com o diagnóstico precoce. A incidência em nulíparas não foi significativamente mais baixa que em mulheres que tiveram uma ou mais gravidez a termo.

No entanto, segundo Decarli *et al.* (1996), a idade na primeira gestação foi o mais definitivo fator para o desenvolvimento do câncer de mama posteriormente, com um aumento estimado de 4,7% por ano pelo adiamento da primeira gravidez. Informações da história ginecológica, colhidas em outro estudo, mostraram que o risco relativo para desenvolver o câncer de mama foi menor entre as mulheres que tiveram seu primeiro filho antes dos 25 anos de idade, além da redução do risco quando aumenta-se o número de gravidez (MELLEMGAAARD, EWERTZ e LYNNGE, 1990).

Portanto, parece que a gravidez tem dois efeitos no risco em desenvolver o câncer de mama: um aumento progressivo do risco desde o nascimento do primeiro filho e anos mais tarde sua redução. A interpretação seria que a gravidez aumenta, em curto prazo, o risco por estimular o crescimento celular com possíveis transformações malignas. E proteção a longo prazo, por induzir a diferenciação das células-tronco que têm um potencial de mudança neoplásica (LAMBE *et al.*, 1994).

Com relação a SG e SLD, neste estudo não foi possível estabelecer qualquer efeito protetor ou de piora ocasionado pela idade da mãe na primeira gravidez. Na análise de mães antes e após os 20 anos de idade, obteve-se uma SG melhor para as mais idosas, com 26 meses a mais. Na análise de SLD a diferença, também a favor das mais idosas, foi de 12 meses. Conforme relatado, esta diferença não foi significativa. Na análise de ser mãe antes ou depois dos 30 anos de idade, houve uma inversão de valores com as mulheres mais jovens, apresentando maior SG e SLD, embora sem significância estatística. Se há interferência no risco em desenvolver o câncer de mama conforme a idade da mãe ao primeiro filho, este fator não influenciou a sobrevida após o diagnóstico nas pacientes avaliadas neste estudo.

### **2.5b) Número de gestações, partos e abortos**

Dentre as 175 pacientes com câncer de mama, 157 relataram terem engravidado. Na análise de SG e SLD, não houve qualquer influência na sobrevida quando foi comparado o grupo que nunca engravidou (18/175) com o que engravidou, ou mesmo o grupo que engravidou de uma a três vezes (92/157) ou mais de quatro vezes (65/157). O número de partos e de abortos também não teve qualquer significância estatística na SG e SLD neste período de tempo específico. Portanto, independente do número de gravidez e da sua evolução – parto ou aborto – não houve qualquer tendência ou dado significativo em melhorar ou piorar a SG e a SLD.

A grande maioria dos trabalhos científicos relata a influência da reprodução humana no desenvolvimento do câncer de mama e não na sobrevida. Parece haver um aumento transitório no risco em desenvolver o câncer de mama após o parto, mas as evidências são empíricas e contraditórias, não somente em relação ao tempo de observação após o parto mas também em relação ao seu número (LEON *et al.*, 1995). Há um trabalho comparando as nulíparas e multíparas. Aquelas com uma ou duas crianças tiveram um maior risco na primeira década após a última gravidez, enquanto que as com três ou mais estão entre aquelas com o mais baixo risco desde a última gravidez (ALBREKTSSEN, HEUCH e KVÅLE, 1995). Outros trabalhos confirmam a falta de relação entre aborto e a probabilidade de desenvolver o câncer de mama (MICHELS e WILLETT, 1996; MELBYE *et al.*, 1997; NEWCOMB e MANDELSON, 2000).

No entanto, não há um consenso se o número de gravidez ou o número de partos ou mesmo o número de abortos tenham alguma relação com o desenvolvimento do câncer de mama. Após

a manifestação da doença, dentre os 175 casos estudados, também não foi possível afirmar ou afastar a hipótese de influência das gestações, partos e abortos na sobrevida. Na análise de SG e de SLD o grupo que apresentou a maior sobrevida foi o com uma a três gestações, com achados semelhantes para o grupo com um a três partos. No entanto, quanto maior fosse o número de abortos percebeu-se uma menor SG. Estas variáveis não apresentaram diferença significativa, apenas permitindo inferir que talvez a interrupção não-natural da gestação possa ter reduzido o tempo de SG das pacientes analisadas. São perguntas ainda sem respostas, necessitando de estudos mais criteriosos.

### 2.5c) Amamentação

Com relação à amamentação, foi constatado que não houve melhora na SG ou SLD quando se comparou o grupo que amamentou, independente do período, com o grupo que nunca amamentou. Se este procedimento pode reduzir a incidência do câncer de mama é um assunto a ser discutido, mas nas pacientes analisadas neste intervalo de tempo não se percebeu uma diferença significativa no ato de amamentar. Houve maior SG e SLD nas pacientes que amamentaram, embora sem significância estatística.

Lactação ainda é um fator de proteção que precisa ser melhor estudado devido aos achados epidemiológicos conflitantes. Um estudo japonês (PURWANTO, SADIJIMIN e DWIPRAHASTO, 2000) analisou 219 pacientes com câncer de mama, tendo como controle 203 mulheres saudáveis, mostrando que a amamentação pelo menos por quatro meses tem um efeito protetor contra o câncer de mama, não sendo este ato nem a sua duração um fator independente.

Os efeitos da lactação parecem ser confinados entre as mulheres com câncer de mama diagnosticados na pré-menopausa, com uma longa história de amamentação, mas em muitos estudos esta relação é limitada com pouco poder estatístico. Após ajustamento da paridade, idade do primeiro filho e outros fatores de risco, a lactação foi associada com uma leve redução no risco entre mulheres na pré-menopausa, se comparado com o risco entre mulheres múltiplas que nunca amamentaram (NEWCOMB *et al.*, 1994). No presente estudo, não foi objeto de análise a comparação do possível efeito protetor da amamentação entre as mulheres que tiveram o câncer de mama na pré-menopausa ou na pós-menopausa.

A idade da primeira lactação não foi consistentemente associada com a proteção. Modesta associação parece persistir mesmo após os 50 anos desde a primeira lactação. Há estudo sugerindo que a lactação possa ter um leve e talvez longo e persistente efeito na proteção contra o câncer de mama na pós-menopausa (NEWCOMB *et al.*, 1994).

## 2.6) Reposição hormonal

Embora seja discutida a ação da TRH no desenvolvimento do câncer de mama, na avaliação das pacientes deste estudo, neste intervalo de tempo de observação, o uso de TRH previamente ao diagnóstico de câncer de mama não propiciou diferença significativa na SG e na SLD entre os dois grupos. Mesmo não havendo significância estatística, o grupo de usuárias apresentou maior SG e maior SLD que as não usuárias. O uso de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa induzindo ao câncer de mama é discutível, mas nas pacientes estudadas, já com o diagnóstico desta neoplasia, ele não piorou o prognóstico. No estudo conduzido por Holli, Isola e Cuzick (1998), foi demonstrado que as usuárias de TRH tiveram a evolução clínica mais favorável.

Há trabalhos mais incisivos quanto aos resultados da terapia de reposição hormonal, mostrando que o risco em desenvolver o câncer de mama não aparece até pelo menos cinco anos de uso. Depois de 15 anos de uso foi encontrado um aumento de 30% no risco (risco relativo 1,3; IC 95%: 1,2-1,6), o que seria ainda maior, de 2,2 (IC 95%: 1,4-3,4) no caso de uso de reposição em mulheres na pré-menopausa ou mulheres usando estradiol, com ou sem progestágenos após 15 anos de uso. Também entre as mulheres com história familiar de câncer de mama com uso de reposição, o risco subiria para 3,4 em comparação ao risco àquelas que não usaram, que foi de 1,5 (STEINBERG *et al.*, 1991).

Há também bastante discussão quanto à reposição hormonal para as pacientes com o diagnóstico prévio de câncer de mama. Os trabalhos ainda não são conclusivos, mas a análise de SG e SLD entre o grupo que fez a reposição *versus* o grupo que não o fez, não revela diferença estatisticamente significativa, sendo necessário estudos prospectivos randomizados para tentar responder a esta questão (DiSAIA *et al.*, 1996).

É preciso estudo mais detalhado da TRH para maiores conclusões, especificando tipo de reposição e tempo de uso.

## 2.7) Índice de massa corpórea

Através do IMC podemos calcular não somente o sobrepeso do paciente mas também, indiretamente, avaliar a sua atividade física e seu padrão alimentar. No questionário aplicado (Anexo 2), não foi possível avaliar o perfil alimentar e a atividade física, uma vez que a maioria dos pacientes não recordavam de sua história pregressa com detalhes que permitissem colher dados confiáveis. Optou-se pelo cálculo mais simplificado do peso dividido pelo quadrado da altura para traçar um perfil dos pacientes em estudo.

Na análise de SG e SLD, não houve influência significativa na sobrevida dos pacientes com câncer de mama, mesmo nas faixas de maior sobrepeso. Apenas quatro pacientes com câncer de mama apresentaram IMC acima de 35 e, contrariando os dados de literatura, estes apresentam a melhor curva de sobrevida. Fazendo uma inferência e excluindo da análise este grupo de pacientes, pelo pequeno número de casos, é percebido que a melhor curva de SLD é apresentada por pacientes com o IMC menor ou igual a 25 e entre 25 e 29.

Não foi avaliada a relação de IMC entre as pacientes da pré e pós-menopausa no presente estudo, mas um outro estudo mostrou que o grupo em pré-menopausa, com o maior peso apresentou um risco de 1,36, comparando com o grupo de menor peso (0,87). Na pós-menopausa o risco variou de 1,27 a 1,57. O ganho de peso entre 18 e 35 anos foi associado com um aumento do risco na pós-menopausa e a redução de peso diminuiu o risco (TRENTHAM-DIETZ *et al.*, 1997). Um estudo italiano também mostra que o peso e, mais consistentemente, o IMC parecem estar inversamente relacionados ao risco na pré-menopausa e diretamente relacionados ao risco na pós-menopausa em desenvolver o câncer de mama (FRANCESCHI *et al.*, 1996). A redução do risco de câncer de mama na pós-menopausa foi associada à alta atividade física, com baixo IMC desde os 18 anos (SHOFF *et al.*, 2000).

Discordando dos achados anteriores, há um estudo que avaliou mulheres de origem asiática com câncer de mama vivendo nos EUA. O ganho de peso foi um fator preditor forte, tanto na pré-menopausa quanto na pós-menopausa. O risco tende a ficar cada vez mais intenso em cada década conforme o aumento progressivo da obesidade. Mulheres na quinta década de vida com maior sobrepeso tiveram duas vezes mais câncer que aquelas com menor sobrepeso ( $p=0,004$ ). Também a perda recente de peso foi consistentemente associada com a redução de risco se comparado com o ganho de peso recente (ZIEGLER *et al.*, 1996).

Além do IMC, outras variáveis precisam ser avaliadas: parece haver uma relação direta entre maior massa óssea e maior risco em desenvolver o câncer de mama (ZHANG *et al.*, 1997); a insulina e o fator I de crescimento insulina-like (IGF-I) são importantes mitogênicos *in vitro* e *in vivo*, tendo sido sugerido que estes fatores poderiam ter alguma ação no desenvolvimento do câncer de mama, podendo refletir uma síndrome latente de resistência à insulina que seja independente da obesidade (DEL GIUDICE *et al.*, 1998).

Também deve ser investigada a associação entre o consumo de alimentos e a variação antropométrica da infância até a idade adulta e suas relações com o câncer de mama. Em geral, a correlação das variações antropométricas com o câncer de mama aumenta com a progressão da idade, tornando-se altamente significativo na idade de 13 a 14 anos, refletindo acúmulo da ingestão nutricional durante a infância (MICOZZI, 1987). Por outro lado, parece que a ingestão de vegetais e frutas são inversa e significativamente associadas com o risco. Vegetais e frutas reduziram 12% e 8%, respectivamente, o risco (TRICHOPOULOU *et al.*, 1995). Outras análises de dados, no entanto, não encontraram relação entre a ingestão calórica de gordura e desenvolvimento da doença (VELIE *et al.*, 2000).

### **2.8) Tabagismo e etilismo**

O uso do álcool e do cigarro não foi significativo, no presente estudo, para influenciar na SG e na SLD dos pacientes com câncer de mama, sendo que 26,8% deles eram fumantes e apenas 19,0% dos pacientes relatam história de uso de bebidas alcoólicas. O estudo em questão não é avaliar o uso de cigarro e álcool no desenvolvimento do câncer, mas avaliar a sua interferência na sobrevida. O uso de álcool e de cigarro está nitidamente menos presente entre os pacientes com câncer de mama e o pequeno número de usuários, associado ao reduzido intervalo de tempo de observação, poderia prejudicar as análises de SG e SLD.

Na análise de SG, não houve influência do uso de bebidas alcoólicas. Mas, quando foi analisada a SLD, notou-se que entre os usuários, 48,0% estavam vivos e 64,5% dos não usuários também permaneciam vivos e em RC. Há diferença mas não há significância estatística nestes resultados, sendo necessário maior tempo de observação para acompanhar a sobrevida destes pacientes. Também é necessário quantificar o uso, uma vez que há indicativos que o risco em desenvolver o câncer de mama estaria relacionado com a

quantidade de ingestão diária (VAN DEN BRANDT, GOLDBOHM e VAN'T VEER, 1995; SMITH-WARNER *et al.*, 1998).

O mecanismo fisiopatológico da ação do álcool na indução de células neoplásicas pode ser explicado pelo aumento da concentração dos níveis de estrógeno proporcional à ingestão de álcool, além de aumentar a suscetibilidade à carcinogênese (SINGLETARY e GAPSTUR, 2001).

Com relação aos usuários do cigarro, no presente estudo os percentuais de sobrevida são muito próximos, não permitindo qualquer inferência na evolução dos pacientes em função do vício.

A relação entre o uso de cigarro e o aumento do risco do câncer de mama não está bem estabelecido, sendo encontrada uma associação positiva principalmente entre mulheres que fumaram por décadas e que tenham começado o vício muito precocemente (TERRY, MILLER e ROHAN, 2002). Em outro trabalho, a associação não foi explicada somente pelo tempo de uso do cigarro, mas também pela concomitância do uso de álcool e uso de contraceptivos orais (PALMER *et al.*, 1991). Existem autores que não encontraram nenhuma relação entre o uso do cigarro e o aumento da possibilidade de desenvolver o câncer de mama (BARON *et al.*, 1996).

A relação entre o uso do cigarro e o desenvolvimento do câncer de mama permanece em aberto, com alguns estudos mostrando a associação e outros não. Neste estudo, pode-se afirmar que não houve diferença de sobrevida entre os usuários e os não usuários do fumo.

### **3) DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO CLÍNICA, TERAPÊUTICA E LABORATORIAL**

#### **3.1) Segunda neoplasia**

De acordo com dados da tabela 2, quatro pacientes (2,3%) apresentaram segunda neoplasia. Com maior tempo de observação, o índice de um novo tumor pode aumentar, principalmente

a partir dos 10 anos após o primeiro diagnóstico, não necessariamente devido ao tratamento, mas também pela predisposição genética, imunodeficiência e fatores de risco externos.

Mulheres com câncer de mama têm de três a quatro vezes mais chances de desenvolver um novo tumor na mama contralateral, além de aumentada incidência de câncer ovariano, de útero, pulmão, esôfago, colorretal, tireóide e tumores em plastrão após a radioterapia. Em um período de 18 anos, Rosen *et al.* (1989) observaram 644 pacientes com câncer de mama e encontraram 57 casos de neoplasia na mama contralateral, perfazendo uma incidência de oito casos para 1.000 pacientes por ano. Outro trabalho mostrou taxa de incidência do segundo tumor de 6,4/1.000 ao ano. Não foi encontrada uma correlação entre a RT recebida no primeiro tratamento e o desenvolvimento do segundo tumor (BURNS *et al.*, 1984).

Na observação de mulheres com câncer de mama por 15 anos, o risco acumulado para desenvolver tumor na mama contralateral foi de 10% a 13%. Aos inúmeros fatores de risco acrescenta-se a dose de irradiação indireta recebida pela mama não comprometida. Estariam também relacionados à ação da radioterapia os tumores de pulmão, esôfago e tireóide, por estarem próximos ou dentro do campo de tratamento. Os segundos tumores de ovário, e mesmo de intestino, poderiam também ter relação à predisposição genética. As neoplasias secundárias em útero podem estar relacionadas ao uso de tamoxifeno nas pacientes com câncer de mama com RE positivo ou menopausadas (VAN LEEUWEN e TRAVIS, 2001).

Das quatro pacientes com câncer de mama deste estudo apresentando neoplasia secundária foi encontrada uma com câncer de colo de útero, podendo este fato ser explicado pela alta incidência no meio em que vive; outra apresentou câncer de intestino e uma terceira, câncer de ovário, que poderiam ter alguma predisposição genética e uma quarta, câncer de tireóide, talvez explicado pela irradiação secundária. O esperado de neoplasias secundárias seria de 2%, em média, de incidência. Dentre os 177 estudados foram diagnosticados quatro casos, estando, portanto, de acordo com a literatura (BURNS *et al.*, 1984).

### **3.2) Doenças associadas**

Das 257 doenças associadas, a mais freqüente foi a hipertensão arterial (63 casos). As que apresentaram mioma uterino, não necessariamente, foi ocasionado pelo uso de tamoxifeno nas



mulheres que expressavam RE positivo, mas poderia ser uma doença prévia ao diagnosticar a neoplasia de mama.

Dentre as doenças da tireóide relatadas neste estudo pelas pacientes com câncer de mama, não houve predomínio significativo de nenhuma delas ou qualquer fator de risco relacionando doenças da tireóide e câncer de mama, conforme um estudo coorte acompanhando 57.326 pacientes com doenças benignas de tireóide que observou maior tendência em desenvolver câncer de tireóide, renal, de bexiga e neoplasias hematopoiéticas, não havendo relato de câncer de mama ou de intestino (MELLEMGAAARD *et al.*, 1998).

A quinta doença associada mais freqüente foi o diabetes, não sendo possível estabelecer qualquer relação entre as duas doenças, em acordo com o estudo de Baron *et al.* (2001), que não mostrou associação entre o risco do câncer de mama e a história de *diabetes mellitus* no acompanhamento de 5.659 pacientes com câncer de mama e 5.928 controles, sendo que o *diabetes mellitus* diagnosticado antes dos 35 anos apresentou risco de 0,52, enquanto que o diagnóstico mais tardio apresentou risco de 1,2.

Pela grande variedade de doenças associadas, não foi possível estabelecer uma melhor ou pior sobrevida ao paciente com câncer conforme a doença secundária, também não sendo possível encontrar uma relação de risco entre estas doenças benignas e o câncer de mama.

### 3.3) Tempo de sintomatologia

Pelos dados apresentados nos resultados, o tempo de sintomatologia teve influência na sobrevida dos pacientes. No tempo de espera para procurar ajuda médica, comparando os intervalos menores que seis meses e maiores ou igual a seis meses, houve uma melhor SG nos pacientes que apresentaram sinais ou sintomas da neoplasia há mais de seis meses em comparação com os 118 pacientes com diagnóstico antes de seis meses (Figura 17).

Analisando as medianas da SLD, é notado que a melhor curva de sobrevida, embora sem diferença estatística, é aquela com sinais e sintomas há mais de 12 meses. O esperado seria que os pacientes que procurassem ajuda médica ao início dos sintomas possivelmente teriam melhor sobrevida. Mas não foi encontrado em nenhuma das análises melhores resultados para o menor período de sintomatologia. Talvez o fato que realmente importe ou que mais influenciaria estivesse relacionado com a biologia tumoral. Aqueles tumores mais agressivos,

com maior crescimento, levariam os pacientes à piora rapidamente, impulsionando ao diagnóstico, permanecendo o fator de maior força que seria a indiferenciação tumoral, com pior sobrevida. Por outro lado os mais indolentes, de crescimento lento, com baixa agressividade não trariam grande preocupação ou sofrimento aos pacientes, atrasando o diagnóstico. Mas, apesar do diagnóstico mais tardio, por apresentar baixo índice proliferativo, haveria uma melhor sobrevida.

Após o início dos sinais e sintomas, a neoplasia já estaria mais avançada e alguns meses de atraso necessariamente não implicariam em pior ou melhor sobrevida. O ideal é fazer o diagnóstico no paciente assintomático, mostrando a importância do diagnóstico precoce com melhora da sobrevida. Está bem estabelecida a importância da procura de neoplasia em pacientes sem sintomas, como no câncer de mama, mostrando que o auto-exame é tão efetivo para evitar o óbito por câncer de mama quanto a mamografia associada ao exame clínico e auto-exame (MILLER *et al.*, 2002).

Outro fator analisado entre os 177 pacientes foi a relação entre o tempo de espera para o diagnóstico e a positividade dos linfonodos loco-regionais dissecados. A maioria dos pacientes com linfonodos comprometidos foram diagnosticados antes de 12 meses de sintomatologia. A partir dos 12 meses, a infiltração linfonodal pela neoplasia fica mais reduzida. Caso não haja viés, a explicação seria também a maior influência da biologia tumoral, com maior força que o tempo de evolução. Os tumores mais diferenciados seriam mais indolentes, com menor infiltração dos linfonodos, ao passo que os mais indiferenciados pela maior agressividade comprometeriam mais rapidamente os nódulos linfáticos de drenagem.

### **3.4) Localização do tumor**

Na distribuição dos tumores da mama, foi observada uma maior incidência com significância estatística na mama esquerda; porém, sem diferença significativa na SG e SLD. O quadrante súpero-externo foi acometido por 52,0% dos tumores, mas também não houve diferença significativa nas sobrevidas quando comparado com os outros quadrantes. Foi avaliada a positividade de linfonodos axilares conforme a localização do tumor na mama. A principal drenagem dos tumores do quadrante súpero-externo é para os linfonodos axilares; no entanto, não houve diferença no resultado quando se comparou a positividade da axila nos tumores dos

quadrantes internos que teoricamente drenariam menos para os linfonodos axilares e mais para os linfonodos da mama interna. No entanto, há mais de 20 anos foi demonstrado que a abordagem cirúrgica dos linfonodos da cadeia da mama interna é ineficaz (VERONESI e VALAGUSSA, 1981).

### 3.5) Tipo de cirurgia realizada

Tanto a QT quanto a RT mostram eficácia no tratamento do câncer de mama, sendo capaz de induzirem RP e RC por tempo determinado em percentagem expressiva de pacientes. Mas a opção de cura necessita de abordagem cirúrgica, sendo reservada à QT e à RT a função de tratamento complementar adjuvante, como melhor opção. Nos pacientes com tumores avançados em que não foi possível a ressecção cirúrgica completa da tumoração, a complementação com RT e QT não foi tão eficaz. Na análise dos 177 pacientes, a exérese do tumor foi significativa na SG e na SLD, sendo que a RC contínua foi possível apenas no grupo que iniciou o tratamento de RT e QT sem lesão mensurável, ou seja, o grupo que apresentava massa tumoral palpável ou delimitada por exame radiológico teve a SG e a SLD significativamente menor que o grupo de pacientes que não apresentava lesões mensuráveis ao início da QT e da RT.

Tanto a cirurgia quanto a biópsia podem influenciar na recidiva local. Em tumores iniciais, estágio I e II, cuja biópsia não foi totalmente excisional, houve 36% de recidiva local, enquanto que na excisão ampla esta recidiva foi de apenas 8% (SCHNITT *et al.*, 1984). Vários aspectos cirúrgicos são importantes, mas a adequada avaliação patológica da margem cirúrgica é fundamental, sendo que a margem negativa apresenta menor chance de recidiva (GAGE *et al.*, 1996).

A tendência é que o tratamento cirúrgico torna-se cada vez menos agressivo, preservando a anatomia da mama. A mutilação não aumenta a SG ou a SLD em pacientes com neoplasia inicial (estádios I e II) (FISHER *et al.*, 2002).

No presente estudo, a maioria submeteu-se ao tratamento cirúrgico, sendo que a mastectomia radical foi predominante (75%). Houve diferença estatisticamente significativa na SG com melhor sobrevida para os pacientes que se submeteram ao procedimento radical. Na análise de SLD, a diferença não foi significativa, confirmando que a mutilação não é importante para a

cura da paciente e considerando o câncer de mama uma doença sistêmica com manifestação inicial neste órgão, com óbito ocasionado pela metástase à distância e não somente pela recidiva local.

### 3.6) Linfonodos dissecados e linfonodos comprometidos

Tanto para os pacientes com câncer de mama quanto com outros tumores, à medida em que se aumenta o número de linfonodos loco-regionais dissecados, proporcionalmente aumenta-se a chance de ter linfonodos comprometidos pela neoplasia (KANE *et al.*, 2001). Portanto, existe uma relação direta entre o número de linfonodos dissecados e a percentagem de positividade confirmada entre os 177 pacientes avaliados, em acordo com os dados de literatura.

Através do NSABP foram estudadas 1.090 pacientes com câncer de mama com axila negativa e 651 com axila positiva. As pacientes com axila negativa tiveram melhor sobrevida. Entre as com axila positiva foi significativo o número de linfonodos metastáticos, entre outros fatores, para uma melhor sobrevida (FISHER *et al.*, 1993). O esvaziamento axilar homolateral ao câncer da mama é de inquestionável valor prognóstico, mas sabidamente gera seqüelas como linfedema e restrição de movimentos. No sentido de reduzir os efeitos colaterais, estão sendo desenvolvidas as técnicas para avaliar o *status* linfonodal axilar, como o linfonodo sentinela que mostra sensibilidade de 54% e especificidade de 100% (KANE *et al.*, 2001).

É importante estimular entre os cirurgiões a dissecação de pelo menos 12 linfonodos, sendo este número representativo e suficiente para detectar a positividade mínima necessária, uma vez que a infiltração tumoral dos nódulos linfáticos é um dos fatores prognósticos mais relevantes. Portanto, o maior número de linfonodos dissecados ganha maior significância porque aumenta a probabilidade de encontrar os linfonodos comprometidos.

Embora haja maior SG, mas sem significância estatística, conforme a quantidade de linfonodos comprometidos para pacientes com câncer de mama, na SLD o número de linfonodos infiltrados foi significativo ( $p=0,02$ ), confirmando os dados de literatura (FISHER *et al.*, 1993), com pior sobrevida conforme a positividade dos linfonodos axilares (MIRZA *et al.*, 2002).

### 3.7) Estadiamento

O estadiamento serve para agrupar os pacientes conforme a extensão da neoplasia. No estadiamento clínico é mensurado o tamanho do tumor primário, a palpação de linfonodos axilares e a presença de metástases à distância, sendo necessário um rigoroso exame clínico e exames laboratoriais e radiológicos, conforme preconizado pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Anexo 1). Toda tentativa de agrupar ou encontrar semelhanças entre a imensa diversidade de apresentação dos tumores em geral e especificamente no câncer de mama sofre inúmeras críticas, uma vez que cada paciente tem comportamento próprio e quase exclusivo. Mas o esforço para o estadiamento deve ser feito apesar das falhas, pois permite o tratamento mais uniforme, além de estabelecer probabilidades prognósticas e comparação de resultados, possibilitando contínuo aperfeiçoamento terapêutico.

Após o diagnóstico confirmado pelo exame anátomo-patológico e realização de exames laboratoriais para certificar a extensão da neoplasia, uma vez que mesmo em doenças no estágio I ou II há possibilidade de metástases à distância, discute-se a melhor opção de tratamento com orientação médica e também com a opinião do paciente que deve estar consciente dos efeitos colaterais e dos possíveis resultados. Se a opção cirúrgica for a inicial, após este procedimento deve ser feito o estadiamento patológico da peça operatória, incluindo estudo detalhado do tumor e dos linfonodos axilares dissecados.

Quando se fez a comparação de concordância do estadiamento clínico e patológico nos 168 pacientes portadores de câncer de mama, verificou-se a existência de uma diferença significativa: o estadiamento clínico que deveria ser o mais próximo do cirúrgico, mostrou que não refletiu adequadamente os achados clínicos. Pela avaliação clínica (exame manual), os pacientes foram subestadiados. Este procedimento clínico foi feito dentro de uma instituição de ensino por diversos profissionais, em aperfeiçoamento do treinamento, não sendo possível atingir uma adequada uniformização ou padronização, dificultado pelo rodízio de acadêmicos, residentes e mesmo de docentes.

O estadiamento patológico tem maiores chances de acerto uma vez que visualiza a célula tumoral no universo microscópico e o estadiamento clínico trabalha com instrumentos sujeitos a maiores chances de erros, como o exame físico loco-regional, complementado por exames radiológicos.

No entanto, a controvérsia permanece para a validação de cada um destes fatores como indicadores prognósticos independentes e necessários para adequado estadiamento. As recomendações da literatura permanecem, sugerindo que os fatores prognósticos e de estadiamento padrão incluam o *status* linfonodal axilar, o tamanho tumoral e a presença ou ausência de metástases. Outros fatores são importantes para o prognóstico como o grau nuclear de diferenciação, a expressão de receptores hormonais esteróides, a histologia tumoral e o índice de proliferação celular (MASOOD, 2001), mas não há conclusão sobre a inclusão destes itens no estadiamento.

A distribuição dos 177 portadores de câncer de mama por estadiamento patológico mostrou que a maioria dos pacientes foram agrupados nos estádios II e III (80,9%). O ideal seria ter este percentual de pacientes nos estádios I e II, uma vez que são estes casos considerados tumores iniciais com maior chance de cura. Pelos dados apresentados, apenas 52,5% dos pacientes estavam nos estádios iniciais, indicando que quantidade expressiva deles está fazendo o diagnóstico apenas quando o tumor atinge mais de 5cm, dificultando a cura e aumentando a agressividade do tratamento. Dados da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC, 2000) mostram que no ano de 2000, em Minas Gerais, 75,85% dos pacientes estavam agrupados nos estádios II e III, semelhantes aos encontrados no SEONC-HC-UFU. A apresentação nos estádios 0 e I também foi bem próxima (1,29% estágio 0 e 9,27% estágio I em Minas Gerais; 2,8% estágio 0 e 10,7% estágio I no SEONC). Houve diferença maior no estágio IV, com 13,6% em Minas Gerais e 5,6% no SEONC. A título de comparação, o Estado de Rondônia apresentou a seguinte distribuição por estadiamento no ano 2000: estágio 0, nenhum caso; estágio I, 2,4%; estágio II, 28,0%; estágio III, 47,2% e estágio IV, 22,4% dos casos de câncer de mama. Somente nesta comparação pode ser percebido que o grau de conscientização e educação da população é muito importante para o diagnóstico precoce e maior chance de cura (SBOC, 2000). No entanto, ainda é sofrível a nossa distribuição por estadiamento em comparação aos países mais industrializados e ricos. Dados do *National Cancer Data Base*, nos EUA, na avaliação de sobrevida conforme o estadiamento de 50.383 mulheres com câncer de mama mostrou que 11,3% estavam no estágio 0, 42,9% no estágio I, 31,9% no estágio II, 7,7% no estágio III e 6,2% no estágio IV, ou seja, 86,1% estavam nos estádios iniciais (AJCC, 1997).

Na análise de SG, houve diferença significativa entre os pacientes agrupados em estádios patológicos 0, I, II, III e IV. Os estádios iniciais (0, I e II) mostraram melhor sobrevida que os estádios mais avançados (III e IV). A sobrevida média dos pacientes no estágio 0 foi

significativamente maior que no estágio IV, confirmando a importância do diagnóstico precoce para a maior chance de cura, de acordo com os dados de literatura de maior sobrevida para os tumores menos avançados (MASOOD, 2001).

Na análise da SLD entre 165 pacientes que permaneceram em RC até a data da última avaliação, não foi percebida diferença significativa entre os cinco agrupamentos do estágio patológico. Embora não tenha sido significativo, foi constatada redução da média de SLD na proporção inversa em que há progressão no estadiamento. Talvez num maior tempo de observação seja possível notar diferença significativa e que a explicação para a não significância entre estadiamentos e a SLD seja o pequeno número de pacientes nos estágios 0 e IV. Detalhando as curvas de SLD e excluindo os cinco pacientes do estágio 0 e os quatro pacientes do estágio IV, no exercício das possibilidades, as curvas induzem a melhor sobrevida para o estágio I, seguido dos estágios II e III, aproximando os resultados mais um pouco dentro do esperado.

### **3.8) Radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia**

A indicação de RT para os pacientes portadores de câncer de mama se faz no sentido de evitar recidivas locais no plastrão quando é feita mastectomia e na mama remanescente quando realizada a cirurgia parcial. Vários fatores podem interferir na percentagem de recidiva, como a idade da paciente que parece ter significância, havendo um trabalho que mostra que mulheres com menos de 34 anos apresentaram 25% de recidiva local, comparado com 11% de recidiva entre as pacientes mais velhas ( $p= 0,001$ ) (BOYAGES *et al.*, 1990). Outros fatores prognósticos para a recidiva foram maior reação celular mononuclear, histologia indiferenciada, extensivo componente intraductal, necrose tumoral, multicentricidade tumoral, RE negativo, tamanho do tumor e invasão vascular, além da idade (KURTZ *et al.*, 1990b).

Nos pacientes com mastectomia radical a indicação de RT é para tumores maiores que 5cm ou com linfonodos axilares comprometidos pela neoplasia. Na mastectomia parcial, a indicação é com linfonodos axilares comprometidos pela neoplasia. Na mastectomia parcial, a indicação é para todos os casos. Neste estudo, entre os 177 pacientes apenas cinco não receberam RT. No entanto, no levantamento dos dados, percebeu-se que 24 pacientes pertenciam ao estágio 0 e I e teoricamente não teriam indicação para este procedimento, havendo necessidade de detalhar quais foram os parâmetros para a indicação de RT a eles.

Percentagem expressiva de pacientes, mesmo com tumores iniciais, irão apresentar recidiva tumoral local ou metástase à distância, havendo necessidade de QT com doença localizada, mas que apresentavam alto ou médio risco para a presença de micrometástases, sendo válido tanto para pacientes na pré quanto na pós-menopausa (SMITH, 1999).

O presente estudo não tem a pretensão de avaliar a resposta e sobrevida dos pacientes conforme o esquema terapêutico utilizado, uma vez que não foi feita randomização ou estratificação, não sendo desenhado como experimento clínico. Teve-se uma população que recebeu este ou aquele esquema de QT conforme o seu estadiamento e as suas características clínicas e laboratoriais, de acordo com o consenso de tratamento da época, seguindo as normatizações mais consagradas da literatura mundial. Mas há um universo de informações que merecem algumas observações. Nos 177 pacientes avaliados, 28 não receberam nenhum esquema de QT, evoluindo com melhor sobrevida significativamente que os 149 que receberam algum tipo de tratamento quimioterápico. A seleção dos pacientes com melhor prognóstico que não necessitariam de tratamento complementar possibilitou esta diferença entre as curvas, uma vez que os pacientes que receberam QT foi porque teriam um ou mais fatores que aumentariam suas chances de recidivas, já selecionando um grupo de pior prognóstico. Se houvesse dois grupos de pacientes semelhantes e se se fizesse um experimento clínico em que um grupo recebesse QT e o outro placebo, com certeza o grupo tratado apresentaria melhor sobrevida, mas não seria um trabalho eticamente exequível, uma vez que inúmeros estudos já demonstraram a sua efetividade. O mesmo raciocínio é feito para explicar a diferença de sobrevida entre os pacientes que receberam CMF ou CAF. Nos trabalhos científicos, tem-se demonstrado a superioridade do CAF, mas quando utilizado em populações semelhantes. O CMF foi utilizado em pacientes com melhores fatores prognósticos, com menor número de linfonodos axilares comprometidos e na ausência de doença metastática, tendendo e possibilitando uma melhor sobrevida.

Dos pacientes que receberam o esquema de QT com CMF, a maioria se encontrava no estágio II e III, não havendo diferença de sobrevida significativa entre eles, sendo que se pode afirmar que o esquema CMF foi efetivo tanto no estágio II quanto no estágio III, com relação a SG. Na análise de SLD também não houve diferença estatística entre os estádios II e III que receberam CMF, concluindo-se que tal esquema foi igualmente efetivo para os dois estadiamentos.



Na análise dos pacientes que receberam algum esquema com antraciclina (CAF ou AC), a grande maioria também apresentou-se no estágio II e III, mas com maior número para o estágio III. Houve diferença significativa na SG entre os pacientes que receberam o esquema com antraciclina, mostrando que o esquema com doxorrubicina foi mais efetivo para os pacientes no estágio III. Já na análise de SLD, não foi notada uma diferença significativa entre os grupos de pacientes conforme o estadiamento. Pode-se inferir que este esquema é efetivo na SG, mas há necessidade de encontrar esquemas quimioterápicos mais efetivos para aumentar a SLD dos pacientes com câncer de mama, principalmente para os que se enquadrassem no estágio IV, não sendo forte o suficiente para melhorar a SLD, ou seja, o esquema com antraciclina foi efetivo para melhorar a sobrevida global mas não para curar o paciente.

Mais uma vez fazendo inferência sobre a sobrevida proporcionada aos pacientes que receberam esquema com CMF ou CAF, tanto do estágio II quanto do estágio III, percebe-se uma diferença na SG destes grupos. Apresentando a SG média dos pacientes, encontra-se, segundo o uso de CMF ou CAF que: pacientes do estágio II com CMF tiveram média de 126,32 meses e os com CAF, média de 61,63 meses. Os pacientes do estágio III tratados com CMF tiveram média de 101,18 meses e os tratados com CAF média de 79,49 meses. A diferença na sobrevida entre os pacientes no mesmo agrupamento tratados com esquema terapêuticos diferentes mostra pior sobrevida sempre para os tratados com CAF. O provável viés detectado foi que os estádios não foram subdivididos em IIa e IIb, IIIa e IIIb. Pelo pequeno número de pacientes, não seria possível estatisticamente avaliar sobrevida com uma quantidade maior de variáveis. No estágio II, sabe-se que o IIb tem prognóstico pior que o IIa, o mesmo acontecendo para o estágio III. Também o Oncologista, ao indicar este ou aquele esquema de QT, pode ter realizado mais CMF nos estádios IIa e IIIa e mais CAF nos estádios IIb e IIIb, direcionando os pacientes de pior prognóstico para um esquema terapêutico mais agressivo e supostamente mais efetivo. Justificando a pior sobrevida para os pacientes usando CAF, vale ressaltar que este foi o esquema realizado, principalmente no estágio IIb, IIIa e IIIb, para melhorar as condições de operabilidade da lesão tumoral primária, sendo usado como tratamento neoadjuvante, uma vez que a análise do NSABP em 1.523 mulheres com câncer de mama recebendo QT pré ou pós-operatória obteve resultado similar para ambos os esquemas, mas com abordagem cirúrgica menos radical para o grupo com QT pré-operatória (FISHER *et al.*, 1998).

O uso da modulação dos RE no combate ao câncer de mama é conhecido há mais de 30 anos, sendo o tamoxifeno o primeiro inibidor antiestrogênico usado, sozinho ou complementar à RT e QT nas mulheres que expressam células tumorais com RE positivo (JORDAN, 2001). No presente estudo, na análise de SG não foi encontrada diferença significativa entre os pacientes que não receberam HT em comparação com os que receberam este tratamento; mas, na análise da SLD, houve melhor sobrevida para o grupo que também recebeu o tamoxifeno com significância estatística. E mesmo sem os rigores do experimento clínico, percebe-se concordância com vários aspectos na sobrevida, mostrando que o grupo de pacientes que receberam drogas competidoras com o estrogênio apresentaram melhor SLD.

A discussão pertinente é se a introdução do tamoxifeno melhorou a sobrevida ou se seletivamente indicou-se apenas para as pacientes que expressavam RE positivo e para as que já estavam na pós-menopausa, sabidamente com melhor prognóstico. Acredita-se que as duas já estavam na pós-menopausa, sabidamente com melhor prognóstico. Nos pacientes que receberam QT e RT após a cirurgia, a probabilidade de mais uma modalidade de tratamento, teoricamente poderia aumentar as chances de maior sobrevida, não podendo ser descartada a idéia de que houve seleção de pacientes de melhor prognóstico para o uso de outro tratamento. Uma vez que foi demonstrado que os moduladores seletivos de RE podem atuar no tratamento e prevenção de doenças malignas (OSBORNE, ZHAO e FUQUA, 2000), não seria ético propor estudo com pacientes RE positivo, formando dois braços: um com tratamento com tamoxifeno e outro com placebo, uma vez que tal resposta já está explícita.

### **3.9) Multi-resistência às drogas, expressão genética e toxicidade ao tratamento**

Embora a descrição de resistência a múltiplas drogas tenha sido feita há quase 30 anos, mostrando aumentada expressão de proteínas transportadoras de membrana, alterações nas vias antioxidativas e mudanças nas enzimas topoisomerases, ainda são inúmeras as dificuldades para entender e vencer esta resistência. A mais estudada proteína de membrana é a Pgp codificada pelo gene MDR-1, havendo descrição de resistência sem exposição prévia à droga, além de resistência cruzada (ALBERTSON e MEYERS, 1999).

O gene MDR-1 expressa várias características fenotípicas e funções específicas, havendo significativa correlação entre o polimorfismo encontrado no exon 26 (C3435T) e o gene MDR-1. O polimorfismo afeta a absorção e a concentração tecidual de vários substratos do

MDR-1. Na avaliação do polimorfismo no exon 26/3435, sendo o C normal e o T mutante, os pacientes homozigotos T/T tiveram uma expressão de *mdr-1* duas vezes mais baixa em comparação com os pacientes normais C/C (HOFFMEYER *et al.*, 2000), possibilitando, teoricamente, maior resposta ao tratamento quimioterápico nos pacientes mutantes T/T, uma vez que não expressariam quantidade suficiente de Pgp para retirar as drogas de dentro da célula por haver maior concentração de QT intracelular e conseqüentemente maior atuação e maior chance de morte da célula neoplásica.

No presente trabalho, tentou-se avaliar o polimorfismo gênico do exon 26, da Pgp, restringindo o estudo em 113 pacientes. Durante o processo de genotipagem do polimorfismo do exon 26, 41 pacientes não apresentaram qualquer amplificação específica, podendo ser devido à pureza do DNA isolado ou mesmo por ter ocorrido deleção do fragmento alvo, o que não foi investigado com outro gene controle. O polimorfismo do gene MDR-1 no exon 26 foi obtido para 72 pacientes entre homozigotos normais (C/C), heterozigotos (C/T) e mutantes (T/T). Não houve diferença significativa entre as três populações tanto na SG quanto na SLD. Na observação do gráfico da curva de SLD, os pacientes homozigotos, ou seja, normais (C/C), apresentaram a curva de SLD pior que os heterozigotos (C/T) e os mutantes (T/T), ressaltando que este dado é apenas uma inferência na observação do gráfico, sem significância estatística. Estas informações necessitam de maiores estudos, não sendo possível estabelecer uma relação de causa e efeito entre a expressão genética de multi-resistência e a sobrevida dos pacientes. Embora haja viés, foi observada uma pior sobrevida para os referidos 41 pacientes que não apresentaram qualquer amplificação genética, comparando-se com os três outros grupos. Também este dado ainda é um fator de confusão para o nosso entendimento, merecendo maiores e urgentes estudos.

A resistência à QT parece ser um fenômeno de inúmeras vias e mecanismos interdependentes. A resistência intrínseca ou adquirida é responsável em maior ou menor grau pelas falhas no tratamento. Regulando a expressão da Pgp, do gene MDR-1, está a proteína Y-box, do gene YB-1. A superexpressão e localização nuclear do gene YB-1 está associada com hiper-regulação da Pgp. A expressão de YB-1 parece demonstrar significância prognóstica e preditiva no câncer de mama, identificando os pacientes de alto risco, independente do uso ou não da quimioterapia pós-operatória (JANZ *et al.*, 2002).

A melhor metodologia a ser empregada para a detecção da expressão da Pgp ainda não está bem definida. Há discordância nas mensurações da expressão pelo método da RT-PCR e pela

imuno-histoquímica, sugerindo que MDR-1/Pgp RNA-m é baixo ou pode estar ausente na população celular avaliada e que os níveis de Pgp são muito baixos para serem detectados pela imuno-histoquímica, além de que a exposição aos quimioterápicos não resultou em superexpressão para a detecção da Pgp (FANEYTE, KRISTEL e van de VIJVER, 2001). Para o presente trabalho, não foi possível avaliar a expressão da Pgp pelo método imuno-histoquímico dos pacientes estudados e comparar com os atuais resultados obtidos pelo RT-PCR em sangue periférico, o que seria ideal.

O estudo do polimorfismo do gene MDR-1 não foi avaliado no tecido tumoral, uma vez que haveria necessidade da peça cirúrgica não-fixada e todos os pacientes analisados foram operados muito anteriormente. Há um estudo que avalia a expressão do gene *mdr-1* em tumores avançados de mama e em tecidos normais adjacentes obtidos antes e depois do tratamento com QT. Nos tumores não-tratados, a expressão do *mdr-1* foi significativamente maior em comparação com o tecido normal, havendo também diferença significativa na comparação da expressão entre tecidos tratados e não tratados. No entanto, não houve diferença entre tumores e tecidos normais que receberam QT, mostrando que esta induz a expressão de gene MDR-1 tanto nas células tumorais, como nos tecidos normais. A expressão do *mdr-1* não é uma característica exclusiva da célula maligna, ocorrendo também na célula normal (ARNAL *et al.*, 2000). Também várias linhagens do câncer de mama humano têm demonstrado diferentes expressões de MDR. Usando as linhagens MCF-7 e Bcl-9 em cultura com paclitaxol, algumas considerações e mensurações foram feitas. Nas células MCF-7, o bloqueio na fase G2-M foi 43 vezes mais sensível que nas células Bcl-9 em iguais concentrações extracelulares e 3,5 vezes mais sensíveis quando a concentração intracelular era semelhante. Com relação ao apoptose, as células Bcl-9 mostraram maior sensibilidade (LI e AU, 2001).

Quando foram analisados os 72 pacientes formando dois grupos, um com pacientes normais (C/C) e outro com pacientes portadores de alelos mutantes (C/T e T/T), não houve diferença significativa na SG ( $p=0,42$ ) e na SLD ( $p=0,20$ ), não indicando melhor ou pior sobrevida pela presença ou ausência de mutações. As expectativas seriam em encontrar melhor sobrevida entre os portadores da mutação, uma vez que sua baixa expressão reduziria os níveis de Pgp e conseqüentemente maior concentração de drogas intracelulares e maior resposta ao tratamento quimioterápico.

Todos os pacientes que foram analisados tiveram a amostra de sangue colhida após algum tipo de tratamento com RT, QT ou HT em alguma época passada ou em uso de tais medidas terapêuticas. Esta metodologia é questionável, uma vez que a expressão do gene MDR-1 poderia ser adquirida em função da toxicidade ao tratamento, devendo a análise correta compará-la antes, durante e após a QT, como mostra outro estudo que analisou biópsias de câncer de mama com ou sem QT anterior, sendo que a expressão de Pgp aumentou em 11% nas pacientes não tratadas e 30% nas pacientes que receberam QT previamente. Os tumores Pgp negativos mostraram um aumento significativo na resistência à doxorubicina e ao paclitaxol em relação aos que expressavam tumores Pgp positivos (MECHETNER *et al.*, 1998), apontando diferentemente que os tumores que não expressam Pgp, ou seja T/T, é que apresentavam maior resistência à QT. Contrariando este achado, há uma metanálise com 31 estudos que mostra que pacientes com a expressão MDR-1/Pgp apresentaram falhas ao tratamento três vezes mais freqüentes que os pacientes cujo tumor era MDR-1/Pgp negativo (TROCK, LEONESSA e CLARKE, 1997).

Uma falha metodológica foi a não inclusão no questionário de informação do uso ou não de antiinflamatórios, uma vez que a expressão de *mdr-1*/Pgp pode ser afetada pelo uso de drogas antiinflamatórias não-hormonais que, acentuando a atividade anti-tumoral dos agentes quimioterápicos, e através da análise imuno-histoquímica mostrar forte correlação entre a alta expressão do gene *mdr-1* e do *Cox-2*, sendo necessários estudos mais significativos usando inibidores seletivos da *Cox-2* e avaliando posteriormente a relação com a multi-resistência aos quimioterápicos (RATNASINGHE *et al.*, 2001).

Apesar da inconstância dos resultados e falta de aplicação clínica, há outros trabalhos mostrando que a resistência aos quimioterápicos pode acontecer por vários outros mecanismos. Como exemplo, a ação significativa de outras enzimas, como as do citocromo p450 (N-acetil transferase 1 e 2 e glutathione S-transferase) que formam uma superfamília de múltiplos genes, importantes no metabolismo do estrogênio e na remoção de substâncias tóxicas como os benzopirenos e as aminas heterocíclicas, agindo como defesa contra carcinogênicos ambientais, mas que também poderiam dificultar a ação dos quimioterápicos (CancerNet, 2002). A resistência ocasionada pela ação da glutathione S transferase que aumenta a desintoxicação celular se faz principalmente entre os agentes alquilantes, mais usados nas leucemias (TRAMBAS, MULLER e WOODS, 1997). Não se pode esquecer que a hipóxia, baixo pH e baixos níveis de glicose no tumor predispõem a resistência à QT (TOMIDA, 1999). Mais um mecanismo de resistência seria pela ação da topoisomerase II

(topo II) que pode reduzir a ação da QT, acentuando os reparos do DNA. A topoisomerase II age principalmente contra os antraciclinos e os derivados da podofilina. As células resistentes à topoisomerase II podem se manifestar de duas maneiras: diminuir os níveis da enzima ou reduzir a atividade catalítica, propiciando a ação dos quimioterápicos (DALTON, 1997).

Outros tipos de resistência podem ter influenciado indiretamente a resposta ao tratamento, uma vez que não existe um único mecanismo, mas parece haver um efeito em cascata ou múltiplos meios de resistência, como as alterações na TS, na TK e na DPD. Análise multivariada mostra que pacientes com níveis intermediários e altos de TK apresentaram rápida progressão de doença e óbito precoce após o início da terapêutica com tamoxifeno e que as atividades intermediária e alta de TS estão associadas à lenta progressão de doença e prolongada sobrevida em relação à resposta à QT. É um preditor de resultados favoráveis aos esquemas de QT com fluorouracil após resistência tumoral ao tamoxifeno (FOEKENS *et al.*, 2001).

Interferindo também com o metabolismo do 5-FU está a enzima DPD, responsável pelo catabolismo das pirimidinas, sendo encontrada no tumor, influenciando a farmacocinética, a toxicidade, e a atividade anti-tumoral. Pacientes com níveis normais de DPD eliminam rapidamente mais de 80% da dose de 5-FU administrada, transformando-o em 2-fluoro-beta-alanina. Nos pacientes com deficiência de DPD, há retenção do 5-FU muito acima de sua meia-vida, excretando-o quase que imutável pela urina, associado a grande toxicidade. Os níveis de expressão de DPD nos pacientes que não responderam ao tratamento foram muito maiores do que nos que responderam. Não houve relação entre as expressões de DPD e de TS, sugerindo que estes genes são independentes (SALONGA *et al.*, 2000). Avaliando 119 pacientes com câncer de mama, foi determinada por método imuno-histoquímico a expressão de DPD na peça cirúrgica. No uso de 5-FU ou derivados, as pacientes que apresentaram DPD positiva tiveram uma pior SLD em comparação às pacientes com tumor DPD negativo (HORIGUCHI *et al.*, 2002).

Independente do mecanismo, parece que o grau de toxicidade poderia expressar a ausência ou presença das enzimas em questão, como a Pgp, TS, TK ou DPD, entre outras. Pelas dificuldades técnicas em detectar estas proteínas no sangue ou mesmo no tumor, foi tentado avaliar se o grau de toxicidade seria proporcional à resposta ao tratamento oncológico. Conforme explicado no capítulo "III", fez-se uma somatória de todos os efeitos colaterais anotados no prontuário do paciente durante a RT, QT e HT, encontrando um valor final para

cada paciente. Esta toxicidade foi confrontada com a sobrevida. Vale ressaltar a imperfeição da metodologia, sendo um trabalho retrospectivo que implicou numa maior heterogeneidade na coleta dos dados pela equipe médica com relação aos efeitos colaterais.

Seria esperado que os pacientes mais idosos tivessem maior grau de toxicidade; mas, analisando-os conforme sua faixa etária, não foi percebida nenhuma diferença significativa relacionando progressão de toxicidade e progressão de idade. Os pacientes com mais de 70 anos apresentaram uma variação de amplitude maior na toxicidade, mas manteve-se a média semelhante às outras faixas de idade. Um outro fator importante que não foi avaliado neste trabalho foi a relação da toxicidade com a raça. Na análise de 3.380 pacientes com câncer colorretal, operados e submetidos à QT, comparou-se a toxicidade, havendo diferença entre as duas raças. Os negros americanos experimentaram menores taxas de diarreia, náuseas, vômitos, estomatite e toxicidade global, todos com significância estatística, porém com a mesma SG e SLD que os brancos, aos cinco anos de observação para os pacientes no estágio II e III, com condições semelhantes de acesso ao tratamento (McCOLLUM, 2002).

Quando se comparou a toxicidade média e o polimorfismo do gene MDR-1, foi verificado que não existe diferença significativa entre os pacientes conforme a expressão C/C, C/T ou T/T. No entanto, observando a figura 40 percebe-se que os pacientes T/T apresentam a toxicidade média menor que os dois outros grupos, embora não significativa. Esta observação é condizente aos dados anteriores em que pacientes que expressam T/T teriam níveis mais baixos de Pgp, permitindo maior concentração de quimioterápicos no meio intracelular, com mais rápido metabolismo da droga e conseqüentemente menor toxicidade para os outros tecidos.

O estudo da expressão do gene MDR-1 foi feito em linfócitos, colhido em sangue periférico, e os achados podem ser transportados para as células tumorais. As que apresentam alta expressão de Pgp são mais resistentes à difusão dos quimioterápicos pela membrana celular, levando à baixa concentração da droga no meio intracelular e conseqüente pobre resposta terapêutica. E no meio extracelular, a concentração da droga fica alta, propiciando a toxicidade (MERLIN *et al.*, 2000).

Na avaliação de toxicidade e sobrevida não foi encontrada nenhuma relação de melhor ou pior SG ou SLD, conforme o grau de toxicidade apresentado pelos pacientes entre as cinco categorias. Nos 147 pacientes que receberam um ou mais esquemas de QT foram encontrados

cinco pacientes sem nenhuma toxicidade, sendo que todos estão vivos, mas no período curto de observação (de 10,03 a 55,43 meses). O maior índice de mortalidade ocasionado pela neoplasia ocorreu entre pacientes com toxicidade de 1 a 10. O segundo pior índice de mortalidade foi no grupo com toxicidade maior que 30 pontos. Os grupos de toxicidades intermediárias (de 11 a 20 e de 21 a 30) apresentaram praticamente o mesmo índice de mortalidade. Foi tentado reagrupar os pacientes em toxicidade menor que 10 pontos e maior que 10 pontos, mas mesmo assim não houve diferença significativa de SG ou SLD entre os dois grupos, sendo os resultados da relação de toxicidade com SG e SLD inconclusivos.

### **3.10) Receptores hormonais e outros marcadores tumorais prognósticos**

O câncer de mama pode evoluir de tumor localizado e dependente de hormônio para neoplasia disseminada e hormônio-independente (CLARKE, DICKSON e BRÜNNER, 1990). Este fato é reproduzido no presente estudo que demonstrou haver diferença estatisticamente significativa entre a proporção de pacientes RE positivo e RE negativo à medida que progride o estadiamento. No estágio I foram encontrados 75,0% dos pacientes com RE positivo, no estágio II foram 45%, no estágio III 51% e no estágio IV 57%. Pressupõe-se com estes dados que os pacientes no estágio I teriam não somente melhor prognóstico por serem estágio inicial, mas também por apresentarem características tumorais de menor agressividade e à proporção que o tumor evolui ou aumenta de tamanho, a geração de novas células neoplásicas perderiam suas características iniciais, tornando-se menos diferenciadas.

Outros fatores podem influenciar a expressão de RE como mostra a análise de 3.359 casos de câncer de mama, indicando que a menopausa exerce um maior efeito protetor nas pacientes RE negativo do que nas pacientes RE positivo. Para mulheres brancas e negras, os cânceres RE negativos cessam de crescer depois dos 50 anos e o câncer de mama RE positivo continua a aumentar. A taxa de câncer de mama RE positivo em mulheres negras é maior que em mulheres brancas até a idade de 35 anos, mas a percentagem de negras com RE negativo é maior que a taxa das brancas em todas as idades (TARONE e CHU, 2002).

A diferença entre a percentagem de pacientes com positividade ou negatividade para o RE pode variar conforme a etnia, como mostra o trabalho que avaliou os receptores hormonais obtidos entre 13.239 mulheres com câncer de mama, sendo a comparação feita entre hispânicas brancas, não-hispânicas e negras. Não houve diferença de receptores hormonais



entre hispânicas e não-hispânicas brancas; porém, tumores RE negativos e RPr negativos ocorreram mais frequentemente em negras do que em não-hispânicas brancas (risco de 1,8 com IC 95%: 1,6-2,1), confirmando diferenças de receptores entre não-hispânicas negras e brancas, mas não entre hispânicas (GAPSTUR *et al.*, 1996). Pela pouca precisão na definição da etnia, no presente estudo não avaliamos a relação de positividade de receptores hormonais e os respectivos agrupamentos de raça.

Aqui, na avaliação de 177 pacientes com câncer de mama, 75 apresentaram RE positivo e 84 RE negativo, com pior SG, com significância estatística para os pacientes com negatividade para RE. A significância repetiu-se para a análise de SLD, tendo os pacientes com RE positivo uma melhor sobrevida, mostrando que um dos fatores que mais expressa a melhor sobrevida em pacientes com câncer de mama está relacionado à presença de positividade no RE, possibilitando mais uma abordagem terapêutica, além de selecionar pacientes com biologia tumoral menos agressiva.

Os achados deste estudo foram similares ao trabalho de Crowe Jr. *et al.* (1991) que mostra o valor prognóstico dos receptores hormonais estudado em 1.392 casos iniciais de câncer de mama, sendo encontrados 1.063 pacientes com RE positivo, com SG em 10 anos de 65,9%, que foi significativamente melhor que a sobrevida das outras pacientes com RE negativo, mas a SLD não apresentou significância.

No presente estudo, foi tentado encontrar alguma relação entre a presença ou ausência de RE e os fatores reprodutivos da população estudada, mas não se conseguiu qualquer associação com o número de gestações, partos, abortos, amamentação ou a idade da mãe ao primeiro filho. Tentou-se também determinar se a presença de gene MDR-1 pudesse interferir no RE. Não foi possível estabelecer a associação entre RE e MDR-1.

Os pacientes com RPr positivo apresentaram, como os pacientes com RE positivo, melhor prognóstico na análise de SLD, não havendo significância na análise de SG. Como a concordância de RPr positivo com RE positivo foi de 85,4%, não foi possível afirmar com toda a segurança que a positividade do RPr, na análise de SLD, seria um fator que influenciasse com significância na sobrevida dos pacientes ou estaria reproduzindo apenas a significância do RE.

Também foi encontrada uma relação significativa de maior positividade no RPr entre os pacientes no estágio I em comparação aos demais estágios, pressupondo a perda do bom

prognóstico à medida que o tumor aumentasse em tamanho, sugerindo uma progressão de tumor hormônio-dependente para hormônio-independente, de acordo com outra pesquisa (CLARKE, DICKSON e BRÜNNER, 1990).

Duas características reprodutivas parecem ter significância estatística nos níveis de RPr: o número de gestações e o número de partos. Não houve explicações para a influência do maior número de gestações e partos serem encontrados, com diferença estatística, em pacientes com RPr negativos, não tendo achado referências a este respeito na literatura.

Em relação ao p53, o presente estudo percebeu que a sobrevida foi melhor nos casos negativos para este marcador, sendo as diferenças estatisticamente significantes quando se examina a SLD e sem significância estatística em relação à SG. Os dados encontrados confirmam os achados de literatura, demonstrando que mutações no gene p53 resultam na sua disfunção com acúmulo de células tumorais, estando associada com tumores de alta proliferação, recorrências e óbitos precoces (ALLRED *et al.*, 1993), o que também se confirmou em trabalho mais recente (ZELLARS *et al.*, 2000), indicando que a positividade deste marcador está associada à inibição de apoptose e, conseqüentemente, pior sobrevida.

Como apenas 23% dos pacientes no estágio I expressaram positividade para o p53 e que os demais estádios apresentam maior e mais significativo percentual de positividade para este marcador, permanece o raciocínio clínico de que sendo a positividade para p53 um fator de mau prognóstico, pois impede o reparo do DNA, ele se manifesta em menor percentagem no estágio inicial e se torna mais presente com a progressão tumoral, com piora conseqüente da sobrevida, de acordo com outro estudo que avaliou 375 pacientes com câncer de mama e encontrou mutações em 19% dos tumores. Em análise multivariada, a mutação p53 foi associada com uma sobrevida pior, independente do *status* linfonodal, *status* do RE ou fração da fase S (SOONG *et al.*, 1997).

Diferentemente do RPr, não foi encontrada nenhuma relação entre as características reprodutivas das pacientes e a negatividade ou positividade do p53.

A detecção do p53 seria importante não somente como fator prognóstico, mas também como possível terapia. Tumores cujas células expressam a proteína p53 selvagem podem ter a angiogênese inibida através da trombospondina, conforme demonstração no estudo pré-clínico que avaliou 224 casos de câncer de mama, determinando a associação entre as expressões do VEGF e do p53. Houve associação estatisticamente significativa entre alta

expressão de VEGF e mutações do p53 tanto na SLD quanto na SG (LINDERHOLM *et al.*, 2001).

Dentre os pacientes que foram estudados quanto à expressão do C-erbB-2, foi observado que 33% eram positivos em relação à expressão deste marcador, confirmando os dados da literatura que relatam positividade entre 20% e 30% das neoplasias de mama, conferindo características de maior agressividade tumoral (HAYES e THOR, 2002). Os pacientes com maior expressão do HER-2 teriam benefício com o uso do trastuzumab, além de maior resistência ao uso de terapia hormonal e a boa resposta ao uso de antraciclina (HAMILTON e PICCART, 2000; EL-AHMADY *et al.*, 2002), mas neste estudo não houve significância na SG e na SLD conforme a expressão do C-erbB-2, embora nenhum dos pacientes analisados tenha utilizado o trastuzumab.

A imensa maioria dos pacientes no estágio 0 e I apresentaram positividade para a expressão C-erbB-2, com diferença significativa em comparação aos demais agrupamentos. Esta expressão do C-erbB-2 não permite desenvolver o raciocínio de piora imuno-histoquímica relacionada com progressão no estadiamento, uma vez que ao conferir mais agressividade tumoral, o maior percentual de positividade está justamente no estágio I, que apresenta melhor sobrevida. Há necessidade de mais estudos sobre este achado, igualmente ao resultado de que houve diferença significativa para a idade da mãe ao primeiro filho, sendo que pacientes com C-erbB-2 negativos apresentaram significativa diferença em comparação aos positivos, induzindo ao raciocínio de que a precocidade na idade do primeiro filho predisporia à positividade desta expressão. Tais fatos não encontram relato na literatura, devendo ser melhor explorados e estudados.

Embora tenha havido dificuldades técnicas para definir o padrão de estudo do Ki-67 no presente estudo, uma vez que os laudos de imuno-histoquímica variam de 5% a 100% de positividade, o consenso foi considerar os níveis menores de 19%, entre 20% e 39% e acima de 40%, conforme o grau de proliferação celular. Na análise de SG, não foi observada uma significância estatística entre os três níveis de positividade. Analisando a SLD, parece haver uma melhor sobrevida para os pacientes com menor índice de expressão do Ki-67 refletindo o menor grau proliferativo das células neoplásicas, mediante a menor agressividade e maior sobrevida, mas também não houve significância estatística. Outros autores (WENGER *et al.*, 1993) sugerem que o índice de proliferação (fase S) e ploidia em combinação com outros fatores podem ser indicadores de recidiva precoce.

As alterações genéticas para o desenvolvimento do câncer ocorrem basicamente por dois mecanismos: ativação do oncogene ou pelo bloqueio do gene supressor de tumor. Quando ocorre a superexpressão do gene Bcl-2 ou ativação específica do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFR), há o bloqueio do myc que induziria a célula ao apoptose, iniciando o processo proliferativo (LIU, 2000). Em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama e axila negativa, há uma relação estatisticamente significativa entre a expressão do gene Bcl-2 e os seguintes fatores: tamanho tumoral, baixo grau, RE positivo, RPr positivo, maior SLD e maior SG (KYMIONIS *et al.*, 1999), sugerindo a interferência de inúmeros outros fatores nos marcadores tumorais do presente estudo, havendo necessidade de contínua pesquisa para compreender e conhecer toda a evolução de um processo proliferativo.

A avaliação de um painel de exames imuno-histoquímicos nunca deve ser visto e analisado separadamente do contexto clínico do paciente. E mesmo os marcadores e receptores hormonais devem propiciar um raciocínio clínico em conjunto, pois muito provavelmente representam manifestações laboratoriais que têm efeitos interligados e dependentes e muitas orientações serão modificadas pelo avanço do conhecimento. Vários conceitos estão mudando, mas o fundamental é tentar transportar os estudos da biologia molecular e da genética para o paciente que deve ser visto como um todo, mantendo-se como objetivo final dos benefícios das pesquisas e não apenas como um meio para o experimento clínico.

## VI - CONCLUSÕES

Foi avaliada a influência dos fatores de risco, juntamente com os dados clínicos laboratoriais, na sobrevida global e sobrevida livre de doença, após o diagnóstico de neoplasia de mama, em análise univariada.

A SG e SLD não foram influenciadas, com significância estatística, pela: raça, idade da menarca, tempo da menopausa, número de gestações, partos e abortos, além do ato de amamentar ou não. O uso da terapia de reposição hormonal, de bebidas alcoólicas e de cigarro também não influenciou a SG e a SLD. Diferentemente do esperado, o maior tempo de sintomatologia não foi efetivo para piorar o estadiamento e conseqüentemente a sobrevida. Independente da localização do tumor, se quadrante interno, externo, inferior, superior ou central, ou mesmo se em mama direita ou esquerda, não houve alteração na evolução de sobrevida dos pacientes. O polimorfismo do gene MDR-1, a positividade para C-erbB-2 e o índice de expressão do Ki-67 também não influenciaram significativamente a sobrevida. A maior toxicidade à QT e à RT não apresentou melhor ou pior resposta ao tratamento. A história familiar não influenciou significativa na SG ou a SLD.

Embora sem significância estatística mas com possível relevância clínica, na SLD, é importante citar que as pacientes que faziam uso de TRH sobreviveram 12,65 meses a mais que aquelas que não fizeram; as pacientes que amamentaram por qualquer período apresentaram 20,51 meses a mais de sobrevida do que as que não amamentaram; comparando os pacientes com C-erbB-2 negativo ou positivo, os com negatividade para este marcador tiveram sobrevida de 27,50 meses a mais; os pacientes que apresentavam a mutação do gene MDR tiveram 28,48 meses a mais na sobrevida em comparação aqueles sem a mutação; comparando os índices de proliferação celular (Ki-67 baixo e alto), aqueles com Ki-67 menor que 40% tiveram 28,77 meses a mais na sobrevida; os pacientes que fizeram uso de bebidas alcoólicas tiveram menos 31,33 meses na sobrevida; os com IMC menor que 25 apresentaram uma sobrevida de 32,79 meses a mais que os demais; comparando as nulíparas com as múltiparas, a sobrevida daquelas que engravidaram foi 40,58 meses maior.

A sobrevida foi influenciada significativamente pela: faixas etárias analisadas (pacientes entre 30 e 49 anos apresentaram melhor e significativa SG); o número de linfonodos dissecados, sendo diretamente proporcional número de linfonodos comprometidos pela neoplasia que foi estatisticamente significativo na SLD; apesar de não ter havido concordância entre o estadiamento clínico e o patológico, este mostrou significância estatística para influenciar na SG. Os pacientes com positividade nos receptores hormonais de estrogênio e progesterona e negatividade no marcador tumoral p53 apresentaram melhor sobrevida com significativa diferença em comparação aos pacientes com receptores de estrógeno e progesterona negativos e p53 positivos, mostrando que o câncer de mama é uma doença influenciada por múltiplos fatores, sendo necessário muitos estudos sobre esta doença tão prevalente no meio em que se vive, na tentativa de melhor entendê-la, aumentando a chance de prevenção associada ao diagnóstico precoce e aumentando a resposta ao tratamento.

## VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

- AAMAN, T.B.; STALSBERG, H.; THOMAS, D.B. Extratumoral breast tissue in breast cancer patients: a multinational study of variations with age and country of residence in low- and high-risk countries: **International Journal of Cancer**, New York, v. 71, n. 3, p. 333-339, May 1997.
- ABELOFF, M.D. et al. Breast. In: \_\_\_\_\_. **Clinical oncology**, 2.ed. Churchill: Livingstone, 2000. p. 2051-2062.
- ADAMS, J. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen. **Cancer Research**, Baltimore, v. 60, n. 11, p. 2898-2905, June 2000.
- AJCC - American Joint Committee on Cancer. **Cancer staging manual**. 5.ed. Philadelphia: Lipponcott-Raven. 1997. 294p.
- ALBERTSON, T.E.; MEYERS, F. Cellular drug interaction in the fight against multidrug resistant cancer. **Critical Care Medicine**, Baltimore, v. 27, n. 2, p. 244-246, Feb. 1999.
- ALBREKTSSEN, G.; HEUCH, I.; KVÅLE, G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. **British Journal of Cancer**, London, v. 72, n. 2, p. 480-484, Aug. 1995.
- ALLRED, D.C. et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by de presence of in situ carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 10, n. 4, p. 599-605, Apr. 1992.
- ALLRED, D.C. et al. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 85, n. 3, p. 200-206, Feb. 1993.
- ALLRED, D.C.; MOHSIN, S.K.; FUQUA, S.A. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. **Endocrine-Related Cancer**, Bristol, v. 8, n. 1, p. 47-61, Mar. 2001.
- ANDERSON, D.E. Breast cancer in families. **Cancer**, New York, v. 40 (suppl), n. 4, p. 1855-1860, Oct. 1977.
- ANDERSON, D.E.; BADZIOCH, M.D. Risk of familial breast cancer. **Cancer**, New York, v. 56, n. 2, p. 383-387, July 1985.

\* As referências bibliográficas estão de acordo com a NBR 6023 de agosto de 2002.

- ANDERSON, H. et al. Familial breast and ovarian cancer: a Swedish population-based register study. **American Journal Epidemiology**, Baltimore, v. 152, n. 12, p. 1154-1163, Dec. 2000.
- ARNAL, M. et al. Enhancement of *mdr1* gene expression in normal tissue adjacent to advanced breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, The Hague, v. 61, n. 1, p. 13-20, May 2000.
- ASCO – American Society of Clinical Oncology. **Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer**. Disponível em: <[http://www.asco.org/prof/pp/html/guide/tumor/m\\_](http://www.asco.org/prof/pp/html/guide/tumor/m_)>. Acesso em: 17 fev. 2002.
- BALDUCCI, L.; EXTERMANN, M. Cancer and aging an evolving panorama. **Hematology / Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 14, n. 1, p. 1-17, Feb. 2000.
- BARON, J.A. et al. Cigarette smoking and breast cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 5, n. 5, p. 399-403, May 1996.
- BARON, J.A. et al. Metabolic disorders and breast cancer risk (United States). **Cancer Causes and Control**, Oxford, v. 12, n. 10, p. 875-880, Dec. 2001.
- BEENKEN, S.W. et al. Molecular biomarkers for breast cancer prognosis: coexpression of C-erbB-2 and p53. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 233, n. 5, p. 630-638, May 2001.
- BELL, R. Duration of therapy in metastatic breast cancer: management using Herceptin®. **Anti-cancer Drugs**, Orford, v. 12, n. 7, p. 561-568, Aug. 2001.
- BERARDO, M.D. et al. *bcl-2* and apoptosis in lymph node positive breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 82, n. 7, p. 1296-1302, Apr. 1998.
- BONADONNA, G.; VALAGUSSA, P. Primary chemotherapy in operable breast cancer. **Seminars in Oncology**, Orlando, v. 23, n. 4, p. 464-474, Aug. 1996.
- BOYAGES, J. et al. Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy. **Radiotherapy and Oncology**, Amsterdam, v. 19, n. 1, p. 29-41, Sept. 1990.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer**. Rio de Janeiro, 2002. 91p.
- BURNS, P.E. et al. Bilateral breast cancer in northern Alberta: risk factors and survival patterns. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 130, n. 7, p. 881-886, Apr. 1984.
- BYERS, T. et al. Lactation and breast cancer: evidence for a negative association in premenopausal women. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 121, n. 5, p. 664-674, May 1985.



BYERS, T. et al. American cancer society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 52, n. 2, p. 92-119, Mar./Apr. 2002.

CALLAHAN, R.; CAMPBELL, G. Mutations in human breast cancer: an overview. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 81, n. 23, p. 1780-1786, Dec. 1989.

CancerNET. A service of the National Cancer Institute. **Breast cancer (PDQ®). Treatment health professionals**. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/breast/healthprofessional>>. Acesso em: 14 jan. 2001.

CancerNET. A service of the National Cancer Institute. **Genetics of breast and ovarian cancer (PDQ®)**. Disponível em: <[www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/)> Acesso em: 19 nov. 2002.

CARTER, C.L. et al. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 128, n. 3, p. 467-477, Sept. 1988.

CHANG, J. et al. Apoptosis and proliferation as predictors of chemotherapy response in patients with breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 89, n. 11, p. 2145-2152, Dec. 2000.

CHIE, W.C. et al. Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 151, n. 7, p. 715-722, Apr. 2000.

CHRISTOFORI, G.; SEMB, H. The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour-suppressor gene. **Trends in Biochemical Sciences**, Amsterdam, v. 24, n. 2, p. 73-76, Feb. 1999.

CLARKE, R.; DICKSON, R.B.; BRÜNNER, N. The process of malignant progression in human breast cancer. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 1, n. 6, p. 401-407, Nov. 1990.

CLAUS, E.B.; RISCH, N.J.; THOMPSON, W.D. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 131, n. 6, p. 961-972, June 1990.

CLAUS, E.B. et al. Effect of BRCA1 and BRCA2 on the association between breast cancer risk and family history. **Journal of the National Cancer Institute**, Orlando, v. 90, n. 23, p. 1824-1829, Dec. 1998.

CLAUS, E.B. et al. Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER-2/neu and hormone receptors. **Experimental and Molecular Pathology**, Orlando, v. 70, n. 3, p. 303-316, June 2001.

CROWE JR., J.P. et al. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. **Surgery, Gynecology and Obstetrics**, Chicago, v. 173, n. 4, p. 273-278, Oct. 1991.

CULVER, J.B. et al. **Breast cancer genetics: an overview**. Disponível em: <<http://www.geneclinics.org/servlet>>. Acesso em: 13 nov. 2002.

DALTON, W.S. Alternative (non-P-glycoprotein) mechanisms of drug resistance in non-Hodgkin's lymphoma. **Hematology/oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 11, n. 5, p. 975-986, Oct. 1997.

DECARLI, A. et al. Age at any birth and breast cancer in Italy. **International Journal of Cancer**, New York, v. 67, n. 2, p. 187-189, July 1996.

DEL GIUDICE, M.E. et al. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. **Breast Cancer Research and Treatment**, Boston, v. 47, n. 2, p. 111-120, Jan. 1998.

DEMING, S.L. et al. C-myc amplification in breast cancer: a meta-analysis of its occurrence and prognostic relevance. **British Journal of Cancer**, London, v. 83, n. 12, p. 1688-1695, Dec. 2000.

DIAB, S.G. et al. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 17, n. 5, p. 1442-1448, May 1999.

DIAB, S.G.; ELLEDGE, R.M.; CLARK, G.M. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 92, n. 7, p. 550-556, Apr. 2000.

DICKSON, R.B.; LIPPMAN, M.E. Cancer of the breast. In: DeVITA JR.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. **Cancer: principles & practice of oncology**. 6.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 1633-1726.

DI PIETRO, A. et al. P-glycoprotein-mediated resistance to chemotherapy in cancer cells: using recombinant cytosolic domains to establish structure-function relationships. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 32, n. 8, p. 925-939, Aug. 1999.

DiSAIA, P.J. et al. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v. 174, n. 5, p. 1494-1498, May 1996.

DOMAGALA, W. et al. p21/WAF1/Cip1 expression in invasive ductal breast carcinoma: relationship to p53, proliferation rate, and survival at 5 years. **Virchows Archiv**, Berlin, v. 439, n. 2, p. 132-140, Aug. 2001.

DRUKER, B.J.; LYDON, N.B. Lesson learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. **Journal of Clinical Investigation**, Thorofare, v. 105, n. 1, p. 3-7, Jan. 2000.

EDWARDS, B.K. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. **Cancer**, New York, v. 94, n. 10, p. 2766-2792, May 2002.

EL-AHMADY, O. et al. Multivariate analysis of Bcl-2, apoptosis, p53 and HER-2/neu in breast cancer: a short-term follow-up. **Anticancer Research**, Athens, v. 22, n. 4, p. 2493-2499, July/Aug. 2002.

ELLIS, M.J. et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 19, n. 18, p. 3808-3816, Sept. 2001.

EPPENBERGER, U. et al. Markers of tumor angiogenesis and proteolysis independently define high- and low-risk subsets of node-negative breast cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 16, n. 9, p. 3129-3136, Sept. 1998.

ERNEST, S.; BELLO-REUSS, E. Secretion of platelet-activating factor is mediated by MDR1 P-glycoprotein in culture human mesangial cells. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 10, n. 11, p. 2306-2313, Nov. 1999.

ESMO Guidelines Task Force: April 2002. PESTALOZZI, B. Universitatsspital, Zurich Switzerland; LUPORSI-GELY, E. Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-Les-Nancy Cedex, France; LORENZ, J. Kantonspital Bruderholz, Basel, Switzerland. 2002.

ESRIG, D. et al. p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in p53 gene tumor grade and stage in bladder cancer. **American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 143, n. 5, p. 1389-1397, Nov. 1993.

EWERTZ, M. Hormone therapy in the menopause and breast cancer risk: a review. **Maturitas**, Amsterdam, v. 23, n. 2, p. 241-246, Mar. 1996.

FALKENBERRY, S.S.; LEGARE, R.D. Risk factors for breast cancer. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, Philadelphia, v. 29, n. 1, p. 159-172, Mar. 2002.

FANEYTE, I.F.; KRISTEL, P.M.; van de VIJVER, M.J. Determining MDR1/P-glycoprotein expression in breast cancer. **International Journal of Cancer**, New York, v. 93, n. 1, p. 114-122, July 2001.

FEUER, E.J. et al. The lifetime risk of developing breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 85, n. 11, p. 892-897, June 1993.

FILIPITS, M. et al. Expression of the multidrug resistance protein (MRP1) in breast cancer. **Anticancer Research**, Athens, v. 19, n. 6B, p. 5043-5049, Nov./Dec. 1999.

FISHER, B.; WOLMARK, N. Conservative surgery: the American experience. **Seminars in Oncology**, Orlando, v. 13, n. 4, p. 425-433, Dec. 1986

FISHER, E.R. et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06: 10-years pathologic and clinical prognostic discriminates. **Cancer**, New York, v. 71, n. 8, p. 2507-2514, Apr. 1993.

FISHER, B. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 16, n. 8, p. 2672-2685, Aug. 1998.

FISHER, B. et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 347, n. 8, p. 567-575, Aug. 2002.

- FOEKENS, J.A. et al. Cathepsin-D in primary breast cancer: prognostic evaluation involving 2810 patients. **British Journal of Cancer**, London, v. 79, n. 2, p. 300-307, Jan. 1999.
- FOEKENS, J.A. et al. Thymidine kinase and thymidylate synthase in advance breast cancer: response to tamoxifen and chemotherapy. **Cancer Research**, Baltimore, v. 61, n. 4, p. 1421-1425, Feb. 2001.
- FRANCESCHI, S. et al. Body size indices and breast cancer risk before and after menopause. **International Journal of Cancer**, New York, v. 67, n. 2, p. 181-186, July 1996.
- FUKUTOMI, T. et al. Multicentricity and histopathological background features of familial breast cancers stratified by menopausal status. **International Journal of Clinical Oncology**, Tokyo, v. 6, n. 2, p. 80-83, Apr. 2001.
- FURBERG, H. et al. Lactation and breast cancer risk. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 28, n. 3, p. 396-402, June 1999.
- GAGE, I. et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. **Cancer**, New York, v. 78, n. 9, p. 1921-1928, Nov. 1996.
- GAGE, I. et al. Skin recurrences after breast-conserving therapy for early-stage breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 16, n. 2, p. 480-486, Feb. 1998.
- GAPSTUR, S.M. et al. Hormone receptor status of breast tumors in black, Hispanic, and non-Hispanic white women: an analysis of 13,239 cases. **Cancer**, New York, v. 77, n. 8, p. 1465-1471, Apr. 1996.
- GARRIDO, C. et al. Circumvention of confluence-dependent resistance in a human multi-drug-resistant colon-cancer cell line. **International Journal of Cancer**, New York, v. 61, n. 6, p. 873-879, June 1995.
- GOLDIN, B.R. et al. The effect of dietary fat and fiber on serum estrogen concentrations in premenopausal women under controlled dietary conditions. **Cancer**, New York, v. 74 (suppl.), n. 3, p. 1125-1131, Aug. 1994.
- GUYER, B. et al. Annual summary of vital statistics: trends in the health of Americans during the 20<sup>th</sup> century. **Pediatrics**, Springfield, v. 106, n. 6, p. 1307-1317, Dec. 2000.
- HADJIMICHAEL, D.C.; BOYLE, C.A.; MEIGS, J.W. Abortions before first livebirth and risk of breast cancer. **British Journal of Cancer**, London, v. 53, n. 2, p. 281-284, Feb. 1986.
- HAMILTON, A.; PICCART, M. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: a review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 11, n. 6, p. 647-663, 2000.
- HANSTEN, P.D.; LEVY, R.H. Role of P-glycoprotein and organic anion transporting polypeptides in drug absorption and distribution: focus on H<sub>1</sub>-receptor antagonists. **Clinical Drug Investigation**, New Zealand, v. 21, n. 8, p. 587-596, 2001.
- HARBECK, N. et al. HER-2/neu gene amplification by fluorescence in situ hybridization allows risk-group assessment in node-negative breast cancer. **International Journal of Oncology**, Athens, v. 14, n. 4, p. 663-671, Apr. 1999.

- HARVEY, J.M. et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 17, n. 5, p. 1474-1481, May 1999.
- HAYES, D.F.; THOR, A.D. C-erbB-2 in breast cancer: development of a clinically useful marker. **Seminars in Oncology**, Orlando, v. 29, n. 3, p. 231-245, June 2002.
- HOFFMEYER, S. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 97, n. 7, p. 3473-3478, Mar. 2000.
- HOLLI, K.; ISOLA, J.; CUZICK, J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 16, n. 9, p. 3115-3120, Sept. 1998
- HORIGUCHI, J. et al. Prognostic significance of dihydropyrimidine dehydrogenase expression in breast cancer. **British Journal of Cancer**, London, v. 86, n. 2, p. 222-225, Jan. 2002.
- HOWE, G.R. et al. A cohort study of fat intake and risk of breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 83, n. 5, p. 336-340, Mar. 1991.
- HRYNIUK, W.; FREI III, E.; WRIGHT, F.A. A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: summation dose-intensity. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 16, n. 9, p. 3137-3147, Sept. 1998.
- HUANG, Z. et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 278, n. 17, p. 1407-1411, Nov. 1997.
- HUNTER, D.J. et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer – a pooled analysis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 334, n. 6, p. 356-361, Feb. 1996.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. **Evolução da mortalidade**. Disponível em: <[www.ibge.gov.br/populacao/tábua de vida/2001/texto da evolução da mortalidade](http://www.ibge.gov.br/populacao/tábua%20de%20vida/2001/texto%20da%20evolu%C3%A7%C3%A3o%20da%20mortalidade)>. Acesso em: 31 mar. 2003.
- IMYANITOV, E.N. et al. Concordance of allelic imbalance profiles in synchronous and metachronous bilateral breast carcinomas. **International Journal of Cancer**, New York, v. 100, n. 5, p. 557-564, Aug. 2002.
- ISOLA, J. et al. Cathepsin D expression detected by immunohistochemistry has independent prognostic value in axillary node-negative breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 11, n. 1, p. 36-43, Jan. 1993.
- JANZ, M. et al. Y-box factor YB-1 predicts drug resistance and patient outcome in breast cancer independent of clinically relevant tumor biologic factors HER2, uPA and PAI-1. **International Journal of Cancer**, New York, v. 97, n. 3, p. 278-282, Jan. 2002.
- JASIENSKA, G.; THUNE, I. Lifestyle, hormones, and risk of breast cancer. **British Medical Journal**, London, v. 322, n. 7286, p. 586-587, Mar. 2001.

- JORDAN, V.C. The past, present, and future of selective estrogen receptor modulation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 949, p. 72-79, Dec. 2001.
- KAMPERT, J.B.; WHITTEMORE, A.S.; PAFFENBARGER JR., R.S. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 128, n. 5, p. 962-979, Nov. 1988.
- KANE, J.M.3rd et al. Intraoperative pathologic evaluation of a breast cancer sentinel lymph node biopsy as a determinant for synchronous axillary lymph node dissection. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 8, n. 4, p. 361-367, May 2001.
- KURTZ, J.M. et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York, v. 18, n. 1, p. 87-93, Jan. 1990a.
- KURTZ, J.M. et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. **Cancer**, New York, v. 65, n. 8, p. 1867-1878, Apr. 1990b.
- KUZMA, J.M. **Basic statistics for the health sciences**. 2.ed. Mountain View (CA): Mayfield Publishing, 1992. 327p.
- KYMIONIS, G.D. et al. Can expression of apoptosis genes, bcl-2 and bax, predict survival and responsiveness to chemotherapy in node-negative breast cancer patients? **Journal of Surgical Research**, New York, v. 99, n. 2, p. 161-168, Aug. 1999.
- LAMBE, M. et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 331, n. 1, p. 5-9, July 1994.
- LAND, C.E. Studies of cancer and radiation dose among atomic bomb survivors: the example of breast cancer. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 274, n. 5, p. 402-407, Aug. 1995.
- LAURENTI, R. et al. **Estatísticas de saúde**. 2.ed. São Paulo: EPU, 1987. 178p.
- LAYDE, P.M. et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer: cancer and steroid hormone study group. **Journal of Clinical Epidemiology**, New York, v. 42, n. 10, p. 963-973, Jan. 1989.
- LAZARIS, A.C. et al. Prognostic significance of p53 and C-erbB-2 immunohistochemical evaluation in colorectal adenocarcinoma. **Histology and Histopathology**, Murcia, v. 10, n. 3, p. 661-668, July 1995.
- LEON, D.A. A prospective study of the independent effects of parity and age at first birth on breast cancer incidence in England and Wales. **International Journal of Cancer**, New York, v. 43, n. 6, p. 986-991, June. 1989.
- LEON, D.A. et al. Breast cancer in Swedish women before age 50: evidence of a dual effect of completed pregnancy. **Cancer Causes and Control**, Oxford, v. 6, n. 4, p. 283-291, July 1995.

- LI, D.; AU, J.L. MDR1 transfection causes enhanced apoptosis by paclitaxel: an effect independent of drug efflux function of P-glycoprotein. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 18, n. 7, p. 907-913, July 2001.
- LINDERHOLM, B. et al. Vascular endothelial growth factors is of high prognostic value in node-negative breast carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 16, n. 9, p. 3121-3128, Sept. 1998.
- LINDERHOLM, B.K. et al. The expression of vascular endothelial growth factor correlates with mutant p53 and poor prognosis in human breast cancer. **Cancer Research**, Baltimore, v. 61, n. 5, p. 2256-2260, Mar. 2001.
- LIPPMAN, M.E. et al. Autocrine and paracrine growth regulation of human breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, The Hague, v. 7, n. 2, p. 59-70, Jan. 1986.
- LIU, E.T. Oncogenes and suppressor genes: genetic control of cancer. In: **Goldman: Cecil textbook of medicine**, 21.ed., US: W.B. Saunders. 2000. p. 1036-1039.
- LUKER, G.D. et al. Multidrug resistance (MDR1) P-glycoprotein enhances esterification of plasma membrane cholesterol. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 274, n. 11, p. 6979-6991, Mar. 1999.
- LUKER, G.D. et al. mdr1 P-glycoprotein reduces influx of substrates without affecting membrane potential. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 276, n. 52, p. 49053-49060, Dec. 2001.
- LYNCH, H.T. et al. Breast cancer, genetics, and age at first pregnancy. **Journal of Medical Genetics**, London, v. 21, n. 2, p. 96-98, Apr. 1984.
- MACK, L. et al. Relationship of a new histological categorization of ductal carcinoma in situ of the breast with size and the immunohistochemical expression of p53, C-erbB-2, bcl-2, and Ki-67. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 28, n. 8, p. 974-979, Aug. 1997.
- MALETTA, C.H.M.; BRANDÃO, L.L. **Bioestatística: saúde pública**. Belo Horizonte: Cooperativa Ed. e de Cultura Médica. 1981. 178p.
- MARTIN, M.D. et al. Loss of heterozygosity events impeding breast cancer metastasis contain the MTA1 gene. **Cancer Research**, Baltimore, v. 61, n. 9, p. 3578-3580, May 2001.
- MASFERRER, J.L.; ISAKSON, P.C.; SEIBERT, K. Cyclooxygenase-2 inhibitors a new class of anti-inflammatory agents that spare the gastrointestinal tract. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 25, n. 2, p. 363-372, June 1996.
- MASOOD, S. Assessment of prognostic factors in breast fine-needle aspirates. **American Journal of Clinical Pathology**, v.113 (suppl.), n. 5, p. S84-S96, May 2001.
- McCOLLUM, A.D. Outcomes and toxicity in african-american and caucasian patients in a randomized adjuvant chemotherapy trial for colon cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 94, n. 15, p. 1160-1167, Aug. 2002.

- McLESKEY, S.W. et al. Tamoxifen-resistant fibroblast growth factor-transfected MCF-7 cells are cross-resistant in vivo to the antiestrogen ICI 182,780 and two aromatase inhibitors. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 4, n. 3, p. 697-711, Mar. 1998.
- MECHETNER, E. et al. Levels of multidrugs resistance (MDR1) P-glycoprotein expression by human breast cancer correlate with in vitro resistance to taxol and doxorubicin. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 4, n. 2, p. 389-398, Feb. 1998.
- MELBYE, M. et al. Induced abortion and the risk of breast cancer. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 336, n. 2, p. 81-85, Jan. 1997.
- MELLEMGAAARD, A.; EWERTZ, M.; LYNGE, E. The association between risk of breast cancer and age at first pregnancy and parity in Maribo County, Denmark. **Acta Oncologica**, Stockholm, v. 29, n. 6, p. 705-708, Jan. 1990.
- MELLEMGAAARD, A. et al. Cancer risk in individuals with benign thyroid disorders. **Thyroid**, New York, v. 8, n. 9, p. 751-754, Sept. 1998.
- MERLIN, J.L. et al. Modulation of daunorubicin cellular resistance by combination of P-glycoprotein blockers acting on drug efflux and intracellular drug sequestration in Golgi vesicles. **Cytometry**, New York, v. 41, n. 1, p. 62-72, Sept. 2000.
- MEZQUITA PLA, C. **Biología molecular de la glándula mamaria**. Disponível em: <<http://www.fisiologia.net/senol/texto.html>>. Acesso em: 23 maio 2003.
- MICHELS, K.B. et al. Abortion and breast cancer risk in seven countries. **Cancer Causes and Control**, Oxford, v. 6, n. 1, p. 75-82, Jan. 1995.
- MICHELS, K.B.; WILLETT, W.C. Does induced or spontaneous abortion affect the risk of breast cancer? **Epidemiology**, Baltimore, v. 7, n. 5, p. 521-528, Sept. 1996.
- MICOZZI, M.S. Cross-cultural correlations of childhood growth and adult breast cancer. **American Journal of Physical Anthropology**, Philadelphia, v. 73, n. 4, p. 525-537, Aug. 1987.
- MILLER, A.B. et al. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up: a randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 137, n. 5 part 1, p. 305-315, Sept. 2002.
- MIRZA, A.N. et al. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 235, n. 1, p. 10-26, Jan. 2002.
- MISSMER, S.A. et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 31, n. 1, p. 78-85, Feb. 2002.
- MONNINKHOF, E.M.; VAN DER SCHOUW, Y.T.; PEETERS, P.H. Early age at menopause and breast cancer: are leaner women more protected? A prospective analysis of the Dutch DOM cohort. **Breast Cancer Research and Treatment**, The Hague, v. 55, n. 3, p. 285-291, June 1999.



- MOORE, D.B. et al. Physical activity and incidence of postmenopausal breast cancer. **Epidemiology**, Baltimore, v. 11, n. 3, p. 292-296, May 2000.
- MORADI, T. et al. Physical activity and risk for breast cancer a prospective cohort study among Swedish twins. **International Journal of Cancer**, New York, v. 100, n. 1, p. 76-81, July 2002.
- MORIN DOODY, M. et al. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. scoliosis cohort study. **Spine**, Philadelphia, v. 25, n. 16, p. 2052-2063, Aug. 2000.
- MURPHY, M.F. et al. Breast cancer risk in mothers of twins. **British Journal of Cancer**, London, v. 75, n. 7, p. 1066-1068, Jan. 1997.
- MUSS, H.B. et al. C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 330, n. 18, p. 1260-1266, May 1994.
- MUSS, H.B. Factors used to select adjuvant therapy of breast cancer in the United States: an overview of age, race, and socioeconomic status. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, Bethesda, n. 30, p. 52-55, Jan. 2001.
- NANDA, K.; BASTIAN, L.A.; SCHULZ, K. Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: a systematic review. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v. 186, n. 2, p. 325-334, Feb. 2002.
- NCI. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology and end results program, 1977-1999. **Lifetime probability of breast cancer in American women**. Disponível em: <[http://cis.nci.nih.gov/fact/5\\_6.htm](http://cis.nci.nih.gov/fact/5_6.htm)> Acesso em: 19 nov. 2002.
- NEGRI, E. et al. Lactation and the risk of breast cancer in an Italian population. **International Journal of Cancer**, New York, v. 67, n. 2, p. 161-164, July 1996.
- NEWCOMB, P.A. et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 330, n. 2, p. 81-87, Jan. 1994.
- NEWCOMB, P.A.; MANDELSON, M.T. A record-based evaluation of induced abortion and breast cancer risk (United States). **Cancer Causes and Control**, Oxford, v. 11, n. 9, p. 777-781, Oct. 2000.
- NEWCOMB, P.A. et al. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 11, n. 7, p. 593-600, July 2002.
- NEWMAN, L.A. et al. African-American ethnicity, socioeconomic status, and breast cancer survival: a meta-analysis of 14 studies involving over 10,000 African-American and 40,000 White American patients with carcinoma of the breast. **Cancer**, New York, v. 94, n. 11, p. 2844-2854, June 2002.
- NISSEN, M.J. et al. Quality of life after breast carcinoma surgery: a comparison of three surgical procedures. **Cancer**, New York, v. 91, n. 7, p. 1238-1246, Apr. 2001.

- O'CONNELL, P. et al. Loss of heterozygosity at D14S62 and metastatic potential of breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 91, n. 16, p. 1391-1397, Aug. 1999.
- OKEN, M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **American Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 5, n. 6, p. 649-655, Dec. 1982.
- OLOPADE, O.I.; FACKENTHAL, J.D. Breast cancer genetics: implications of clinical practice. **Hematology / oncology Clinics of North American**, Philadelphia, v. 14, n. 3, p. 705-725, June 2000.
- OSBORNE, C.K.; ZHAO, H.; FUQUA, S.A. Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 18, n. 17, p. 3172-3186, Sept. 2000.
- PALMER, J.R. et al. Breast cancer and cigarette smoking: a hypothesis. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 134, n. 1, p. 1-13, July 1991.
- PARKIN, D.M. Global cancer statistics in the year 2000. **Lancet Oncology**, London, v. 2, n. 9, p. 533-543, Sept. 2001.
- PERTSCHUK, L.P. et al. Immunohistologic localization of estrogen receptors in breast cancer with monoclonal antibodies: correlation with biochemistry and clinical endocrine response. **Cancer**, New York, v. 55, n. 7, p. 1513-1518, Apr. 1985.
- PERTSCHUK, L.P. et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in paraffin embedded tissues with ERD1D5 predicts breast cancer endocrine response more accurately than H222Sp gamma in frozer sections or cytosol-based ligand-binding assays. **Cancer**, New York, v. 77, n. 12, p. 2514-2519, June 1996.
- PETO, J. et al. Cancer mortality in relatives of women with breast cancer: the OPCS Study – office of population censuses and surveys. **International Journal of Cancer**, New York, v. 65, n. 3, p. 275-283, Jan. 1996.
- PISANI, P.; BRAY, F.; PARKIN, D.M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. **International Journal of Cancer**, New York, v. 97, n. 1, p. 72-81, Jan. 2002.
- PORTER, R. (Ed.) Hospitals and surgery. In: **Cambridge illustrated history medicine**. Cambridge: University Press, 1996. p. 202-245.
- PURWANTO, H.; SADJIMIN, T.; DWIPRAHASTO, I. Lactation and the risk of breast cancer. **Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy (Gan To Kagaku Ryoho)**, Tokyo, v. 27 (suppl. 2), p. 474-481, May 2000.
- RAIDA, M. et al. Prevalence of a common point mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene within the 5'-splice donor site of intron 14 in patients with severe 5-fluorouracil (5-FU)- related toxicity compared with controls. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 7, n. 9, p. 2832-2839, Sept. 2001.

- RASMUSSEN, A.A.; CULLEN, K.J. Paracrine/autocrine regulation of breast cancer by the insulin-like growth factors. **Breast Cancer Research and Treatment**, The Hague, v. 47, n. 3, p. 219-233, Feb. 1998.
- RATNASINGHE, D. et al. Cyclooxygenase-2, P-glycoprotein-170 and drug resistance; is chemoprevention against multidrug resistance possible? **Anticancer Research**, Athens, v. 21, n. 3C, p. 2141-2147, May/June 2001.
- REEVES, G.K. et al. Hormonal and other factors in relation to survival among breast cancer patients. **International Journal of Cancer**, New York, v. 89, n. 3, p. 293-299, May 2000.
- REINER, A. et al. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptor and prognosis in human primary breast cancer. **Cancer Research**, Baltimore, v. 50, n. 21, p. 7057-7061, Nov. 1990.
- RIES, L.A.G. et al. **SEER cancer statistic review: 1973-1994**. National Cancer Institute, NIH Publ.No. 97-2789. Bethesda, MD, 1997.
- ROCKHILL, B. et al. Physical activity and breast cancer risk in a cohort of young women. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 90, n. 15, p. 1155-1160, Aug. 1998.
- ROSEN, P.P. et al. Contralateral breast carcinoma: an assessment of risk and prognosis in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) patients with 20-year follow-up. **Surgery**, Saint Louis, v. 106, n. 5, p. 904-910, Nov. 1989.
- ROUX-DOSSETO, M. et al. C-myc gene amplification in selected node-negative breast cancer patients correlates with high rate of early relapse. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 28A, n. 10, p. 1600-1604, Jan. 1992.
- ROY, J.A.; SAWKA, C.A.; PRITCHARD, K.I. Hormone replacement therapy in women with breast cancer: do the risks outweigh the benefits? **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 14, n. 3, p. 997-1006, Mar. 1996.
- RUDOLPH, P. et al. Correlation between p53, C-erbB-2, and topoisomerase II alpha expression, DNA ploidy, hormonal receptor status and proliferation in 356 node-negative breast carcinomas: prognostic implications. **Journal of Pathology**, London, v. 187, n. 2, p. 207-216, Jan. 1999.
- SAAD, E.D. et al. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (Common toxicity criteria of the National Câncer Institute). **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 1, p. 63-96, jan./fev./mar. 2002.
- SALONGA, D. et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 6, n. 4, p. 1322-1327, April 2000.
- SAMBROOK, J.; FRITSCH, E.F.; MANIATIS, T. **Molecular cloning: a laboratory manual**. 2.ed. v. 1, 1989. p. 1.21-1.52.
- SANDERSON, M. et al. Abortion history and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. **International Journal of Cancer**, New York, v. 92, n. 6, p. 899-905, June 2001.

- SANNINO, P.; SHOUSHA, S. Demonstration of estrogen receptors in paraffin wax sections of breast carcinoma using the monoclonal antibody 1D5 and microwave oven processing. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 47, n. 1, p. 90-92, Jan. 1994.
- SBOC. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. **Projeto Câncer no Brasil**. Florianópolis, SC. Anuário, 2000. 267p.
- SCHAPIRA, D.V.; KUMAR, N.B.; LYMAN, G.H. Obesity, body fat distribution, and sex hormones in breast cancer patients. **Cancer**, New York, v. 67, n. 8, p. 2215-2218, Apr. 1991.
- SCHNELZER, A. et al. Rac1 in human breast cancer: overexpression, mutation analysis, and characterization of a new isoform, Rac1b. **Oncogene**, Basingstoke, v. 19, n. 26, p. 3013-3020, June 2000.
- SCHNITT, S.J. et al. Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. **Cancer**, New York, v. 53, n. 5, p. 1049-1057, Mar. 1984.
- SELLERS, T.A. et al. Effect of family history, body-fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 326, n. 20, p. 1323-1329, May 1992.
- SHOFF, S.M. et al. Early-life physical activity and postmenopausal breast cancer: effect of body size and weight change. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 9, n. 6, p. 591-595, June 2000.
- SHORE, R.E. et al. Breast cancer among women given X-ray therapy for acute postpartum mastitis. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 77, n. 3, p. 689-696, Sept. 1986.
- SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento**. São Paulo: McGraw-Hill, 1975. 350p.
- SIKIC, B.I. et al. Modulation and prevention of multidrug resistance by inhibitors of P-glycoprotein. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, Berlin, v. 40 (suppl), p. S13-S19, 1997.
- SILVESTRINI, R. et al. Validation of p53 accumulation as a predictor of distant metastasis at 10 years of follow-up in 1400 node-negative breast cancers. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 2, n. 12, p. 2007-2013, Dec. 1996.
- SIMÃO, T.A. et al. TP53 mutations in breast cancer tumors of patients from Rio de Janeiro, Brazil: association with risk factors and tumor characteristics. **International Journal of Cancer**, New York, v. 101, n. 1, p. 69-73, Sept. 2002.
- SINGLETERY, K.W.; GAPSTUR, S.M. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. **JAMA**, Chicago, v. 286, n. 17, p. 2143-2151, Nov. 2001.
- SLAMON, D.J. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. **Science**, Washington, v. 244, n.4905, p. 707-712, May 1989.

- SMITH, B.L. The breast. In: **RYAN: Kistner's gynecology & women's health**. 7.ed., 1999. p. 191-219.
- SMITH-WARNER, S.A. et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 279, n. 7, p. 535-540, Feb. 1998.
- SMITH-WARNER, S.A. et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 285, n. 6, p. 769-776, Feb. 2001.
- SOONG, R. et al. Detection of p53 gene mutation by rapid PCR-SSCP and its association with poor survival in breast cancer. **International Journal of Cancer**, New York, v. 74, n. 6, p. 642-647, Dec. 1997.
- SOUNIS, E. **Bioestatística: princípios fundamentais, metodologia estatística; aplicação às ciências biológicas**. 3.ed Rio de Janeiro: Atheneu. 1985. 319p.
- SPARANO, J.A. Chemotherapy for breast cancer: new regimens, new drugs, and new formulations. Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 24<sup>th</sup>, Dec. 2001. Disponível em: <[www.seape.com/medscape/cno/2001/sabc/story.cfm?story\\_id2010](http://www.seape.com/medscape/cno/2001/sabc/story.cfm?story_id2010)>. Acesso em: 06 jan. 2002.
- STEINBERG, K.K. et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 265, n. 15, p. 1985-1990, Apr. 1991.
- STORM, H.H. et al. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 84, n. 16, p. 1245-1250, Aug. 1992.
- TANG, M.T.; WEISS, N.S.; MALONE, K.E. Induced abortion in relation to breast cancer among parous women: a birth certificate registry study. **Epidemiology**, Baltimore, v. 11, n. 2, p. 177-180, Mar. 2000.
- TARONE, R.E.; CHU, K.C. The greater impact of menopause on ER- than ER+ breast cancer incidence: a possible explanation (United States). **Cancer Causes and Control**, Oxford, v. 13, n. 1, p. 7-14, Feb. 2002.
- TERRY, P.D.; MILLER, A.B.; ROHAN, T.E. Cigarette smoking and breast cancer risk: a long latency period? **International Journal of Cancer**, New York, v. 100, n. 6, p. 723-728, Aug. 2002.
- THIÉBAUT, A.C.; CLAVEL-CHAPELON, F. Fat consumption and breast cancer: preliminary results from the E3N-Epic cohort. **Bulletin du Cancer**, Paris, v. 88, n. 10, p. 954-958, Oct. 2001.
- THUNE, I. et al. Physical activity and the risk of breast cancer. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 336, n. 18, p. 1269-1275, May 1997.
- TINGER, A. et al. The incidence of breast cancer following mantle field radiation therapy as a function of dose and technique. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, Elmsfod, v. 37, n. 4, p. 865-870, Mar. 1997.

- TOMIDA, A. Drug resistance mediated by cellular stress response to the microenvironment of solid tumors. **Anti-Cancer Drug Design**, Oxford, v. 14, n. 2, p. 169-177, Apr. 1999.
- TRAMBAS, C.M.; MULLER, H.K.; WOODS, G.M. Review: P-glycoprotein mediated multidrug resistance and its implications for pathology. **Pathology**, Abingdon, v. 29, n. 2, p. 122-130, May 1997.
- TRENTHAM-DIETZ, A. et al. Body size and risk of breast cancer. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 145, n. 11, p. 1011-1019, June 1997.
- TRENTHAM-DIETZ, A. et al. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). **Cancer Causes and Control**, Oxford, v. 11, n. 6, p. 533-542, July 2000.
- TRICHOPOULOU, A. et al. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 87, n. 2, p. 110-116, Jan. 1995.
- TROCK, B.J.; LEONESSA, F.; CLARKE, R. Multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis of MDR1/gp170 expression and its possible functional significance. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 89, n. 13, p. 917-931, July. 1997.
- VAN DEN BRANDT, P.A.; GOLDBOEHM, R.A.; VAN'T VEER, P. Alcohol and breast cancer: results from the Netherlands Cohort Study. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 141, n. 10, p. 907-915, May 1995.
- VAN LEEUWEN, F.E; TRAVIS, L.B. Second cancers. In: DeVITA JR.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. **Cancer: principles & practice of oncology**. 6.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 2939-2964.
- VARLEY, J.M. et al. The retinoblastoma gene is frequently altered leading to loss of expression in primary breast tumours. **Oncogene**, Basingstoke, v. 4, n. 6, p. 725-729, June 1989.
- VELIE, E. et al. Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer in postmenopausal women: a prospective cohort study. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 92, n. 10, p. 833-839, May 2000.
- VERONESI, U.; VALAGUSSA, P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. **Cancer**, New York, v.47, n. 1, p.170-175, Jan. 1981.
- VOS, C.B. et al. E-cadherin inactivation in lobular carcinoma *in situ* of the breast: an early event in tumorigenesis. **British Journal of Cancer**, London, v. 76, n. 9, p. 1131-1133, Jan. 1997.
- WEBB, P.M. et al. Family history of breast cancer, age and benign breast disease. **International Journal of Cancer**, New York, v. 100, n. 3, p. 375-378, July 2002.
- WEI, X. et al. Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 98, n. 3, p. 610-615, Aug. 1996.

- WENGER, C.R. et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, The Hague, v. 28, n. 1, p. 9-20, Oct. 1993.
- WHITMAN, J.H. Medical complications of obesity. **Clinics in Family Practice**, v. 4, n. 2, p. 1-14, June 2002.
- WILLIS, D.B. et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. **Cancer Causes and Control**, Oxford, v. 7, n. 4, p. 449-457, July 1996.
- WISHART, G.C. et al. Quinidine as a resistance modulator of epirubicin in advanced breast cancer: mature results of a placebo-controlled randomized trial. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 12, n. 9, p. 1771-1777, Sept. 1994.
- WU, A.H. et al. Menstrual and reproductive factors and risk of breast cancer in Asian-Americans. **British Journal of Cancer**, London, v. 73, n. 5, p. 680-686, Mar. 1996.
- YONG, L.C. et al. Prospective study of relative weight and risk of breast cancer: the Breast Cancer Detection Demonstration Project Follow-up Study, 1979 to 1987-1989. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 143, n. 10, p. 985-995, May 1996.
- YUE, W. et al. The potential role of estrogen in aromatase regulation in the breast. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, Oxford, v. 79, n. 1/5, p. 157-164, Dec. 2001.
- YUEN, A.R.; SIKIC, B.I. Multidrug resistance in lymphomas. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 12, n. 11, p. 2453-2459, Nov. 1994.
- ZELLARS, R.C. et al. Prognostic value of p53 for local failure in mastectomy-treated breast cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 18, n. 9, p. 1906-1913, May 2000.
- ZHANG, Y. et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 336, n. 9, p. 611-617, Feb. 1997.
- ZIEGLER, R.G. et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 85, n. 22, p. 1819-1827, Nov. 1993.
- ZIEGLER, R.G. et al. Relative weight, weight change, height, and breast cancer risk in Asian-American women. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 88, n. 10, p. 650-660, May 1996.

## Anexo 1

Estadiamento para as neoplásicas de mama segundo o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, Cancer Staging Manual, 5<sup>th</sup>, Lippincott-Raven), pela definição TNM.

A letra T avalia o tumor primário tanto para o estadiamento clínico (T) quanto para o patológico (pT):

- Tx: tumor primário não encontrado;
- T0: sem evidência de tumor primário;
- Tis: carcinoma *in situ*, intraductal ou lobular, ou doença de Paget no mamilo sem tumor na mama;
- T1: tumor menor que 2cm em suas maiores dimensões;
- T2: tumor maior que 2cm e menor que 5cm em suas maiores dimensões;
- T3: tumor maior que 5cm em suas maiores dimensões;
- T4: tumor de qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica (T4a), ou pele (T4b), ou ambos (T4c). Há o T4d que é o carcinoma inflamatório.

O N avalia o linfonodo regional axilar nos níveis I, II e III da axila homolateral. Para o estadiamento clínico é considerado:

- Nx: linfonodos regionais não puderam ser encontrados (removidos previamente);
- N0: ausência de linfonodos regionais metastáticos;
- N1: linfonodo axilar homolateral, móvel, metastático;
- N2: linfonodo axilar homolateral, fixo em outro linfonodo ou às estruturas adjacentes;
- N3: metastase para linfonodo(s) homolateral da cadeia mamária interna

Para o estadiamento patológico linfonodal axilar (pN) é considerado:

- pNx: linfonodos regionais não puderam ser encontrados;
- pN0: ausência de linfonodos regionais metastáticos;
- pN1: linfonodos regionais metastáticos, homolaterais, móveis;



- pN1a: somente micrometástases (< 0,2cm);
- pN1b: metástases maiores que 0,2cm para linfonodo(s):
  - bi: metástase(s) para 1 a 3 linfonodo(s), maior que 0,2cm e menor que 2cm em suas maiores dimensões;
  - bii: metástases para 4 ou mais linfonodos, maior que 0,2cm e menor que 2cm em suas maiores dimensões;
  - biii: extensão do tumor além da cápsula linfonodal, menor que 2cm em suas maiores dimensões;
  - biv: metástase(s) para linfonodo(s) igual(is) ou maior(es) que 2cm em suas maiores dimensões;
- pN2: metástases para linfonodos homolaterais, fixo a outros ou a estruturas adjacentes;
- pN3: metástases para linfonodo(s) homolateral(is) da cadeia mamária interna.

A letra M avalia metástase(s) à distância, servindo tanto para o estadiamento clínico quanto ao patológico:

- Mx: Metástase(s) a distância não pode ser encontrada(s);
- M0: Ausência de metástase a distância; e
- M1: Metástase(s) a distância, incluindo linfonodo supraclavicular homolateral.

Após a definição do TNM os pacientes são agrupados por estágio:

• Estádio 0:	Tis	N0	M0
• Estádio I:	T1	N0	M0
• Estádio IIA:	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
• Estádio IIB:	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
• Estádio IIIA:	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
• Estádio IIIB:	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
• Estádio IV:	Qualquer T	Qualquer N	M0

## ANEXO 2

## Ficha Clínica

1. **Número do prontuário:** \_\_\_\_\_
2. **Nome:** \_\_\_\_\_
- End:** \_\_\_\_\_ **Tel:** \_\_\_\_\_ **Contato:** \_\_\_\_\_
3. **Data de nascimento:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( \_\_\_ anos / na época do diagnóstico)
4. **Profissão:** \_\_\_\_\_
5. **Data da 1ª consulta:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
6. **Sexo:** M( ) F( )
7. **Cor:** Leucodérmico( ) Faiodérmico( ) Melanodérmico( )

8. **Sinais/Sintomas iniciais** : Assinale somente o dado positivo

Intestino	( )	Mama	( )
Diarréia	( )	Nódulo	( )
Obstipação	( )	Retração de pele	( )
Sangramento	( )	Retração de mamilo	( )
Emagrecimento	( )	Ulceração	( )
Outros(especificar): _____			
Tempo de evolução : _____			

<b>Localização do tumor :</b>	Cólon (inespecificado)	( )	QSExt	( )
	Cólon descendente	( )	QSIInt	( )
	Cólon transverso	( )	QIExt	( )
	Cólon ascendente	( )	QIIInt	( )
	Cólon sigmóide	( )	Central	( )
	Reto-sigmóide	( )	Não especificado	( )
	Reto	( )	Mamilo	( )

9. **Tipo de cirurgia** : Biopsia \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- Ressecção radical ( )      **Data da cirurgia** : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- Ressecção parcial ( )      Não operado ( )

10. **Localização de metástase(s)** : assinalar o(s) dado(s) positivo(s)

Linfonodo regional( ) : número linfonodo(s) +: \_\_\_\_\_  
n. linfonodo(s) ressecado(s): \_\_\_\_\_

Linfonodo retroperitoneal ( )

Fígado ( ) : número de lesões: \_\_\_\_\_  
Ressecada(s): Sim( ) Não( )

Peritoneo ( ): número de lesões: \_\_\_\_\_  
 Ressecada(s): Sim( ) Não( )

Pulmão ( ): número de lesões: \_\_\_\_\_  
 Ressecada(s): Sim( ) Não( )

Pleura ( )

Cérebro ( ): número de lesões : \_\_\_\_\_  
 Ressecada(s): Sim( ) Não( )

Outro(s) local(is): \_\_\_\_\_  
 número de lesões: \_\_\_\_\_  
 Ressecada(s): Sim( ) Não( )

11. **Anátomo patológico** : Adenocarcinoma ( ) / Subtipo: \_\_\_\_\_  
 (da biopsia) Carcinoma ductal ( ) / Subtipo: \_\_\_\_\_  
 Outra histologia ( ) / Especificar: \_\_\_\_\_  
 Número do AP: \_\_\_\_\_  
 Instituição: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_

**Anátomo patológico**: Adenocarcinoma ( ) / Subtipo: \_\_\_\_\_  
 (da cirurgia) Carcinoma ductal ( ) / Subtipo: \_\_\_\_\_  
 Outra histologia ( ) / Especificar: \_\_\_\_\_  
 Número do AP: \_\_\_\_\_  
 Instituição: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_

12. **Estadiamento** : T\_\_N\_\_M\_\_  
 (clínico) A1( ) A2( ) B1( ) B2( ) C1( ) C2( ) D1( ) D2( )

**Estadiamento** : T\_\_N\_\_M\_\_  
 (patológico) A1( ) A2( ) B1( ) B2( ) C1( ) C2( ) D1( ) D2( )

13. **Imunohistoquímica**( )  
 RE( ) DPD( ) Metalo( ) Pgp/MDR( ) RP( )  
 C-erbB-2( ) Ki-67( ) p53( )  
 Especificar outros: \_\_\_\_\_

14. **Outras patologias prévias associadas** :

a) \_\_\_\_\_ Data do diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( )controlada ( )não  
 b) \_\_\_\_\_ Data do diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( )controlada ( )não  
 c) \_\_\_\_\_ Data do diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( )controlada ( )não  
 d) \_\_\_\_\_ Data do diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( )controlada ( )não  
 e) \_\_\_\_\_ Data do diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( )controlada ( )não

Medicamentos em uso(especificar): \_\_\_\_\_

Menarca: \_\_\_ anos Menopausa: \_\_\_ anos DUM: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

G \_\_\_ P \_\_\_ A \_\_\_ 1º filho: \_\_\_ anos Último filho: \_\_\_ anos  
 Amamentação: \_\_\_\_\_ (média em meses de todos os filhos)  
 Uso de reposição hormonal (pré-neoplasia) ( ) sim ( ) não  
 Especificar \_\_\_\_\_

Fumo ( ) sim ( ) não

Álcool ( ) sim ( ) não

Outras drogas/ Especificar: \_\_\_\_\_

15. **Neoplasia(s) anterior(es):**

- a) \_\_\_\_\_ Data do diagnóstico : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Tipo de tratamento: QT \_\_\_\_\_  
 RXT: campo \_\_\_\_\_ dose \_\_\_\_\_ cGy  
 Início de tratamento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Término de tratamento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Resposta: RC ( ) RP ( ) DS ( ) SR ( ) NA ( )  
 Data de progressão: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

16. **História familiar**

- a) Neoplasia de intestino( ) ou mama( ) em parentes  
 Parentesco: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 N.de casos: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 b) Doenças pré-malignas intestinais( ) ou de mama( )  
 Especificar o tipo: \_\_\_\_\_  
 Parentesco: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 N.de casos: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 c) Outras neoplasias  
 Tipo de neo: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 Parentesco: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 N.de casos: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

17. **Exame físico (pré-QT/Rxt)**

Peso: \_\_\_\_\_ Kgs  
 Altura: \_\_\_\_\_ cms  
 Área Corpórea: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>  
 PA: \_\_\_/\_\_\_ mmHg

Performance status : 4-Acamado totalmente ( )  
 3-Acamado mais de 50% do tempo ( )  
 2-Acamado menos de 50% do tempo ( )  
 1-Ativo parcial com sintomas ( )  
 0-Ativo completo assintomático ( )

Exame loco-regional: SED ( )

Tumor mensurável clinicamente ou por imagem radiológica  
 Local: \_\_\_\_\_ Tamanho: \_\_\_x\_\_\_ cms  
 Local: \_\_\_\_\_ Tamanho: \_\_\_x\_\_\_ cms  
 Local: \_\_\_\_\_ Tamanho: \_\_\_x\_\_\_ cms

Local: \_\_\_\_\_ Tamanho:   x   cms  
 Local: \_\_\_\_\_ Tamanho:   x   cms  
 Local: \_\_\_\_\_ Tamanho:   x   cms  
 Local: \_\_\_\_\_ Tamanho:   x   cms

18. **Termo de consentimento informado** assinado( ) Recusa participar( )

19. **Evolução**

1ª remissão:   /  /   a   /  /    
 RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Protocolo de tratamento: \_\_\_\_\_

Após o \_\_\_\_\_ ciclo de QT: RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

QT: Data de tratamento:   /  /   a   /  /   ( \_\_\_ dias) Tempo previsto: \_\_\_ dias

Protocolo utilizado: \_\_\_\_\_

Redução de dose de QT: \_\_\_ % Sem redução de dose ( )

Rxt: Campos \_\_\_\_\_

Dose \_\_\_\_\_

Data   /  /  

Especificar a resposta:

Linfonodo retroperitoneal( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Fígado( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Peritoneo( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Pulmão( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Pleura( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Cérebro( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Outro(s) local(is)( ): \_\_\_\_\_  
 RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

1ª recidiva:   /  /   Local(ais): \_\_\_\_\_

Protocolo de tratamento: \_\_\_\_\_

Após o \_\_\_\_\_ ciclo de QT : RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

QT: Data de tratamento:   /  /   a   /  /   ( \_\_\_ dias) Tempo previsto: \_\_\_ dias

Protocolo utilizado: \_\_\_\_\_

Redução de dose de QT: \_\_\_ % Sem redução de dose ( )

Rxt: Campos \_\_\_\_\_

Dose \_\_\_\_\_

Data   /  /  

Especificar a resposta:

Linfonodo retroperitoneal( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Fígado( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Peritoneo( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Pulmão( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Pleura( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Cérebro( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )  
 Outro(s) local(is)( ): \_\_\_\_\_  
 RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

2ª remissão: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ a \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

2ª recidiva: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Local(ais): \_\_\_\_\_

Protocolo de tratamento: \_\_\_\_\_

Após o \_\_\_\_\_ ciclo de QT: RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

QT: Data de tratamento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ a \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( \_\_\_ dias) Tempo previsto: \_\_\_ dias

Protocolo utilizado: \_\_\_\_\_

Redução de dose de QT: \_\_\_% Sem redução de dose ( )

Rxt: Campos \_\_\_\_\_

Dose \_\_\_\_\_

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Especificar a resposta:

Linfonodo retroperitoneal( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Fígado( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Peritoneo( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Pulmão( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Pleura( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Cérebro( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Outro(s) local(is)( ): \_\_\_\_\_  
 RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

3ª recidiva: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Local(ais): \_\_\_\_\_

Protocolo de tratamento: \_\_\_\_\_

Após o \_\_\_\_\_ ciclo de QT: RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

QT: Data de tratamento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ a \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( \_\_\_ dias) Tempo previsto: \_\_\_ dias

Protocolo utilizado: \_\_\_\_\_

Redução de dose de QT: \_\_\_% Sem redução de dose ( )

Rxt: Campos \_\_\_\_\_

Dose \_\_\_\_\_

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Especificar a resposta:

Linfonodo retroperitoneal( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Fígado( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Peritoneo( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Pulmão( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Pleura( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Cérebro( ) RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )

Outro(s) local(is)( ): \_\_\_\_\_  
 RC( ) RP( ) DS( ) SR( ) NA( )







## ANEXO 3

### PROTOSCOLOS DE QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA UTILIZADOS NO SETOR DE ONCOLOGIA DO HC-UFU

Os protocolos iniciais (chamados de primeira linha) para o câncer de mama são os seguintes:

- 1) CMF (ciclofosfamida600/methotrexate40/fluorouracil600)mg/m<sup>2</sup> a cada 21dias x 6 + Radioterapia concomitante ou após o segundo ciclo de quimioterapia, sendo indicado para pacientes com estadiamento T1N0M0/T2N0M0, pré-menopausa.
- 2) CMF (ciclofosfamida300/methotrexate30/fluorouracil400)mg/m<sup>2</sup> D1 e D8, intervalo de 21 dias x 12 ciclos + Radioterapia concomitante ou após o quarto ciclo de quimioterapia, sendo indicado para pacientes com estadiamento T1N0M0 e T2N0M0. A partir de 1998 este esquema já não foi mais utilizado, permanecendo em uso o protocolo 1.
- 3) CAF (Ciclofosfamida600/Adriplastina60/Fluorouracil600)mg/m<sup>2</sup> a cada 28 dias x 8 ciclos, seguido de + 4 CMF (doses semelhante ao protocolo 1) + Radioterapia após o quarto ciclo de quimioterapia. É interrompida a quimioterapia durante a radioterapia. Indicado para pacientes com T1 ou T2, mas com axila comprometida com mais de 10 linfonodos metastáticos.
- 4) CAF (Ciclofosfamida300/Adriplastina30/Fluorouracil400)mg/m<sup>2</sup> D1 e D8, intervalo de 21 dias x 8 ciclos, seguido de + 4 ciclos de CMF (semelhante ao protocolo 2) +Radioterapia após o quarto ciclo de quimioterapia, com interrupção da quimioterapia, sendo indicado para pacientes com T1 ou T2, com axila com mais de 10 linfonodos metastáticos. Este esquema é utilizado nas pacientes que não toleram o protocolo 3. É também utilizado em pacientes com doença localmente avançada (T4) ou metastática.
- 5) AC (Adriplastina60/Ciclofosfamida600)mg/m<sup>2</sup>, a cada 21 dias x 6 ciclos, seguido de Radioterapia, sendo indicado em pacientes com T1, T2 ou T3, com axila com um a três linfonodos metastáticos.

- 6) AC (Adriplastina60/Ciclofosfamida600)mg/m<sup>2</sup>, a cada 21 dias x 4, seguido de Radioterapia + 4 CMF (conforme protocolo 1), sendo indicado para pacientes com T1, T2 ou T3, mas com mais de quatro linfonodos metastáticos e menos que 10 linfonodos comprometidos.
- 7) A radioterapia no câncer de mama foi realizado através de irradiação dos campos em plastrão mamário e áreas de drenagens (axila e fossa supra clavicular homolateral), com *boost* em área do tumor, totalizando 5.040cGy, em aproximadamente 30 dias de tratamento efetivo, ou seis semanas (42 dias) se considerar o descanso do final de semana. Nas pacientes com tumor de mama ≤ 2cm, com abordagem axilar negativa, submetidas a mastectomia radical, não foi realizada radioterapia. Nas pacientes que se submeteram à cirurgia conservadora (ou parcial), a área irradiada compreendeu a mama restante e suas áreas de drenagem.

Para as pacientes com câncer de mama e recidivas local ou a distância (ou não resposta ao tratamento de primeira linha) foram utilizados alguns dos seguintes protocolos (segunda linha):

- 7) JH: 1º dia: Ciclofosfamida 100mg/m<sup>2</sup> VO x 7dias, Mitoxantrona 8mg/m<sup>2</sup>, Vincristina 2mg, Methotrexate 100mg/m<sup>2</sup> EV por 30 minutos;  
2º dia: Ácido Folínico 15mg/m<sup>2</sup> EV/VO por dose x 8, Fluorouracil 600mg/m<sup>2</sup> EV;  
8º e 9º dia: Fluorouracil 300mg/m<sup>2</sup> EV 24hs/dia x 2 dias.
- 8) Taxotere 35-40mg/m<sup>2</sup>/semana x 6 (intervalo 2semanas) x 6 ciclos.
- 9) Taxotere 100mg/m<sup>2</sup> 21/21 dias x 6 ciclos.
- 10) Taxotere 75mg/m<sup>2</sup>/Adriablatina 50/mg/m<sup>2</sup> de 21/21 dias x 6 ciclos.
- 11) Navelbine 30mg/m<sup>2</sup>/sem x 6, intervalo de 21 dias e reinicia o ciclo até progressão de doença.
- 12) Gencitabina 1gr/m<sup>2</sup> D1, D8, D15, intervalo de 21 dias e reinicia o ciclo até progressão de doença.
- 13) Capecitabina 2500mg/m<sup>2</sup> VO/dia x 14, intervalo de 7 dias, reiniciando o ciclo até progressão da doença.

Para aquelas pacientes com mais de 65 anos ou pós-menopausa tardia (mais de 10 anos) ou com RE positivo, com neoplasia de mama não-avançada, foram realizados os seguintes esquemas de hormonioterapia:

- 14) TMX 20mg/dia VO contínuo por 5 anos.
- 15) Anastrozol 1mg/dia VO contínuo até progressão de doença.
- 16) Acetato de megestrol 160mg/dia VO contínuo até progressão de doença.

Naquelas pacientes com câncer de mama com metástases ósseas, concomitante a quimioterapia e/ou radioterapia foi também realizado:

- 17) Ostac 300 a 600mg EV em 4 horas a cada 30 dias, até progressão da doença.

## ANEXO 4

## CRITÉRIOS COMUNS DE TOXICIDADE (CTC)

Evento adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
<b>CARDIOVASCULAR (ARRITMIA)</b>					
Anormalidade de condução / bloqueio atrioventricular	nenhum	Assintomático, não requer tratamento (bloqueio AV 2º grau Mobitz tipo I, Wenckebach)	Sintomático, não requer tratamento	Sintomático e requer tratamento (bloqueio AV 2º grau Mobitz tipo II, bloqueio AV 3º grau)	Risco de vida (arritmia associada a insuficiência cardíaca congestiva [ICC], hipotensão, síncope, choque)
Arritmia / disritmia nodal / juncional	nenhum	Assintomático, não requer tratamento	Sintomático, não requer tratamento	Sintomático e requer tratamento	Risco de vida (arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)
Palpitações	nenhum	presente	-	-	-
Intervalo QTc prolongado (QTc > 0,48s)	nenhum	Assintomático, mas requer tratamento	Sintomático, não requer tratamento	Sintomático e requer tratamento	Risco de vida (arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)
Bradicardia sinusal	nenhum	Assintomático, não requer tratamento	Sintomático, não requer tratamento	Sintomático e requer tratamento	Risco de vida (arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)
Taquicardia sinusal	nenhum	Assintomático, não requer tratamento	Sintomático, não requer tratamento	Sintomático e requer tratamento de causa subjacente	-
Arritmias supraventriculares (TSVP <sup>1</sup> / fibrilação / flutter atrial)	nenhum	Assintomático, não requer tratamento	Sintomático, não requer tratamento	Sintomático e requer tratamento	Risco de vida (arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)
Episódio vasovagal	nenhum	-	Presente sem perda de consciência	Presente com perda de consciência	-
Arritmia ventricular (extrasístole ventricular [ESV] bigeminismo / trigeminismo / taquicardia ventricular)	nenhum	Assintomático, não requer tratamento	Sintomático, não requer tratamento	Sintomático e requer tratamento	Risco de vida (arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)
<b>CARDIOVASCULAR (GERAL)</b>					
Isquemia cardíaca / infarto	nenhum	Achatamento ou alterações não específicas da onda T	Assintomático, alterações na onda T e no segmento ST, sugerindo isquemia	Angina sem evidência de infarto	Infarto agudo do miocárdio
Função ventricular esquerda	normal	Declínio assintomático de fração de ejeção em repouso $\geq 10\%$ , e < 20% dos valores iniciais; redução $\geq 24\%$ da fração de encurtamento, mas < 30%	Assintomático, fração de ejeção (FE) em repouso < $LIN^2$ para laboratório / declínio da FE em repouso $\geq 20\%$ dos valores iniciais; redução < 24% fração encurtamento	ICC responsiva ao tratamento	ICC severa ou refratária ou requer entubação
Hipertensão	nenhum	Assintomático, $\uparrow$ transitório > 20mmHg (diastólica) ou até > 150/100* se anteriormente $DLN^3$ ; não requer tratamento	$\uparrow$ recorrente/ persistente/ sintomático > 20mmHg (diastólica) ou até > 150/100* se anteriormente $DLN$ ; não requer tratamento	Requer terapia ou terapia mais intensiva do que anteriormente	Crise hipertensiva
Hipotensão	nenhum	Alterações, mas não requer terapia (inclusive hipotensão ortostática transitória)	Requer reposição de líquidos breve ou outra terapia, não requer hospitalização; não há consequências fisiológicas	Requer terapia e atenção médica constante, resolve sem consequências fisiológicas persistentes	Choque (associado a acidemia e debilitação da função dos órgãos vitais devida à hipoperfusão tecidual)
*Nota: em caso de pacientes pediátricos, usar valores normais apropriados para idade e sexo > percentil 95 de $LSN^4$					
Também considerar síncope (desmaio)					
Notas: Angina ou IAM – classificados como isquemia cardíaca / infarto na categoria CARDIOVASCULAR (geral). Em pacientes pediátricos, PA sistólica < 65mmHg; em lactentes até 1 ano $\leq 70$ mmHg; em crianças > 1 ano de idade, fazer 2 ou 3 medições sucessivas em 2-4h					
Miocardite	nenhum	-	-	ICC responsiva ao tratamento	ICC severa ou refratária
Trombose / embolia	nenhum	-	Trombose da veia profunda, não requer anticoagulante	Trombose da veia profunda, requer terapia com anticoagulante	Evento embólico, incluindo embolia pulmonar

<sup>1</sup> TSVP = taquicardia supraventricular paroxística;

<sup>2</sup> LIN = limite inferior do normal;

<sup>3</sup> DLN = dentro do limite do normal;

<sup>4</sup> LSN = limite superior do normal

continuação ...

Evento adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
<b>DERMATOLOGIA / PELE</b>					
Alopecia	normal	Leve perda de cabelo	Perda pronunciada de cabelo	-	-
Equimose (em ausência de trombocitopenia grau 3 ou 4)	nenhum	Localizado ou em área dependente	Generalizada	-	-
<i>Nota: Equimose resultante de trombocitopenia de grau 3 ou 4 é classificada como Petéquia/púrpura e Hemorragia/sangramento com trombocitopenia de grau 3 ou 4 na categoria HEMORRAGIA, e não na categoria DERMATOLOGIA/PELE.</i>					
Pele seca	normal	Controlado com emolientes	Não controlado com emolientes	-	-
Eritema multiforme (Sind. de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)	ausente	-	Disperso, erupção não generalizada	Severo ou requer líquidos IV (rash generalizado ou estomatite dolorosa)	Risco de vida (dermatite exfoliativa / ulcerativa ou requer suporte nutricional enteral ou parenteral)
Rubor	ausente	presente	-	-	-
Reação cutânea mãos-pés	nenhum	Alterações cutâneas ou dermatite sem dor (eritema, descamação)	Alterações cutâneas com dor, não interfere na função	Alterações cutâneas com dor, interfere na função	-
Reação no ponto da injeção	nenhum	Dor ou prurido ou eritema	Dor ou inchaço ou flebite	Ulceração ou necrose severa ou prolongada ou requer cirurgia	-
Alterações nas unhas	normal	Descoloração ou "ridging" (coiloníquia) ou "pitting"	Perda parcial ou total da(s) unha(s) ou dor no leito ungueal	-	-
Fotossensibilidade	nenhum	Eritema indolor	Eritema doloroso	Eritema c/ descamação	-
Alterações de pigmentação (vitiligo)	nenhum	Alterações localizadas de pigmentação	Alterações generalizadas de pigmentação	-	-
Prurido	nenhum	Leve ou localizado, aliviado espontaneamente ou por medidas locais	Intenso ou disseminado, aliviado espontaneamente ou por medidas sistêmicas	Intenso ou disseminado e mal controlado, apesar do tratamento	-
Dermatite por radiação	nenhum	Eritema fraco ou descamação seca	Eritema moderado a vigoroso ou uma descamação úmida focal, principalmente confinada a dobras e pregas cutâneas; edema moderado	Descamação úmida confluyente de $\geq 1,5\text{cm}$ de diâmetro e não confinada às dobras cutâneas; edema depressível	Necrose cutânea ou ulceração de toda a espessura da derme; pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão
<i>Nota: dor associada a dermatite por radiação é classificada separadamente na categoria DOR como Dor devida à radiação</i>					
Reação à radiação: reação após QT na ausência de RT adicional que ocorre numa área previamente irradiada)	nenhum	Eritema fraco ou descamação seca	Eritema de moderado a vigoroso ou uma descamação úmida focal, principalmente confinada a dobras e pregas cutâneas; edema moderado	Descamação úmida confluyente de $\geq 1,5\text{cm}$ de diâmetro e não confinada às dobras cutâneas; edema depressível	Necrose cutânea ou ulceração de toda a espessura da derme; pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão
Rash / descamação	nenhum	Erupção macular / papular / eritema sem sintomas associados	Erupção macular / papular / eritema com prurido / outros sintomas associados que cobrem $<50\%$ da superfície do corpo / descamação localizada / outras lesões que cobrem $<50\%$ da superfície do corpo	Eritroderma generalizado sintomático ou erupção macular, papular ou vesicular ou descamação que cobre $\geq 50\%$ da superfície do corpo	Dermatite exfoliativa ou dermatite ulcerativa generalizada
<i>Também considerar Reação alérgica / hipersensibilidade.</i>					
<i>Nota: a síndrome Stevens-Johnson é classificada separadamente como Eritema multiforme na categoria DERMATOLOGIA</i>					
Urticária	nenhum	Não requer medicação	Requer tratamento VO / tópico / medicação IV / esteróides por $<24\text{h}$	Requer medicação IV ou esteróides $\geq 24$ horas	-
<b>FUNÇÃO SEXUAL / REPRODUTIVA</b>					
Impotência erétil	normal	Leve (ereções prejudicadas, mas satisfatórias)	Moderada (ereções prejudicadas, insatisfatórias para a relação sexual)	Não há ereções	-
Esterilidade feminina	normal	-	-	Estéril	-
Menstruações irregulares (alteração com relação ao pré-tratamento)	normal	Ocasionalmente irregular ou intervalo $\uparrow$ , mas ciclos menstruais contínuos	Muito irregular, mas ciclos menstruais contínuos	Amenorréia persistente	-
Libido	normal	Redução no interesse	Perda severa de interesse	-	-
Infertilidade masculina	-	-	Oligospermia ( $\downarrow$ contagem de espermatozoides)	Azoospermia (ausência de espermatozoides)	-
Secura vaginal	normal	leve	Requer tratamento e/ou interfere na função sexual, dispareunia	-	-

continuação ...

Evento adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
<b>GASTRINTESTINAL</b>					
Obstipação	nenhum	Requer laxante ou modificação da dieta	Requer laxantes	Obstipação, requer evacuação manual ou enema	Obstrução ou megacólon tóxico
Desidratação	nenhum	Membrana mucosa seca e/ou redução do turgor cutâneo	Requer reposição de líquidos IV (breve)	Requer reposição de líquidos IV (contínua)	Conseqüências fisiológicas, requerem tratamento intensivo; colapso hemodinâmico
<i>Também considerar Diarréia, Vômito, Estomatite/faringite (mucosite oral/faríngea), Hipotensão.</i>					
Diarréia, - pacientes sem colostomia	nenhum	↑ < 4 evacuações / dia além do verificado no pré-tratamento	Aumento de 4-6 evacuações / dia ou evacuações noturnas	↑ ≥ 7 evacuações / dia ou incontinência; ou necessidade de suporte parenteral p/ desidratação	Conseqüências fisiológicas que requerem tratamento intensivo; ou colapso hemodinâmico
- pacientes com colostomia	nenhum	↑ leve no débito da colostomia, fezes amolecidas / aquosas, se comparado com pré-tratamento	↑ moderado no débito da colostomia, fezes amolecidas / aquosas, comparado com pré-tratamento, não interfere na atividade normal	↑ severo no débito da colostomia, fezes amolecidas/aquosas, comparado c/ pré-tratamento, interfere na atividade normal	Conseqüências fisiológicas que requerem tratamento intensivo ou colapso hemodinâmico
Dispesia / azia	nenhum	Leve	Moderado	Severo	-
Disfagia, esofagite, odinofagia (deglutição dolorosa)	nenhum	Disfagia leve, mas consegue comer dieta regular	Disfagia, requer dieta predominantemente pastosa, mole ou líquida	Disfagia, requer hidratação IV	Obstrução completa (não consegue engolir saliva), requer suporte nutricional enteral / parenteral / perfuração
<i>Nota: evento adverso relacionado à radiação, classificar como Disfagia esofágica relacionada à radiação ou Disfagia faríngea relacionada à radiação</i>					
Disfagia esofágica relacionada à radiação	nenhum	Disfagia leve, consegue comer dieta regular	Disfagia, requer dieta predominantemente pastosa, mole ou líquida	Disfagia, requer dieta por sonda, hidratação IV ou hiperalimentação	Obstrução completa (não consegue engolir saliva), ulceração com sangramento não induzida por trauma menor / abrasão / perfuração
<i>Também considerar Dor devido à radiação, Mucosite devida à radiação. Nota: Fístula é classificada separadamente como Fístula esofágica.</i>					
Disfagia faríngea relacionada à radiação	nenhum	Disfagia leve, consegue comer dieta regular	Disfagia, requer dieta predominantemente pastosa, mole ou líquida	Disfagia, requer dieta por sonda, hidratação IV ou hiperalimentação	Obstrução completa (não consegue engolir saliva), ulceração com sangramento não induzida por trauma menor / abrasão / perfuração
<i>Também considerar Dor devida à radiação, Mucosite devida à radiação. Nota: Fístula é classificada separadamente como Fístula esofágica.</i>					
Fístula esofágica	nenhum	-	-	Presente	Requer cirurgia
Fístula intestinal	nenhum	-	-	Presente	Requer cirurgia
Fístula faríngea	nenhum	-	-	Presente	Requer cirurgia
Fístula retal / anal	nenhum	-	-	Presente	Requer cirurgia
Flatulência	nenhum	Leve	Moderado	-	-
Gastrite	nenhum	-	Requer tratamento clínico ou tratamento não cirúrgico	Tratamento clínico ambulatório não controlado; requer hospitalização ou cirurgia	Sangramento com risco de vida, requer cirurgia de urgência
<i>Também considerar Hemorragia / sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia / sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4</i>					
Secura na boca	normal	Leve	Moderado	-	-
<i>Mucosite: não devida à radiação é classificada como GASTRINTESTINAL em caso de locais específicos: Colite, Esofagite, Gastrite, Estomatite/faringite (mucosite oral / faríngea) e Tiflíte; como RENAL / GENITOURINÁRIA em caso de Vaginite. E relacionada à radiação como Mucosite devida à radiação.</i>					
Mucosite devida à radiação	nenhum	Eritema da mucosa	Reação pseudomembranosa focal (placa geralmente ≤ 1,5cm de diâmetro e não contíguas)	Reação pseudomembranosa confluyente (placas contíguas geralmente > 1,5cm de diâmetro)	Necrose ou ulceração profunda, pode incluir sangramento não induzido por trauma menor / abrasão
<i>Também considerar Dor devida à radiação. Notas: Classificar mucosite da laringe secundária à radioterapia nesta categoria. A disfagia relacionada à radiação também é classificada como Disfagia esofágica relacionada à radiação ou Disfagia faríngea relacionada à radiação, dependendo do local do tratamento.</i>					
Náusea	nenhum	Consegue comer	Ingestão oral significativamente menor	Ingestão não significativa, requer líquidos IV	-
Pancreatite	nenhum	-	-	Dor abdominal com elevação de enzima pancreática	Complicado por choque (insuficiência circulatória aguda)
<i>Também considerar Hipotensão. Nota: Amilase é classificada na categoria METABÓLICO / LABORATORIAL</i>					
Proctite	nenhum	↑ frequência das evacuações, fezes ocasionalmente marcadas de sangue ou desconforto retal (incluindo hemorroidas), não requer medicação	↑ da frequência das evacuações, sangramento, eliminação de muco ou desconforto retal que requer medicação; fissura anal	↑ frequência das evacuações/diarréia que requer suporte parenteral; sangramento retal q. requer transfusão; /eliminação persistente de muco que requer absorventes	Perfuração, sangramento ou necrose ou outra complicação com risco de vida que requer intervenção cirúrgica (p.ex., colostomia)
<i>Também considerar Hemorragia / sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia / sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4, Dor devida à radiação. Notas: A Fístula é classificada separadamente como Fístula retal / anal. A Proctite que ocorre mais de 90 dias após o início da radioterapia é classificada no Esquema de Gradação de Morbidade Tardia por Radiação RTOG/EORTC<sup>5</sup> - Late Radiation Morbidity Scoring Scheme</i>					

<sup>5</sup> RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer

continuação ...

Evento adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Alterações das glândulas salivares	Nenhum	Saliva ligeiramente espessada; pode ter paladar ligeiramente alterado (metálico); pode ser necessário líquido adicional	Saliva espessa, viscosa, pegajosa; paladar pronunciadamente alterado; necessários alteração na dieta	-	Necrose aguda das glândulas salivares
Olfato	normal	Ligeiramente alterado	Pronunciadamente alterado	-	-
Estomatite / faringite (mucosite oral / faríngea)	nenhum	Úlceras indolores, eritema / irritabilidade leve na ausência de lesões	Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue comer ou engolir	Eritema doloroso, edema ou úlceras que requerem hidratação IV	Ulceração grave/ requer suporte nutricional enteral/ parenteral / intubação profilática
Distúrbio do paladar (disgeusia)	normal	Ligeiramente alterado	Pronunciadamente alterado	-	-
Gastrointestinal – outros (especificar: --)	nenhum	Leve	Moderado	Severo	Risco de vida ou incapacitante
<b>HEMORRAGIA</b>					
Hemorragia/sangramento com trombocitopenia grau 3 / 4	nenhum	Leve sem transfusão	-	Requer transfusão	Sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
<i>Considerar plaquetas, hemoglobina, transfusão de plaquetas, transfusão de concentrados de glóbulos vermelhos, local ou tipo de sangramento. Local não listado, classificar como Hemorragia- outros (especificar local: ---). Este evento deve ser classificado em todo sangramento com trombocitopenia grau 3 / 4.</i>					
Hemorragia/sangramento sem trombocitopenia grau 3 / 4	nenhum	Leve sem transfusão	-	Requer transfusão	Sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
<i>Também considerar Plaquetas, Hemoglobina, Transfusão de plaquetas, Transfusão de concentrados de glóbulos vermelhos, Hemorragia – outros (especificar local: -----). Nota: sangramento na ausência de trombocitopenia grau 3 ou 4 classificado aqui somente se o local ou tipo específico de sangramento não estiverem listados em nenhum outro ponto da categoria HEMORRAGIA. Também classificar como Outros na categoria HEMORRAGIA.</i>					
Hemorragia / sangramento do SNC	nenhum	-	-	Sangramento observado na TC <sup>6</sup> ou outro exame sem consequências clínicas	AVC <sup>7</sup> hemorrágico / AVC com sinais e sintomas neurológicos
Epistaxe	nenhum	Leve sem transfusão	-	Requer transfusão	Sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Hematêmese	nenhum	Leve sem transfusão	-	Requer transfusão	Sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Hematúria (em ausência de sangramento vaginal)	nenhum	Somente microscópico	Sangramento volumoso intermitente, não há coágulos	Volumoso persistente / coágulos; pode requerer sondagem / instrumentação / transfusão	Cirurgia aberta / necrose / ulceração profunda da bexiga
Hemoptise	nenhum	Leve sem transfusão	-	Requer transfusão	Sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Melena / sangramento gastrointestinal	nenhum	Leve sem transfusão	-	Requer transfusão	Sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Petéquia / púrpura (hemorragia / sangramento na pele ou mucosa)	nenhum	Petéquias raras da pele	Petéquias ou púrpura em áreas dependentes da pele	Petéquias generalizadas / púrpura da pele / petéquias de qualquer local da mucosa	-
Sangramento retal / hematoquezia	nenhum	Leve sem transfusão ou medicação	Persistente, requer medicação (supositórios de esteróides) e/ou pausa RT <sup>8</sup>	Requer transfusão	Sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Sangramento vaginal	nenhum	“spotting”, requer < 2 absorventes/dia	Requer ≥ 2 absorventes por dia, não requer transfusão	Requer transfusão	Sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
<b>HEPÁTICO</b>					
Fosfatase alcalina	DLN	> LSN -2,5 x LSN	> 2,5-5,0 x LSN	> 5,0-20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
Bilirrubina	DLN	> LSN -1,5 x LSN	> 1,5-3,0 x LSN	> 3,0-10,0 x LSN	> 10,0 x LSN
GGT (γ-Glutamil transpeptidase)	DLN	> LSN -2,5 x LSN	> 2,5-5,0 x LSN	> 5,0-20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
Hipoalbuminemia	DLN	< LIN - 3 g/dl	≥ 2 - < 3 g/dl	< 2 g/dl	-
TGO <sup>9</sup>	DLN	> LSN - 2,5 x LSN	> 2,5-5,0 x LSN	> 5,0-20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
TGP <sup>10</sup>	DLN	> LSN - 2,5 x LSN	> 2,5-5,0 x LSN	> 5,0-20,0 x LSN	> 20,0 x LSN

<sup>6</sup> TC = tomografia computadorizada.<sup>7</sup> AVC = acidente vascular cerebral<sup>8</sup> RT = radioterapia<sup>9</sup> TGO = transaminase glutâmico-oxalacética sérica<sup>10</sup> TGP = transaminase glutâmico-pirúvica sérica

continuação ...

Evento adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
<b>METABÓLICO / LABORATORIAL</b>					
<b>NEUROLOGIA</b>					
Ataxia (incoordenação)	normal	Assintomático, anormal ao exame físico, não interfere função	Sintomas leves, interfere na função, não interfere nas atividades da vida cotidiana	Sintomas moderados, interferem nas atividades da vida cotidiana	Confinamento à cama ou incapacitante
Isquemia cerebrovascular	nenhum	-	-	Evento ou ataque esquêmico transitório	Evento permanente (AVC)
Confusão	normal	Confusão / desorientação / déficit atenção de curta duração; resolve-se espontaneamente s/ seqüelas	Confusão ou desorientação ou déficit de atenção que interfere na função, não interfere nas atividades da vida cotidiana	Confusão ou delírio que interfere nas atividades da vida cotidiana	Prejudicial aos outros ou para si mesmo; requer hospitalização
<i>Neuropatia craniana classificada na categoria NEUROLOGIA como Neurologia craniana</i>					
Delírios	normal	-	-	presente	Psicose tóxica
Nível reduzido de consciência	normal	Sonolência ou sedação que não interfere na função	Sonolência ou sedação que interfere na função, não nas atividades da vida cotidiana	Obnubilação / estupor, difícil de estimular; interfere nas atividades da vida cotidiana	coma
<i>Nota: síncope (desmaio) classificada na categoria NEUROLOGIA</i>					
Tontura	nenhum	Não interfere na função	Interfere na função, não interfere nas atividades da vida cotidiana	Interfere nas atividades da vida cotidiana	Confinamento à cama ou incapacitante
Movimento involuntário / extrapiramidal / inquietação	nenhum	Movimentos involuntários leves que não interferem na função	Mov. involuntários moderados, interferem na função, não interfere nas atividades da vida cotidiana	Movimentos involuntários severos ou torcicolo que interferem nas atividades da vida cotidiana	Confinamento à cama ou incapacitante
Alucinações	normal	-	-	presente	Psicose tóxica
Insônia	normal	Dificuldade ocasional para dormir, não interfere na função	Dificuldade para dormir, interfere na função, não interfere nas atividades da vida cotidiana	Dificuldade freqüente para dormir, interfere nas atividades da vida cotidiana	
<i>Nota: este evento é classificado se a insônia está relacionada ao tratamento. Se a dor ou outros sintomas interferirem no sono, NÃO classificar como insônia.</i>					
Perda da memória	normal	Perda da memória que não interfere na função	Perda da memória, interfere na função, e não interfere na atividade vida cotidiana	Perda da memória, interfere nas atividades da vida cotidiana	Amnésia
Alteração do humor - ansiedade, agitação	normal	Alteração leve do humor que não interfere na função	Alteração moderada do humor que interfere na função, não interfere nas atividades da vida cotidiana	Alteração severa do humor que interfere nas atividades da vida cotidiana	Ideação suicida ou perigo para si mesmo
Alteração do humor - depressão	normal	Alteração leve do humor que não interfere na função	Alteração moderada do humor que interfere na função, não interfere nas atividades da vida cotidiana	Alteração severa do humor que interfere nas atividades da vida cotidiana	Ideação suicida ou perigo para si mesmo
Alteração do humor - euforia	normal	Alteração leve do humor que não interfere na função	Alteração moderada do humor que interfere na função, não interfere nas atividades da vida cotidiana	Alteração severa do humor que interfere nas atividades da vida cotidiana	Perigo para si mesmo
Neuropatia craniana	ausente	-	Presente, não interfere nas atividades da vida cotidiana	Presente, interfere atividades da vida cotidiana	Risco de vida incapacitante
Neuropatia motora	normal	Fraqueza subjetiva, mas sem achados objetivos	Fraqueza objetiva leve, interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	Fraqueza objetiva que interfere nas atividades da vida cotidiana	Paralisia
Neuropatia sensorial	normal	Perda dos reflexos profundos do tendão ou parestesia (incluindo formigamento), não interfere função	Perda sensorial objetiva / parestesia (incluindo formigamento), interfere na função, não na atividade vida cotidiana	Perda sensorial ou parestesia que interfere nas atividades da vida cotidiana	Perda sensorial permanente que interfere na função
Nistagmo	ausente	presente	-	-	-
<i>Também considerar Visão dupla</i>					
Personalidade / comportamental	normal	Alteração, mas não disruptivo para o paciente ou família	Disruptivo para o paciente ou família	Disruptivo p/ paciente / família; requer intervenção na saúde mental	Prejudicial aos outros ou a si mesmo; requer hospitalização
Disfunção do trato piramidal (↑ tônus, hiperreflexia, Babinski +, ↓ coordenação motora)	normal	Assintomático com anormalidade ao exame físico	Sintomático ou interfere na função, não interfere nas atividades da vida cotidiana	interfere nas atividades da vida cotidiana	Confinamento à cama ou incapacitante; paralisia



continuação ...

Evento adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Convulsão(ões)	nenhum	-	Convulsão(ões) autolimitadas e consciência preservada	Convulsão(ões) que alteram a consciência	Convulsões qualquer tipo, prolongadas, repetitivas / difíceis de controlar (estado de mal epilético, epilepsia intratável)
Distúrbio da fala (disfasia ou afasia)	normal	-	Consciência de disfasia receptiva ou expressiva, não prejudica a capacidade de se comunicar	Disfasia receptiva ou expressiva, prejudicando a capacidade de se comunicar	Incapacidade para se comunicar
Tremor	nenhum	Leve e breve ou intermitente, mas não interfere na função	Tremor moderado que interfere na função, não nas atividades da vida cotidiana	Tremor severo que interfere nas atividades da vida cotidiana	-
Vertigem	nenhum	Não interfere na função	Interfere na função, não nas atividades da vida cotidiana	Interfere nas atividades da vida cotidiana	Confinamento à cama ou incapacitante
<b>NEUTROPENIA FEBRIL / INFEÇÃO</b>					
Infecção relacionada ao cateter	nenhum	Leve, nenhum tratamento ativo	Moderado, infecção localizada que requer tratamento local ou oral	Severo, infecção sistêmica, requer tratamento antibiótico / antifúngico IV / hospitalização	Sepse com risco de vida (choque séptico)
Neutropenia febril (febre de origem desconhecida sem infecção documentada clínica ou microbiologicamente)	nenhum	-	-	Presente	Sepse com risco de vida (choque séptico)
<i>CAN<sup>11</sup> &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l, febre ≥ 38,5°C). Considerar neutrófilos. Hipotermia, ao invés de febre, pode ser associada a neutropenia e classificada nesta categoria.</i>					
Infecção (documento clínico/microbiológico), neutropenia grau 3/4	nenhum	-	-	Presente	Sepse com risco de vida (choque séptico)
<i>CAN &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l). Considerar neutrófilos Nota: Hipotermia, ao invés de febre, pode ser associada a neutropenia e é classificada nesta categoria. Na ausência de infecção documentada, a neutropenia com febre de grau 3 ou 4 é classificada como Neutropenia febril.</i>					
Infecção com CAN desconhecida	nenhum	-	-	Presente	Sepse c/ risco de vida (choque séptico)
<i>Nota: este critério de evento é usado nos casos raros em que a CAN é desconhecida</i>					
Infecção sem neutropenia	nenhum	Leve, sem tratamento ativo	Moderado, infecção localizada, requer tratamento local ou oral	Severo, infecção sistêmica, requer tratamento antibiótico / antifúngico IV / hospitalização	Sepse com risco de vida (p.ex., choque séptico)
<b>PULMONAR</b>					
Tosse	ausente	Leve, aliviada por medicação que não exige prescrição	Requer antitussígeno narcótico	Tosse severa / espasmos de tosse, mal controlados / não responsivos ao tratamento	-
Dispnéia (falta de ar)	normal	-	Dispnéia ao esforço	Dispnéia em nível normal das atividades	Dispnéia em repouso ou requer suporte de ventilação
Soluços (singulto)	nenhum	Leve, não requer tratamento	Moderado, requer tratamento	Severo, prolongado e refratário tratamento	-
Derrame pleural (não maligno)	nenhum	Assintomático e não requer tratamento	Sintomático, requer diuréticos	Sintomático, requer O <sub>2</sub> / toracotomia terapêutica	Risco de vida (requer intubação)
Pneumonia / infiltrados pulmonares	nenhum	Alteração radiográfica, assintomático / requerem esteróides	Alterações radiográficas e requer esteróides ou diuréticos	Alterações radiográficas e requer oxigênio	Alterações radiográficas e requer ventilação assistida
Fibrose pulmonar	nenhum	Alteração radiográfica, assintomático / requerem esteróides	Requer esteróides ou diuréticos	Requer oxigênio	Requer ventilação assistida
<i>Nota: fibrose pulmonar relacionada à radiação classificada no RTOG/EORT Esquema de graduação de morbidade tardia por radiação - pulmão</i>					
Alterações na voz, estridor, laringe (rouquidão, perda da voz, laringite)	normal	Rouquidão leve ou intermitente	Rouquidão persistente, mas capaz de vocalizar, pode ter edema leve a moderado	Fala em sussurro, não é capaz de vocalizar; pode ter edema pronunciado	Dispnéia pronunciada / estridor que requer traqueostomia / intubação
<i>Tosse por radiação classificada na categoria PULMONAR. Hemoptise relacionada a radiação da laringe / faringe: Musite de grau 4 devida à radiação, categoria GASTRINTESTINAL. Hemoptise relacionada à radiação da cavidade torácica: Hemoptise de grau 4 categoria HEMORRAGIA</i>					
<b>RENAL / GENITO-URINÁRIO</b>					
Creatinina	DLN	> LSN-1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x LSN	> 3,0 - 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN
<i>Nota: ajustar para níveis adequados à idade para pacientes pediátricos.</i>					
Hemoglobinúria	-	presente	-	-	-
<i>Hematúria (na ausência de sangramento vaginal) classificada na categoria HEMORRAGIA</i>					

<sup>11</sup> CAN = contagem absoluta de neutrófilos

continuação ...

Evento adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Incontinência	nenhum	-	Lesão da bexiga com reparação primária	Sepse, fistula/obstrução que requer cirurgia 2 <sup>ária</sup> , perda de 1 rim; lesão requer anastomose/reimplantação	Obstrução séptica dos 2 rins / fistula vesicovaginal que requer desvio do fluxo urinário
Proteinúria	Normal ou < 0,15 g/24h	1+ ou 0,15-1,0g/24h	2+ a 3+ ou 1,0-3,5 g/24h	4+ ou > 3,5 g/24h	Síndrome nefrótica
<i>Nota: se houver uma inconsistência entre o valor absoluto e a leitura da fita de imersão, usar o valor absoluto para classificação</i>					
Insuficiência renal	nenhum	-	-	Requer diálise, reversível	Requer diálise, irreversível
Obstrução ureteral	nenhum	Unilateral, não requer cirurgia	-	Bilateral, não requer cirurgia	Stent, tubo de nefrostomia / cirurgia
Frequência / urgência urinária	normal	↑ frequência ou noctúria até 2x normal	↑ > 2x normal, mas < a cada h	A cada h ou +, com urgência / requer cateter	-
Retenção urinária	normal	Hesitação / gotejamento, não há urina residual significativa; ocorre durante o período pós-operatório imediato	Hesitação, requer medicação / sondagem de alívio ocasional (<4x/sem.) / atonia vesical operatória, requer sonda de demora além do período pós-operatório imediato (< 6 sem.)	Requer sondagem de alívio frequente (≥4x/sem.) ou intervenção urológica (p.ex. RTU <sup>12</sup> , drenagem supraúbrica, uretrotomia)	Ruptura da bexiga
Alteração da coloração urina, não relacionada a causa alimentar / fisiológica (bilirrubina, urina concentrada, hematúria)	normal	Assintomático, alteração na coloração da urina	-	-	-

Sangramento vaginal classificado na categoria HEMORRAGIA

## SANGUE / MEDULA ÓSSEA

	DLN	<LIN - 10,0g/dl	8,0-<10,0g/dl	6,5-<8,0g/dl	<6,5g/dl
Hemoglobina (Hgb)	DLN	<LIN - 10,0g/dl	8,0-<10,0g/dl	6,5-<8,0g/dl	<6,5g/dl
Leucócitos (total)	DLN	<LIN - 3,0 x 10 <sup>9</sup> /l	≥2,0 - <3,0 x 10 <sup>9</sup> /l	≥1,0 - <2,0 x 10 <sup>9</sup> /l	<1,0 x 10 <sup>9</sup> /l
Neutrófilos / granulócitos	DLN	≥1,5 - <2,0 x 10 <sup>9</sup> /l	≥1,0 - <1,5 x 10 <sup>9</sup> /l	≥0,5 - <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	<0,5 x 10 <sup>9</sup> /l
Plaquetas	DLN	<LIN - 75,0 x 10 <sup>9</sup> /l	≥50,0 - <75,0 x 10 <sup>9</sup> /l	≥10,0 - <50,0 x 10 <sup>9</sup> /l	<10,0 x 10 <sup>9</sup> /l

## SINTOMAS CONSTITUCIONAIS

Fadiga (letargia, mal-estar, astenia)	nenhum	Aumento da fadiga com relação aos valores iniciais, mas não altera atividades normais	Moderado (redução do status de performance em 1 nível ECOG <sup>13</sup> ou 20% escala de Kamofsky / Lansky) ou causa dificuldade p/ realizar algumas atividades	Severa (redução no status de performance ≥ 2 níveis ECOG ou 40% escala de Kamofsky ou Lansky) ou perda da capacidade de realizar algumas atividades	Confinamento à cama ou incapacitante
Febre (em ausência de neutropenia = definida como CAG < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)	nenhum	38,0 - 39,0°C (100,4 - 102,2°F)	39,1 - 40,0°C (102,3 - 104,0°F)	> 40,0°C (> 104,0°F) por < 24 h	> 40,0°C (> 104,0°F) por > 24 h
Tremores, calafrios	nenhum	Leve, requer tratamento sintomático (cobertor) ou medicação não narcótica	Severo e/ou prolongado, requer medicação narcótica	Não responsivo à medicação narcótica	-
Suores (diaforese)	normal	Leve e ocasional	Frequente ou ensopado	-	-
Ganho de peso	< 5%	5 - < 10%	10 - < 20%	≥ 20%	-
Perda de peso	< 5%	5 - < 10%	10 - < 20%	≥ 20%	-

Também considerar vômito, desidratação e diarreia

Programa de Avaliação de Terapia contra o Câncer / Critérios Comuns de Toxicidade, Versão 2,0 / DCTD, NCI, NIH, DHHS, março de 1998.

<sup>12</sup> RTU = ressecção transuretral da próstata (transurethral resection of prostate)<sup>13</sup> ECOG = EASTERN Cooperative Oncology Group

# Universidade Federal de Uberlândia

## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Av. João Naves de Ávila, n.º 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -  
CEP -38400-089 ☎ (034) 239 4131 - 235-2078

Uberlândia, 17 de maio de 2001..

Processo nº 041/2001B

**PROJETO DE PESQUISA:** “Correlação de resposta à quimioterapia no câncer avançado de intestino e mama, conforme a expressões da p-glicoproteína e dihidroperimidina dehidrogenase”.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Dr. Rogério Agenor de Araújo

**INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO:** Universidade Federal de Uberlândia – Setor de Oncologia

### OBJETIVO

Conhecer a expressão da PGP e da DPD e suas mudanças de padrão, conforme resposta ao tratamento no câncer colo-retal e de mama avançado.

Conhecer a importância de moduladores, flavonóides e esteróides hidrofóbicos, à quimioterapia, nos pacientes que não responderam ao tratamento quimioterápico preconizado.

### SUMÁRIO DO PROJETO

Um dos estudo é, **ao que me parece**, da resposta ao tratamento do câncer de colon e de mama à quimioterapia, em que se compara responsivos com não responsivos, conforme o padrão de expressão de PGP e DPD.

### COMENTÁRIO DO RELATOR

Achamos que se for comprovado que um marcador nos fornece informação sobre a resposta à quimioterapia, isso será de valor.

### PARECER DO CEP:

Aprovado para ser realizado conforme os autores se comprometem a realizar.

  
Prof. Miguel Tanús Jorge  
CEP/UFU

Universidade Federal de Uberlândia

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Av. João Naves de Ávila, n.º 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -  
CEP -38400-089 ☎ (034) 239 4131 - 235-2078

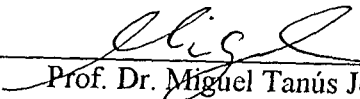
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA DE Nº  
014/2003

Ilmo. Sr.  
Prof. Dr. Rogério Agenor de Araújo

Uberlândia, 14 de fevereiro de 2003.

Prezado Professor,

Informamos-lhe, que o Comitê de Ética da Universidade Federal de Uberlândia, examinou e **APROVOU** sem restrição de ordem ética, a alteração do título do projeto de pesquisa "Correlação de resposta à quimioterapia no câncer avançado de intestino e mama, conforme as expressões da p-glicoproteína e dihidroperimidina dehidrogenase" para "Avaliação clínica, imunohistoquímica e genética de pacientes com câncer de mama e câncer de intestino" protocolado sob o número 041/2001 do qual V.Sa. figura como pesquisador responsável.

  
Prof. Dr. Miguel Tanús Jorge  
Coordenador do CEP/UFU

**IX.2 - Ao pesquisador cabe:**

- a) apresentar o protocolo, devidamente instruído ao CEP, aguardando o pronunciamento deste, antes de iniciar a pesquisa;
- b) desenvolver o projeto conforme delineado;
- c) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- d) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento;
- e) manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP;
- f) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto;
- g) justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Responsabilidades do Pesquisador:**

- a) Reafirma-se a responsabilidade indelegável e intransferível do pesquisador nos termos da Resolução 196/96. Da mesma forma, reafirmam-se todas as responsabilidades previstas na referida Resolução, em particular a garantia de condições para o atendimento dos sujeitos da pesquisa.

**III - RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR**

**III.1 -** Reafirma-se a responsabilidade indelegável e intransferível do pesquisador nos termos da Resolução 196/96. Da mesma forma reafirmam-se todas as responsabilidades previstas na referida Resolução, em particular a garantia de condições para o atendimento dos sujeitos da pesquisa.

**III.2 - O pesquisador responsável deverá:**

- a - Apresentar ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP - o projeto de pesquisa completo, nos termos da Resolução, 196/96 e desta Resolução.
- b - Manter em arquivo, respeitando a confidencialidade e o sigilo as fichas correspondentes a cada sujeito incluído na pesquisa, por 5 anos, após o término da pesquisa.
- c - Apresentar relatório detalhado sempre que solicitado ou estabelecido pelo CEP, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP ou pela Secretaria de Vigilância Sanitária - SVS/MS.
- d - Comunicar ao CEP a ocorrência de efeitos colaterais e ou de reações adversas não esperadas.
- e - Comunicar também propostas de eventuais modificações no projeto e ou justificativa de interrupção, aguardando a apreciação do CEP, exceto em caso urgente para salvaguardar a proteção dos sujeitos da pesquisa, devendo então ser comunicado o CEP a posteriori, na primeira oportunidade.
- f - Colocar à disposição, do CEP, da CONEP e da SVS/MS toda informação devidamente requerida.
- g - Proceder à análise contínua dos resultados, à medida que prossegue a pesquisa, com o objetivo de detectar o mais cedo possível benefícios de um tratamento sobre outro ou para evitar efeitos adversos em sujeitos de pesquisa.
- h - Apresentar relatórios periódicos dentro de prazos estipulados pelo CEP havendo no mínimo, relatório semestral e relatório final.
- i - Dar acesso aos resultados de exames e de tratamento ao médico do paciente e ou ao próprio paciente sempre que solicitado e ou indicado
- J - Recomendar que a mesma pessoa não seja sujeito de pesquisa em novo projeto antes de decorrido um ano de sua participação em pesquisa anterior, a menos que possa haver benefício direto ao sujeito da pesquisa.

## DECLARAÇÃO

DECLARAMOS, para os devidos fins que *ROGÉRIO AGENOR ARAÚJO* concluiu o Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica - Mestrado, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, tendo defendido a dissertação de Mestrado "*AVALIAÇÃO CLÍNICA, IMUNOHISTOQUÍMICA E GENÉTICA DOS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA*", no dia 03 de setembro de 2003, sendo aprovado com nota 10 (dez). Por ser verdade firmamos a presente.

Uberlândia, 28 de maio 2003

  
PROF. DR. MIGUEL TANUS JORGE  
Coord. Programa Pós-Graduação Clínica Médica