



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**CURSO DE MEDICINA**

**RAFAEL EVERTON ASSUNÇÃO RIBEIRO DA COSTA**

**SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE  
MAMA: UM ESTUDO DE COORTE**

**TERESINA**  
**2024**

**RAFAEL EVERTON ASSUNÇÃO RIBEIRO DA COSTA**

**SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE  
MAMA: UM ESTUDO DE COORTE**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Coordenação do Curso de  
Medicina da Universidade Estadual do  
Piauí, como parte dos requisitos  
necessários à obtenção do grau de  
Médico.

Orientador: Prof. Me. Rodrigo José de  
Vasconcelos Valença

Coorientador: Dr. Carlos Eduardo Coelho  
de Sá

TERESINA

2024

C837s Costa, Rafael Everton Assunção Ribeiro da.  
Sobrevida e fatores prognósticos em pacientes com câncer de  
mama: um estudo de coorte. / Rafael Everton Assunção Ribeiro da  
Costa. - 2024.  
59 f

Monografia (graduação) – CCS, Facime, Universidade Estadual  
do Piauí-UESPI, *Campus Torquato Neto*, Curso de Bacharelado  
em Medicina Teresina-PI, 2024.

“Orientador : Prof. MSc. Rodrigo José de Vasconcelos Valença.”

1. Fatores prognósticos. 2. Sobrevida. 3. Condições patológicas  
anatômicas. 4. Terapêutica. 5. Avaliação dos Resultados dos  
cuidados de Saúde. 6. Câncer de Mama. I. Título.

CDD: 610

**RAFAEL EVERTON ASSUNÇÃO RIBEIRO DA COSTA**

**SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE  
MAMA: UM ESTUDO DE COORTE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Medicina  
da Universidade Estadual do Piauí, como parte dos requisitos necessários à  
obtenção do grau de Médico.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Me. Rodrigo José de Vasconcelos Valença**  
**Universidade Estadual do Piauí – UESPI**  
**Presidente**

---

**Profa. Dra. Lucielma Salmito Soares Pinto**  
**Universidade Estadual do Piauí – UESPI**  
**1º Examinador (a)**

---

**Dr. Carlos Eduardo Coelho de Sá**  
**Externo**  
**2º Examinador (a)**

À memória do meu avô materno, Francisco (*in memoriam*), que sempre incentivou sua família a seguir o caminho da educação e trabalhou arduamente durante a vida para que isto fosse possível. Onde ele estiver, certamente, estará muito feliz.

À minha mãe, Linete, pelo exemplo de trabalho e retidão.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e pela oportunidade de conduzir minha trajetória acadêmica e pessoal com saúde, serenidade, coragem e sabedoria.

A mim, por toda a força e dedicação. Ainda que nada tenha sido fácil, nunca deixei de acreditar no poder transformador da educação. Hoje, em retrospecto, agradeço por sempre ter cultivado no meu âmago, quase que por inspiração divina, a centelha do conhecimento.

À minha família, em especial à minha mãe, Linete, por todo o empenho e por sempre ter estado ao meu lado em todos os momentos, mesmo os mais difíceis. Ao meu pai, Francisco Everton, e às minhas irmãs, Lenara e Larissa, pelo suporte. À minha sobrinha e afilhada, Lara Maria, por sempre encher nossa família com alegria e doçura desde a sua chegada.

Aos meus avós, em especial à minha avó materna, Maria, por todo o exemplo de força, por sempre ter acreditado no meu potencial e por ter tornado minha infância um pouco mais mágica com suas histórias e casos. Ao meu avó paterno, Francisco (*in memoriam*), por todo o carinho e exemplo. Apesar de sua partida precoce, seu legado de bondade, amor ao trabalho e ética jamais será esquecido pelos seus.

Aos tios e primos, em especial à minha tia e madrinha, Jacqueline, por todo o carinho e suporte ao longo da minha jornada.

Aos mestres, por todo o conhecimento e exemplo compartilhados. Agradeço em especial à Profa. Dra. Lucielma Salmito, ao Prof. Dr. Fabrício Amaral e ao Prof. Dr. Sabas Vieira, por sempre terem me incentivado e acreditado no meu potencial acadêmico. Aos orientador e coorientador do trabalho, Prof. Me. Rodrigo Valença e Dr. Carlos Eduardo Sá, por abraçarem o projeto e torná-lo possível.

Aos servidores técnicos e auxiliares da Universidade Estadual do Piauí, pela ajuda prestada e por tornarem a universidade viável.

À equipe da Fiocruz Piauí, em especial às Profa. Dra. Beatriz Fátima e Profa. Dra. Kerla Monteiro, pela oportunidade de pesquisa, que me levou a viver um dos momentos mais mágicos da minha graduação, o recebimento do 19º Prêmio Destaque na Iniciação Científica e Tecnológica do CNPq.

À equipe e às alunas do Núcleo de Atividade Física para a Terceira Idade da Universidade Estadual do Piauí, pela oportunidade de estágio e pelos momentos compartilhados.

À equipe do Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia, em especial ao Dr. Raimundo Gerônimo Júnior, pela oportunidade de estágio e por todos os conhecimentos compartilhados.

Às colegas de curso da Universidade Estadual do Maranhão e do Centro Universitário Unifacid Wyden, Samya, Ana Carolina, Rackell e Marcela, pela indispensável contribuição na coleta de dados do trabalho.

Aos meus amigos de jornada, pelos momentos compartilhados ao longo destes anos e por tornarem tudo, de alguma forma, um pouco mais divertido e leve.

Por fim, agradeço a todos que passaram pela minha vida e, de alguma forma, contribuíram para que eu me tornasse quem hoje sou.

Muito Obrigado!

“Sentimento que não espairo; pois eu mesmo nem acerto com o mote disso — o que queria e o que não queria, estória sem final. O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem. O que Deus quer é ver a gente aprendendo a ser capaz de ficar alegre a mais, no meio da alegria, e inda mais alegre ainda no meio da tristeza! Só assim de repente, na horinha em que se quer, de propósito — por coragem. Será? Era o que eu às vezes achava. Ao clarear do dia.”

ROSA, João Guimarães. Grande Sertão: Veredas, página 293.



## RESUMO

**Introdução:** O câncer de mama (CM) é o mais frequente em todo o mundo e representa uma importante causa de óbito entre mulheres. O estudo da sobrevida e dos fatores prognósticos em câncer permite um melhor conhecimento sobre a doença, trazendo impactos para a saúde pública global. **Objetivo:** Analisar a sobrevida e os fatores prognósticos em pacientes com câncer de mama. **Métodos:** Trata-se de uma coorte retrospectiva dos 201 pacientes com diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama que cumpriam os critérios de inclusão do estudo (34 foram excluídos). Os atendimentos ocorreram entre janeiro/2018 e dezembro/2022 no Hospital Regional de Caxias Dr. Everaldo Ferreira Aragão, localizado em Caxias (MA). A coleta de dados nos registros da instituição ocorreu entre janeiro/2023 e junho/2023. Os dados foram analisados no programa R, versão 4.0.2. Realizou-se análise descritiva por cálculo das frequências absolutas (n) e relativas (%). A avaliação dos fatores prognósticos foi realizada por regressão de Cox (análise univariada/bivariada e multivariada), com cálculo das razões de risco, do inglês *hazard ratios* (HR), não ajustadas e ajustadas e os seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Utilizou-se o Teste de Wald para avaliação da significância estatística, sendo valores de  $p < 0,05$  considerados significantes. As curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) foram construídas segundo o modelo de Kaplan-Meier. **Resultados:** Predominaram mulheres (98,5%), acima de 40 anos de idade (86,1%), com diagnóstico de carcinoma invasivo de tipo não especial (94%), G1 ou G2 (79,1%), menores que 5 cm (64,6%), sem invasão angiolinfática (52,7%) e neural (77,6%), com positividade para receptores de estrogênio – RE (60,7%) e progesterona – RP (52,2%), com negatividade para *HER2* (73,6%) e com expressão de Ki-67  $\leq 30\%$  (63,2%). 85,1% realizaram cirurgia curativa, dos quais 51,4% não tiveram comprometimento de linfonodos. 79,1% realizaram radioterapia, 98% quimioterapia e 57,7% hormonioterapia. Dos 53 pacientes com expressão de *HER2*, 54,7% fizeram uso de trastuzumabe. 10% tiveram indicação de ácido zoledrônico. 27 (13,4%) apresentaram recidiva, a maioria sistêmica (66,7%). 23,9% apresentaram metástase ao diagnóstico ou por recidiva, sendo pulmões e ossos (47,9%) os sítios mais comuns. Ao final do seguimento, 73,1% estavam vivos sem doença, 22,4% vivos com doença e 4,5% foram a óbito por doença. As análises mostraram que gênero masculino, maior tamanho tumoral e presença de invasão angiolinfática e neural se associaram a maior risco de óbito, sendo que apenas gênero masculino mostrou pior prognóstico pela análise multivariada. Presença de invasão angiolinfática, subtipo molecular triplo negativo e negatividade para RE e RP foram associadas a maior risco de recidiva. Já na análise multivariada, presença de invasão angiolinfática e neural e negatividade para RE mostraram pior prognóstico. As curvas de SG e SLD em 5 anos tiveram valores de 91,3% e 72,4%, respectivamente. **Conclusão:** Gênero masculino, presença de invasão angiolinfática e neural e negatividade para RE foram fatores prognósticos associados a maior risco de óbito ou recidiva na análise multivariada. Os valores de SG e SLD em 5 anos do estudo foram 91,3% e 72,4%, respectivamente.

**Descritores:** Fatores Prognósticos. Sobrevida. Condições Patológicas Anatômicas. Terapêutica. Avaliação dos Resultados dos Cuidados de Saúde. Câncer de Mama.

## ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer (BC) is the most frequent worldwide and represents an important cause of death among women. The study of survival and prognostic factors in cancer allows a better understanding of the disease, bringing impacts to global public health. **Objective:** To analyze survival and prognostic factors in patients with breast cancer. **Methods:** This is a retrospective cohort of 201 patients with anatomopathological diagnosis of breast cancer who met the study inclusion criteria (34 were excluded). The consultations took place between January/2018 and December/2022 at the Regional Hospital of Caxias Dr. Everaldo Ferreira Aragão, located in Caxias (MA). Data collection in the institution's records took place between January/2023 and June/2023. Data were analyzed using the R program, version 4.0.2. Descriptive analysis was performed by calculating the absolute (n) and relative (%) frequencies. The assessment of the prognostic factors was performed using Cox regression (univariate/bivariate and multivariate analysis), with calculation of hazard ratios (HR), unadjusted and adjusted, and their respective 95% confidence intervals (95%CI). The Wald test was used to assess statistical significance, with  $p$ -values  $< 0.05$  considered significant. The overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) curves were constructed according to the Kaplan-Meier model. **Results:** There was a predominance of women (98.5%), over 40 years of age (86.1%), with a diagnosis of non-special type invasive carcinoma (94%), G1 or G2 (79.1%), smaller than 5 cm (64.6%), without angiolymphatic (52.7%) and neural (77.6%) invasion, with positivity for estrogen receptors - ER (60.7%) and progesterone - PR (52.2%), with negativity for HER2 (73.6%) and with Ki-67 expression  $\leq 30\%$  (63.2%). 85.1% underwent curative surgery, of which 51.4% had no lymph node involvement. 79.1% underwent radiotherapy, 98% chemotherapy and 57.7% hormone therapy. Of the 53 patients with HER2 expression, 54.7% used trastuzumab. 10% had indication of zoledronic acid. 27 (13.4%) had recurrence, mostly systemic (66.7%). 23.9% presented metastasis at diagnosis or due to recurrence, with lungs and bones (47.9%) being the most common sites. At the end of the follow-up, 73.1% were alive without the disease, 22.4% were alive with the disease and 4.5% died due to the disease. The analyzes showed that male gender, larger tumor size and presence of angiolymphatic and neural invasion were associated with a higher risk of death, and only male gender showed worse prognosis by multivariate analysis. Presence of angiolymphatic invasion, triple negative molecular subtype and negativity for ER and PR were associated with a higher risk of relapse. In the multivariate analysis, the presence of angiolymphatic and neural invasion and negativity for ER showed a worse prognosis. The 5-year OS and DFS curves had values of 91.3% and 72.4%, respectively. **Conclusion:** Male gender, presence of angiolymphatic and neural invasion and negativity for ER were prognostic factors associated with a higher risk of death or recurrence in the multivariate analysis. The 5-year OS and DFS values of the study were 91.3% and 72.4%, respectively.

**Descriptors:** Prognostic Factors. Survival. Pathological Conditions, Anatomical. Therapeutics. Outcome Assessment, Health Care. Breast Cancer.

## LISTA DE SIGLAS

CM – câncer de mama

RH – receptores hormonais

RE – receptores de estrogênio

RP – receptores de progesterona

*HER2 – human epidermal growth factor receptor 2*

CMTN – câncer de mama triplo negativo

SG – sobrevida global

SLD – sobrevida livre de doença

CINE – carcinoma invasivo de tipo não especial

CLI – carcinoma lobular invasivo

CDIS – carcinoma ductal in situ

*BRCA1/2 – breast cancer gene 1/2*

Ki-67 – antígeno Ki-67

*ESR1 – estrogen receptor 1*

*GATA3 – GATA binding protein 3*

*FOXA1 – forkhead box A1*

*CLL/BCL-2 – BCL2 apoptosis regulator*

*XBP1 – X-box binding protein 1*

*MYB – MYB proto-oncogene*

*BL1 – basal-like 1*

*BL2 – basal-like 2*

*IM – immunomodulatory*

*M – mesenchymal*

*MSL – mesenchymal stem-like*

*LAR – luminal androgen receptor*

USG – ultrassonografia

RNM – ressonância nuclear magnética

*TNM – tumor/node/metastasis*

*HR – hazard ratios*

IC95% – intervalos de confiança de 95%

UNACON – Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

MA – Maranhão

SBCO – Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica

SUS – Sistema Único de Saúde

IHQ – imunohistoquímica

TN – triplo negativo

*FISH – fluorescence in situ hybridization*

TCLE/TALE – Termo de Consentimento/Assentimento Livre e Esclarecido

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CEP–UESPI – Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí

CMF – câncer de mama feminino

CMM – câncer de mama masculino

*CHEK2 – checkpoint cinase 2 gene*

*PALB2 – partner and localizer of BRCA2 gene*

*ATM – ataxia telangiectasia mutated gene*

*SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results*

CPI – carcinoma papilífero invasivo

CNM – carcinoma neuroendócrino de mama

*AJCC – American Joint Committee on Cancer*

QT – quimioterapia

RS – ressecção segmentar

LS – linfonodo sentinela

EAX – esvaziamento axilar

CAP – complexo areolopapilar

*TIL – tumor-infiltrating lymphocytes*

LAX – linfonodo axilar

*RCB – residual cancer burden*

RCB-I – doença residual mínima

RCB-II – doença residual moderada

RCB-III – doença residual extensa

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1	Objetivos .....	16
1.1.1	Objetivo geral .....	16
1.1.2	Objetivos específicos.....	16
1.2	Justificativa .....	16
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>18</b>
2.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos do câncer de mama .....	18
2.2	Marcadores moleculares no câncer de mama.....	18
2.3	Abordagem clínica do câncer de mama .....	19
2.4	Modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox.....	20
<b>3</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>21</b>
3.1	Tipo de estudo .....	21
3.2	Local de estudo/setor/unidade.....	21
3.3	Universo/amostra/critérios de inclusão e exclusão .....	22
3.4	Coleta de dados/instrumentos/período de coleta .....	23
3.5	Análise de dados .....	24
3.6	Aspectos éticos e legais .....	25
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>42</b>
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>48</b>
	Apêndice A – instrumento de coleta de dados.....	48
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>54</b>
	Anexo A – autorização da instituição coparticipante .....	54
	Anexo B – Parecer Consubstanciado do CEP–UESPI .....	55

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é o mais comum entre mulheres em todo o mundo, representando uma importante causa de óbito nesta população. O CM representa uma doença multifatorial cujas incidência, mortalidade e taxas de sobrevida são dependentes de diversos fatores, como estrutura populacional, estilo de vida e fatores genéticos e ambientais. A atual mudança do perfil de fatores risco para CM na população geral tem levado a um crescente aumento do número de casos da doença ao longo dos anos (MOMENIMOVAHED e SALEHINIYA, 2019).

O CM é heterogêneo em termos moleculares, podendo ser divididos em três grandes subtipos com base na expressão de receptores hormonais – RH, receptores de estrogênio (RE) e receptores de progesterona (RP), e do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (*HER2*, do inglês *human epidermal growth factor receptor 2*): (1) – RH+/HER2-; (2) – HER2+; e (3) – câncer de mama triplo negativo (CMTN). De modo geral, o subtipo RH+/HER2- é o mais comum, representando cerca de 70% dos casos de CM. Já o subtipo HER2+ (*HER2* superexpresso) corresponde a 15-20% do total de casos e o CMTN (RE-/RP-/HER2-) ocorre em cerca de 15% das pacientes diagnosticadas com CM (WAKS e WINER, 2019).

O diagnóstico do CM é realizado com base no exame clínico, métodos de imagem (mamografia, ultrassonografia e ressonância nuclear magnética) e estudo anatomopatológico. O tratamento é determinado com base no estadiamento e estratificação de risco, sendo realizado principalmente com cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia-alvo molecular (CARDOSO et al., 2019). Atualmente, a imunoterapia também já tem sido empregada em alguns cenários como uma quinta modalidade de tratamento dos CM (ESTEVA et al., 2019).

O estudo do prognóstico em CM é importante para entender o curso da doença e determinar estratégias terapêuticas, além de permitir o conhecimento do perfil de mortalidade e recidiva entre instituições. O método mais comumente utilizado neste estudo é o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, podendo-se analisar diversas variáveis (GONÇALVES JR et al., 2018; PHUNG, TIN e ELWOOD, 2019). Em revisão sistemática, PHUNG, TIN e ELWOOD (2019)

mostraram que os fatores prognósticos mais estudados em CM são idade ao diagnóstico, *status* linfonodal, tamanho tumoral, grau de diferenciação celular, invasão angiolinfática, estágio, *status* dos RH e de *HER2*, tratamento, índice mitótico, subtipo histológico e *status* menopausal, dentre outros (PHUNG, TIN e ELWOOD, 2019).

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo geral**

- Analisar a sobrevida e os fatores prognósticos em pacientes com câncer de mama.

### **1.1.2 Objetivos específicos**

- Construir as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de doença para os pacientes do estudo pelo método de Kaplan-Meier;
- Determinar os fatores prognósticos relacionados à redução de sobrevida global e sobrevida livre de doença na amostra analisada.

## **1.2 Justificativa**

Os cânceres de mama são uma importante causa de morbimortalidade entre mulheres, representando os tumores mais comuns nesta população em todo o mundo. Neste sentido, o estudo do prognóstico em câncer de mama se



faz importante por permitir um maior conhecimento acerca da evolução da doença, das possibilidades terapêuticas e do perfil de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) dos pacientes analisados. Além disso, este estudo acrescenta dados importantes na literatura sobre uma doença de importante prevalência e com grande impacto para a saúde pública global.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos do câncer de mama

Atualmente, o CM feminino é considerado o câncer mais frequentemente diagnosticado no mundo, representando 11,7% do total de casos novos de neoplasias malignas, seguido pelos cânceres de pulmão (11,4% dos casos novos), colorretal (10% dos casos novos), próstata (7,3% dos casos novos) e estômago (5,6% dos casos novos) (SUNG et al., 2021). No Brasil, estima-se a ocorrência de 73.610 casos novos de câncer de mama para o triênio 2023–2025, representando o câncer mais comum entre mulheres em todas as regiões do país, excluindo-se os casos de câncer de pele não-melanoma (BRASIL, 2022).

80% dos casos de CM são carcinomas invasivos de tipo não especial (CINE) e os carcinomas lobulares invasivos (CLI) são o segundo tipo mais comum. Entre os carcinomas não invasivos, mais de 80% são carcinomas ductais in situ (CDIS). O CM apresenta uma fisiopatologia multifatorial e ainda pouco entendida. Contudo, alguns fatores de risco relacionados ao CM já são bem estabelecidos com base em dados da literatura, como idade avançada, gênero feminino, presença de variantes patogênicas em *BRCA1/2*, história prévia de CDIS, sobrepeso ou obesidade, nuliparidade ou primeira gestação após os 30 anos, menarca precoce (antes dos 13 anos), história familiar de câncer de mama e/ou ovário, menopausa tardia e uso de hormonioterapia pós-menopausa (WATKINS, 2019).

### 2.2 Marcadores moleculares no câncer de mama

A expressão dos RE/RP e de *HER2* em CM consiste na base da tomada de decisão quanto ao tratamento a ser adotado. Contudo, outros marcadores moleculares também auxiliam a abordagem clínica destes tumores. Por exemplo, a alta expressão do Ki-67 é entendida como um preditor de pior prognóstico e de boa resposta à quimioterapia neoadjuvante, sendo mais frequente no CMTN (GODONE et al., 2018; ZHU et al., 2020).

Nos tumores luminais (RH+/HER2-), é comum a expressão de genes como o *ESR1*, *GATA3*, *FOXA1*, *CLL/BCL-2*, *XBP1*, *MYB*, perfil que pode variar. Já a super expressão de *HER2* (HER2+) é associada a tumores de caráter mais agressivo e com menor resposta às terapias tradicionais e menor sobrevida, mas que respondem bem aos modernos tratamentos com drogas anti-HER2. O CMTN, por sua vez, é o subtipo molecular relacionado ao pior prognóstico e menores possibilidades terapêuticas. O CMTN é um tumor bastante heterogêneo, podendo ser dividido em seis subtipos: (I) – *basal-like 1* (BL1); (II) – *basal-like 2* (BL2); (III) – *immunomodulatory* (IM); (IV) – *mesenchymal* (M); (V) – *mesenchymal stem-like* (MSL); e (VI) – *luminal androgen receptor* (LAR). Apesar dos esforços de determinar um perfil genético relacionado ao CMTN, o conhecimento atual neste sentido ainda é muito incipiente (GODONE et al., 2018).

### **2.3 Abordagem clínica do câncer de mama**

O rastreamento do CM por mamografia é considerado isoladamente a principal estratégia de redução da mortalidade por estes tumores, sendo mandatório a sua realização em todas as mulheres após os 50 anos de idade. Em alguns casos específicos, pode-se utilizar como métodos adicionais a ultrassonografia (USG) e a ressonância nuclear magnética (RNM), que não são recomendadas para o rastreamento na população geral devido às altas taxas de falso-positivo. Após um diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama, o tratamento é estipulado com base no estadiamento *TNM* e marcadores moleculares, sendo as principais opções ainda disponíveis o tratamento locorregional (mastectomia e/ou radioterapia), a quimioterapia e hormonioterapia. Nos últimos anos, tem surgido novas opções de tratamento para o CM em alguns cenários por terapia-alvo molecular (LEE, TAN e OON, 2018; LIBSON e LIPPMAN, 2014).

## **2.4 Modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox**

O modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox é o mais utilizado atualmente para análise de sobrevida, permitindo a associação entre sobrevida e um ou mais preditores. As *hazard ratios* (*HR*) com os seus respectivos intervalos de confiança de nível 95% (IC95%) permitem uma interpretação do risco relativo instantâneo das variáveis adotadas na sobrevida dos pacientes do estudo, as quais devem ser analisadas com base na significância estatística. Dessa forma, é possível determinar fatores prognósticos relacionados à redução de sobrevida em pacientes com câncer, por exemplo (HARRELL JR., 2015).

### **3 MÉTODOS**

#### **3.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo observacional, do tipo coorte retrospectiva. Conforme discute ESTRELA (2018), o estudo de coorte retrospectivo também pode ser chamado de estudo não concorrente ou coorte histórica. Ao contrário do que ocorre em coortes prospectivas, nas coortes retrospectivas a investigação é iniciada depois que a exposição e a doença já aconteceram e os membros são identificados a partir dos registros de uma exposição prévia, o que torna este tipo de estudo mais adequado para investigar doenças com baixas prevalências e períodos de latência longos. Em uma coorte retrospectiva, os dados de interesse podem ser coletados a partir de pesquisa em arquivos ou por anamnese. Com estes dados, pessoas diagnosticadas como portadoras de uma doença (ou outro evento) são comparadas àquelas que não têm a doença (ou outro evento). O estudo de coorte retrospectivo é, portanto, uma investigação sobre o passado, embora seja mantido o princípio dos estudos de coorte, que é de causa em direção ao evento de interesse. O objetivo é determinar se os dois grupos diferem na proporção de pessoas que tinham sido expostas a um determinado fator (ou fatores). Como não são estudos previamente planejados, apresentam como vieses o fato de que o investigador depende exclusivamente da qualidade de dados pré-existentes e a questão do seguimento, que pode ser incompleto (ESTRELA, 2018).

#### **3.2 Local de estudo/setor/unidade**

A coleta de dados foi realizada na Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do Hospital Regional de Caxias Dr. Everaldo Ferreira Aragão, localizado em Caxias (MA). A UNACON é um centro hospitalar de alta complexidade com estrutura e equipe preparadas para o tratamento do paciente oncológico, contando também com outras especialidades, como Cirurgia Geral, Coloproctologia, Ginecologia/Mastologia e Urologia, por exemplo. Quando a UNACON não dispõe de tratamento radioterápico, o Sistema Único de Saúde (SUS) garante o encaminhamento a

um serviço que preste esta assistência (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA ONCOLÓGICA – SBCO, 2022).

### **3.3 Universo/amostra/critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos no estudo todos os pacientes da unidade com diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama realizado entre janeiro/2018 (início de funcionamento do serviço) e dezembro/2021. Todos os pacientes tiveram os atendimentos cobertos exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O exame anatomopatológico do câncer de mama pode ser realizado a partir de material proveniente de biópsia ou procedimento cirúrgico de pequeno, médio ou grande porte, permitindo avaliar se houve invasão ou metástase e, mediante critérios microscópicos, classificá-lo em subtipos histológicos, como CDIS, CINE e CLI, além de outros subtipos de carcinoma invasivo mais raros, como cístico adenoide, metaplásico, medular, mucinoso, papilífero e tubular, dentre outros (DB DIAGNÓSTICOS, 2020). Além disso, a realização de imunohistoquímica (IHQ) com painel específico de anticorpos que indicam o prognóstico do câncer de mama é fundamental na condução do tratamento. Os anticorpos analisados são direcionados para RE, RP, *HER2* e Ki-67. Com a quantificação destas proteínas, é possível subdividir os cânceres de mama nos subtipos moleculares luminal A, luminal B, *HER2* e triplo negativo (DB DIAGNÓSTICOS, 2020).

O luminal A representa 60% dos carcinomas de mama e tem um melhor prognóstico. Apresenta positividade para RE e/ou RP e negatividade para *HER2*, sendo o Ki-67 menor que 14%. O luminal B apresenta positividade para RE e/ou RP e Ki-67 maior que 14%, podendo ou não apresentar positividade para *HER2* (DB DIAGNÓSTICOS, 2020). O luminal B com positividade para *HER2* é classificado como luminal B híbrido (SIQUEIRA, 2020). O subtipo molecular *HER2* apresenta negatividade para RE e RP e positividade para *HER2*, apresentando elevada taxa de recorrência, apesar da melhora do prognóstico com o uso de trastuzumabe (DB DIAGNÓSTICOS, 2020). O triplo negativo (TN), de pior prognóstico e com menores possibilidades terapêuticas, apresenta negatividade na IHQ

para RE e RP (menor que 10%) e negatividade para *HER2*, seja na IHQ (0 ou +1) ou na hibridização fluorescente in situ (*FISH*, do inglês *fluorescence in situ hybridization*) para casos com IHQ +2 (FUJII et al., 2017; MUTAI et al., 2021; ZAGAMI e CAREY, 2022).

Ao todo, 235 pacientes cumpriam o critério de inclusão, compondo a população do estudo. Exclui-se 34 pacientes, 17 por conta de dados incompletos e/ou ausentes no prontuário, 10 por não terem concluído o tratamento até o fim do seguimento do estudo (31/12/2022), 5 por abandono do tratamento e 2 pelo exame anatomopatológico com subtipo histológico que não era carcinoma de mama. Ao final, a amostra foi composta por 201 pacientes, analisados segundo os critérios metodológicos do estudo.

### **3.4 Coleta de dados/instrumentos/período de coleta**

A coleta de dados foi realizada entre janeiro/2023 e junho/2023. Foram coletadas as variáveis gênero, idade ao diagnóstico, subtipo histológico, grau de diferenciação celular, tamanho tumoral, presença de invasão angiolinfática e neural, perfil dos RE, RP e *HER2*, expressão de Ki-67, subtipo molecular, estadiamento clínico *TNM* e estadiamento clínico prognóstico, técnica cirúrgica adotada, comprometimento de linfonodos na linfadenectomia, tratamento com radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e trastuzumabe, uso de ácido zoledrônico, ocorrência de recidiva e/ou metástase e desfecho no último seguimento (considerando o período de 5 anos entre janeiro/2018 e dezembro/2022). No APÊNDICE A, pode-se verificar o instrumento de coleta de dados desenhado inicialmente para a pesquisa, que permitiu as análises de acordo com as informações disponíveis nos registros da instituição utilizados.

A pesquisa teve a dispensa do Termo de Consentimento/Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE/TALE) aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí (CEP–UESPI), Teresina (PI), levando em conta os seguintes motivos: em nenhum momento, a pesquisa revelou dados que pudessem identificar e/ou expor os pacientes de alguma maneira, tais como fotografias e imagens de exames, por exemplo. Utilizou-se apenas dados clínicos agregados e não houve também contato direto com os

pacientes, muitos dos quais residem em localidades distantes e apresentavam dados de contato, de endereço e telefone incompletos ou desatualizados. Não houve localização e/ou contato referentes aos pacientes, o que poderia provocar desconforto, pois poderia fazer vir à tona lembranças sobre a doença.

### 3.5 Análise de dados

Os dados foram analisados no programa R (*R Core Team*, Viena, Áustria), versão 4.0.2. Foi realizada análise descritiva das variáveis mediante cálculo das frequências absolutas (n) e relativas (%). A avaliação dos fatores prognósticos associados aos óbitos e recidivas foi realizada por regressão de Cox (análise univariada/bivariada e multivariada), na qual foram estimadas as razões de risco, do inglês *hazard ratios* (HR), não ajustadas e ajustadas e os seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). A significância estatística foi avaliada utilizando-se o Teste de Wald e valores de *p* menores que 0,05 foram adotados como significantes. Variáveis com valores de *p* menores que 0,2 na análise univariada/bivariada foram consideradas para a análise multivariada. As variáveis gênero, idade e aquelas relacionadas ao exame anatomopatológico e imunohistoquímico (subtipo histológico, grau de diferenciação, tamanho tumoral, invasão angiolinfática e neural, subtipo molecular, expressão de RE, RP, *HER2* e Ki-67) foram as elencadas para análise por regressão de Cox. As curvas de SG e SLD foram construídas segundo o modelo de Kaplan-Meier. O início do tempo de sobrevida foi considerado como a data do diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama. Foram consideradas como falhas os óbitos (data do óbito para a sobrevida global) ou as recidivas (data da recidiva para a sobrevida livre de doença) ocorridos até o final do seguimento do estudo (dezembro/2022). Foram consideradas censuras os pacientes que permaneceram vivos (SG) ou sem recidiva (SLD) até a data final de seguimento, sendo a censura realizada nesta data, considerando o tempo máximo de 60 meses (01/01/2018 – 31/12/2022). Os casos confirmados como perda de seguimento foram censurados na data do último seguimento.



### **3.6 Aspectos éticos e legais**

Essa pesquisa atendeu à Resolução nº 466/2012, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho nacional de Saúde (CNS), que regulamenta que toda pesquisa que envolva direta ou indiretamente seres humanos deve ser apreciada por um Comitê de Ética em Pesquisa (BRASIL, 2012). Cabe destacar que todas as questões éticas foram respeitadas e o projeto foi aceito e aprovado pela comissão da instituição coparticipante (ANEXO A) e pelo CEP–UESPI em 26/01/2022, com número do parecer 5.213.278 e CAAE: 54937322.4.0000.5209 (ANEXO B).

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na TABELA 1 abaixo, pode-se visualizar os dados de base dos pacientes analisados. Dos 201 pacientes incluídos, 198 (98,5%) eram mulheres e 3 (1,5%) homens. 28 (13,9%) foram diagnosticados em idade jovem (menos de 40 anos). O subtipo histológico mais prevalente foi o CINE (94%), seguido do CDIS (2,5%). Outros tipos de carcinoma que ocorreram foram o mucinoso (1%), papilífero (1%), lobular invasivo (1%) e neuroendócrino (0,5%). 7% tinham carcinoma bem diferenciado (G1), 72,1% moderadamente diferenciado (G2) e 20,9% pouco diferenciado (G3). A maioria (64,6%) apresentou tumor com menos de 5 cm ao diagnóstico, sem invasão angiolinfática (52,7%) e neural (77,6%). Quanto ao perfil imunohistoquímico, 122 (60,7%) expressaram RE, 105 (52,2%) RP e 53 (26,4%) *HER2*, sendo que a maioria (63,2%) apresentou valores de Ki-67 considerados baixos, menores ou iguais a 30% (SRIVASTAVA et al., 2022). 65,2% dos tumores foram do subtipo molecular luminal, 21,4% foram TN e 13,4% *HER2*+. Quanto ao estadiamento clínico *TNM*, T2 (45,3%), N0 (43,8%) e M0 (85,1%) foram os mais frequentes. 58,2% apresentaram estadiamento clínico prognóstico entre 0 e IIB e 41,8% entre IIIA e IV.

85,1% dos pacientes (171) realizaram cirurgia com intenção curativa, 3 (1,5%) realizaram mastectomia bilateral higiênica e 27 (13,4%) não tiveram indicação de cirurgia por doença muito avançada. Destes 171 pacientes que realizaram a cirurgia com intenção curativa, 83 (41,3%) apresentaram linfonodos comprometidos na linfadenectomia. A maioria dos pacientes teve indicação de radioterapia (79,1%), quimioterapia (98%) e hormonioterapia (57,7%). Quanto ao trastuzumabe, dos 53 pacientes com *HER2* na IHQ, 29 (14,4%) tiveram indicação de uso. 20 pacientes (10%) tiveram indicação de uso de ácido zoledrônico. 27 pacientes do total (13,4%) apresentaram recidiva, sendo 18 (9%) sistêmicas, 8 (4%) locais e 1 (0,5%) regional. 48 pacientes (23,9%) tiveram metástase, 30 (14,9%) já no momento do diagnóstico e 18 (9%) por recidiva do tumor primário. Os sítios de metástase ocorridos foram ossos (23 pacientes), pulmões (23 pacientes), fígado (11 pacientes), Sistema Nervoso Central (9 pacientes) e pele (5 pacientes). Ao final do seguimento, 147 pacientes (73,1%) estavam vivos sem evidências de doença neoplásica e 45 (22,4%) vivos com o câncer, tendo havido 9 óbitos (4,5% do total de pacientes) em decorrência do câncer de mama.

Tabela 1. Dados de base dos pacientes analisados.

Variáveis		n	%
Gênero	Feminino	198	98,5
	Masculino	3	1,5
Idade ao diagnóstico (anos)	< 40	28	13,9
	40–49	60	29,9
	50–59	52	25,9
	≥ 60	61	30,3
Subtipo histológico	Carcinoma invasivo de tipo não especial	189	94,0
	Carcinoma ductal in situ	5	2,5
	Carcinoma mucinoso	2	1,0
	Carcinoma papilífero invasivo	2	1,0
	Carcinoma lobular invasivo	2	1,0
	Carcinoma neuroendócrino de mama	1	0,5
Grau de diferenciação	G1 (bem diferenciado)	14	7,0
	G2 (moderadamente diferenciado)	145	72,1
	G3 (pouco diferenciado)	42	20,9
Tamanho tumoral (cm)	< 2	22	10,9
	2–5	108	53,7
	> 5	71	35,4
Invasão angiolinfática	Não	106	52,7
	Sim	95	47,3
Invasão neural	Não	156	77,6
	Sim	45	22,4
Receptores de estrogênio	Negativos	79	39,3
	Positivos	122	60,7
Receptores de progesterona	Negativos	96	47,8
	Positivos	105	52,2
HER2	Negativos	148	73,6
	Positivos	53	26,4
Ki-67 (%)	≤ 30%	127	63,2
	> 30%	74	36,8
Subtipo molecular	HER2 superexpresso	27	13,4
	Luminal A	47	23,4
	Luminal B	58	28,9
	Luminal B híbrido	26	12,9
	Triplo negativo	43	21,4
Estadiamento clínico (T)	Tis	5	2,5

	T1	24	11,9
	T2	91	45,3
	T3	49	24,4
	T4	32	15,9
<b>Estadiamento clínico (N)</b>	N0	88	43,8
	N1	48	23,9
	N2	24	11,9
	N3	11	5,5
	Nx	30	14,9
<b>Estadiamento clínico (M)</b>	M0	171	85,1
	M1	30	14,9
<b>Estadiamento clínico prognóstico</b>	0	5	2,5
	IA	38	18,9
	IB	30	14,9
	IIA	28	13,9
	IIB	16	8,0
	IIIA	26	12,9
	IIIB	17	8,5
	IIIC	11	5,5
	IV	30	14,9
<b>Cirurgia</b>	Mastectomia + linfadenectomia	68	33,8
	Quadrantectomia + linfadenectomia	6	3,0
	Setorectomia + linfadenectomia	57	28,4
	Mastectomia + linfonodo sentinela	10	5,0
	Setorectomia + linfonodo sentinela	30	14,9
	Mastectomia bilateral higiênica	3	1,5
	Não indicada	27	13,4
<b>Linfonodos comprometidos</b>	Não	88	43,8
	Sim	83	41,3
	Não avaliados	30	14,9
<b>Radioterapia</b>	Não indicada	42	20,9
	Sim	159	79,1
<b>Quimioterapia</b>	Não indicada	4	2,0
	Sim	197	98,0
<b>Hormonioterapia</b>	Não indicada	85	42,3
	Sim	116	57,7
<b>Trastuzumabe</b>	Não indicado	24	11,9
	Sim	29	14,4
	Não se aplica	148	73,6
<b>Uso de ácido zoledrônico</b>	Não indicado	181	90,0

	Sim	20	10,0
<b>Recidiva</b>	Não	174	86,6
	Sim	27	13,4
<b>Extensão da recidiva</b>	Local	8	4,0
	Regional	1	0,5
	Sistêmica	18	9,0
<b>Metástase</b>	Não	153	76,1
	Sim	48	23,9
<b>Sítio de metástase</b>	Fígado	11	22,9
	Pulmões	23	47,9
	Ossos	23	47,9
	Pele	5	10,4
	Sistema Nervoso Central	9	18,8
<b>Desfecho (último seguimento)</b>	Óbito por doença	9	4,5
	Vivo com doença	45	22,4
	Vivo sem doença	147	73,1

*HER2: human epidermal growth factor receptor 2.*

**Fonte:** Elaboração própria.

Conforme mostra a TABELA 2, pacientes homens tiveram um pior prognóstico, apresentando maior risco de óbito tanto na análise bivariada ( $p = 0,010$ ) quanto na multivariada ( $p = 0,035$ ). Além disso, a análise bivariada também mostrou um maior risco de óbito para pacientes com tumores maiores que 5 cm ( $p = 0,045$ ) e com invasão angiolinfática ( $p = 0,022$ ) e neural ( $p = 0,002$ ) presentes, tendo a análise multivariada destas variáveis mostrado valores de  $p$  maiores que 0,05 (não significantes). As variáveis idade ao diagnóstico, subtipo histológico, grau de diferenciação, subtipo molecular, RE e RP apresentaram valores de  $p$  não significantes e maiores que 0,2 na análise univariada/bivariada; portanto, não foram analisadas de forma multivariada. As variáveis *HER2* e Ki-67 também não apresentaram análise bivariada com valores de  $p$  significantes. Porém, os valores apresentados foram menores que 0,2, tendo sido realizado a análise multivariada, que também não mostrou valores de  $p$  significantes (menores que 0,05).

**Tabela 2.** Análise univariada/bivariada e multivariada por regressão de Cox de fatores prognósticos associados ao óbito dentre os pacientes analisados.

Variáveis		Não ajustado HR (IC95%)	<i>p</i>	Ajustado HR (IC95%)	<i>p</i>
<b>Gênero</b>	Feminino	1	<b>0,010</b>	1	<b>0,035</b>
	Masculino	16,44 (1,96–138,17)		14,92 (1,22–182,99)	
<b>*Idade ao diagnóstico (anos)</b>	≤ 40	1,86 (0,46–7,43)	0,381	-	-
	> 40	1		-	
<b>*Subtipo histológico</b>	CINE	1	0,717	-	-
	Outros	1,46 (0,18–11,77)		-	
<b>*Grau de diferenciação</b>	G1 e G2	1	0,363	-	-
	G3	1,90 (0,47–7,62)		-	
<b>Tamanho tumoral (cm)</b>	≤ 5	1	<b>0,045</b>	1	0,224
	> 5	4,13 (1,03–16,55)		2,56 (0,56–11,63)	
<b>Invasão angiolinfática</b>	Não	1	<b>0,022</b>	1	0,279
	Sim	11,31 (1,41–90,82)		3,86 (0,33–44,40)	
<b>Invasão neural</b>	Não	1	<b>0,002</b>	1	0,081
	Sim	9,14 (2,28–36,08)		4,82 (0,82–28,12)	
<b>*Subtipo molecular</b>	<i>HER2</i> +	3,26 (0,20–52,82)	0,255	-	-
	LA	1		-	
	LB	1,76 (0,16–19,47)		-	
	LB híbrido	9,27 (0,96–89,85)		-	
	TN	3,26 (0,29–36,21)		-	
<b>*RE</b>	Negativos	1	0,983	-	-
	Positivos	1,02 (0,25–4,08)		-	
<b>*RP</b>	Negativos	1	0,717	-	-
	Positivos	1,28 (0,34–4,79)		-	
<b><i>HER2</i></b>	Negativos	1	0,065	1	0,074
	Positivos	3,48 (0,92–13,10)		3,66 (0,88–15,23)	
<b>Ki-67 (%)</b>	≤ 30	1	0,182	1	0,126
	> 30	2,45 (0,66–9,15)		3,34 (0,71–15,63)	

\*Conforme adotado nos métodos, não foi realizada análise multivariada pelo fato do valor de *p* ter sido maior que 0,2 na análise univariada/bivariada. HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; CINE: carcinoma invasivo de tipo não especial; *HER2*+: *HER2* superexpresso; LA: luminal A; LB: luminal B; TN: triplo negativo; RE: receptores de estrogênio; RP: receptores de progesterona; *HER2*: receptores tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

**Fonte:** Elaboração própria.

Como pode ser visto na TABELA 3, tumores com invasão angiolinfática e sem expressão de RE apresentaram pior prognóstico e maior risco de recidiva tanto na

análise bivariada quanto na multivariada ( $p < 0,05$ ). A análise univariada dos subtipos moleculares mostrou maior risco de recidiva para tumores TN ( $p = 0,026$ ), o que não foi ratificado pela análise multivariada ( $p > 0,05$ ). O mesmo ocorreu com a variável não expressão de RP, que teve significância estatística apenas na análise bivariada ( $p = 0,022$ ). Já a variável presença de invasão neural não apresentou valor de  $p$  significativo na análise bivariada, mas mostrou estar relacionada a um maior risco de recidiva pela análise multivariada ( $p = 0,025$ ). As variáveis idade ao diagnóstico, grau de diferenciação, tamanho tumoral, *HER2* e Ki-67 não mostraram associação a um maior risco de recidiva nas análises bivariada e multivariada. No tocante às variáveis gênero e subtipo histológico, não foi possível realizar nenhuma análise quanto ao risco de recidiva, uma vez que um dos subgrupos destas duas variáveis não apresentou recidivas durante o período de seguimento adotado.

**Tabela 3.** Análise univariada/bivariada e multivariada por regressão de Cox de fatores prognósticos associados à recidiva dentre os pacientes analisados.

Variáveis		Não ajustado HR (IC95%)	$p$	Ajustado HR (IC95%)	$p$
<b>*Gênero</b>	Feminino	-	-	-	-
	Masculino	-	-	-	-
<b>Idade ao diagnóstico (anos)</b>	≤ 40	1,89 (0,85–4,20)	0,119	2,33 (0,88–6,17)	0,089
	> 40	1		1	
<b>*Subtipo histológico</b>	CINE	-	-	-	-
	Outros	-	-	-	-
<b>Grau de diferenciação</b>	G1 e G2	1	0,086	1	0,616
	G3	2,02 (0,91–4,49)		0,77 (0,28–2,12)	
<b>Tamanho tumoral (cm)</b>	≤ 5	1	0,114	1	0,713
	> 5	1,84 (0,86–3,94)		1,17 (0,51–2,64)	
<b>Invasão angiolinfática</b>	Não	1	<b>0,012</b>	1	<b>0,001</b>
	Sim	2,81 (1,26–6,29)		4,96 (1,96–12,58)	
<b>Invasão neural</b>	Não	3,14 (0,74–13,25)	0,120	5,71 (1,24–26,30)	<b>0,025</b>
	Sim	1		1	
<b>Subtipo molecular</b>	<i>HER2</i> +	1	<b>0,026</b>	1	0,658
	LA	20,51 (2,51–167,91)		6,15 (0,24–157,06)	
	LB	7,32 (0,91–58,69)		4,45 (0,52–37,98)	
	LB híbrido	6,41 (0,58–70,94)		4,80 (0,34–66,94)	
	TN	14,91 (1,88–118,07)		4,29 (0,16–113,96)	

<b>RE</b>	Negativos	4,67 (2,04–10,73)	<b>&lt;0,001</b>	5,26 (0,15–23,94)	<b>0,032</b>
	Positivos	1		1	
<b>RP</b>	Negativos	2,50 (1,14–5,49)	<b>0,022</b>	0,71 (0,08–6,06)	0,751
	Positivos	1		1	
<b>HER2</b>	Negativos	1	0,086	1	0,447
	Positivos	2,03 (0,90–4,56)		1,42 (0,57–3,53)	
<b>Ki-67 (%)</b>	≤ 30	1	0,114	1	0,397
	> 30	1,84 (0,86–3,94)		0,69 (0,29–1,62)	

\*Não foi possível realizar a análise bivariada e multivariada pelo fato de um dos subgrupos da variável não ter apresentado nenhuma recidiva durante o seguimento adotado. HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; CINE: carcinoma invasivo de tipo não especial; *HER2+*: *HER2* superexpresso; LA: luminal A; LB: luminal B; TN: triplo negativo; RE: receptores de estrogênio; RP: receptores de progesterona; *HER2*: receptores tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

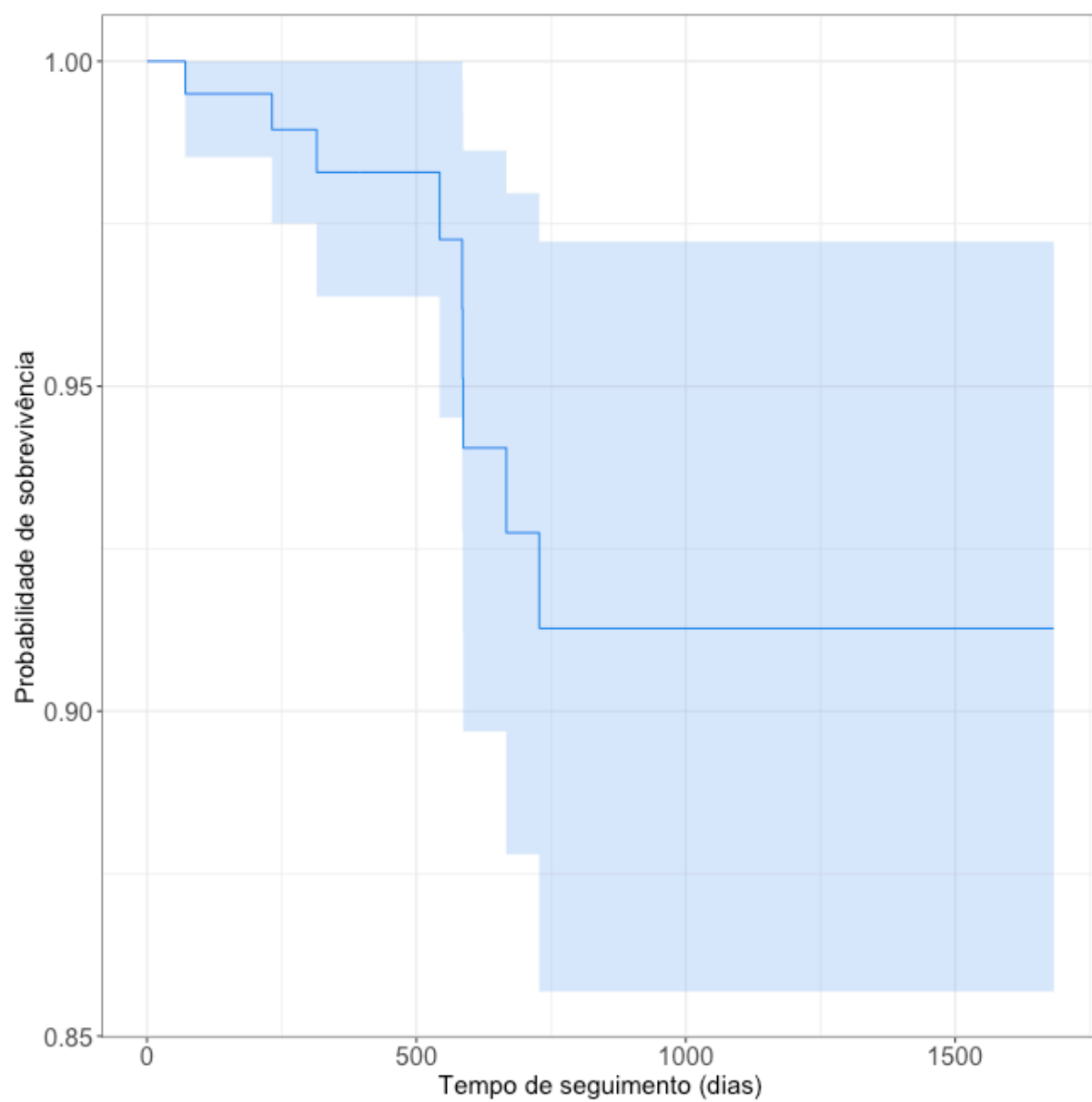
**Fonte:** Elaboração própria.

As curvas de sobrevida dos pacientes analisados (FIGURA 1) mostraram uma SG em 5 anos de 91,3% e uma SLD em 5 anos de 72,4%. A curva de SG estabilizou após um período de 728 dias de seguimento e a curva de SLD estabilizou após um período de 1285 dias de seguimento.

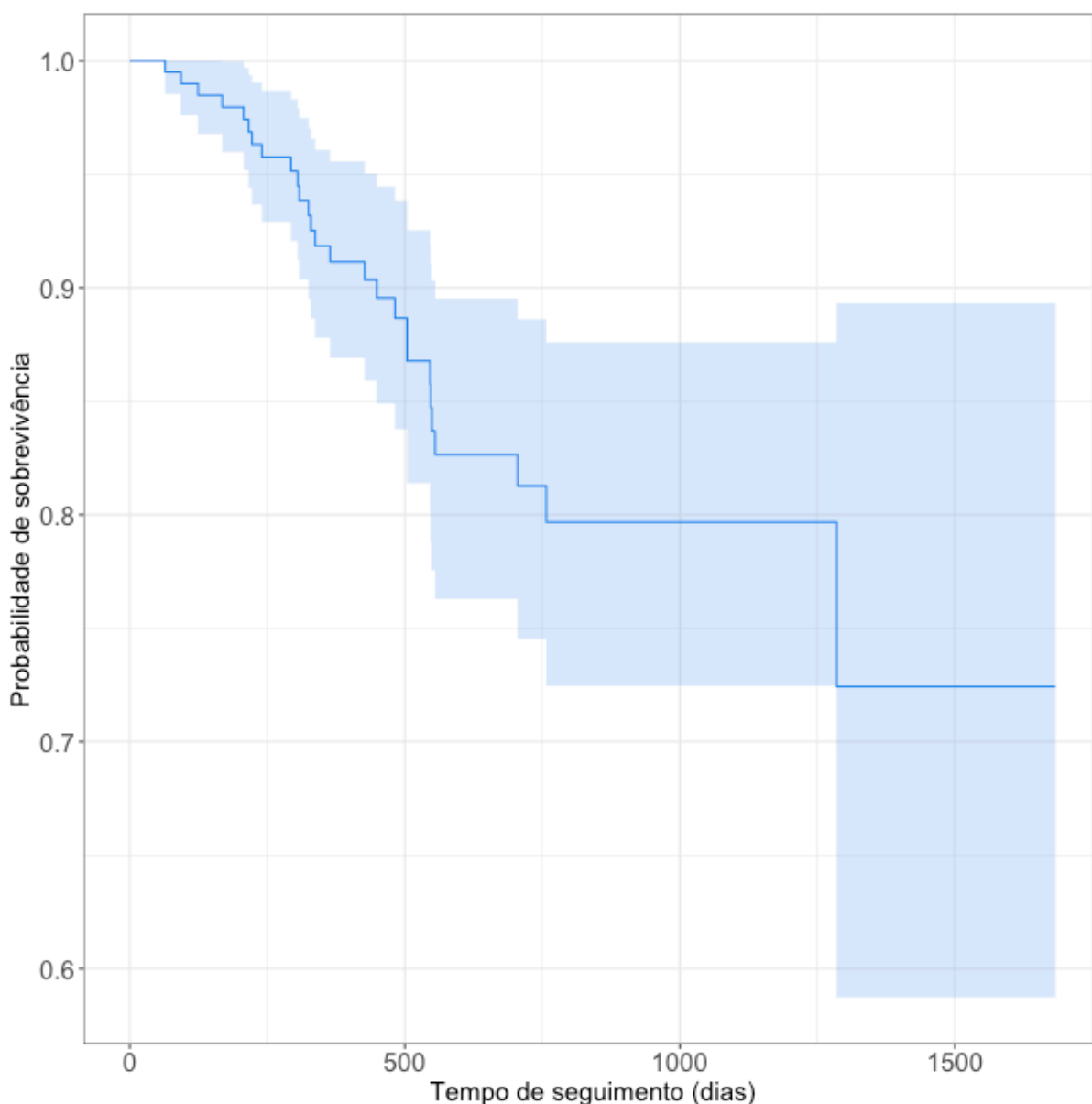
**Figura 1.** Curvas de sobrevida dos pacientes analisados. (A): sobrevida global. (B): sobrevida livre de doença. Nota explicativa: Abscissa (eixo x): tempo de seguimento em dias. Ordenada (eixo y): probabilidade de sobrevivência.



(A)



(B)



**Fonte:** Elaboração própria.

O CM é considerado um importante problema de saúde pública global. Apenas em 2018, houve cerca de 2,1 milhões de novos casos de câncer de mama feminino (CMF) diagnosticados no mundo, correspondendo a aproximadamente 1 em cada 4 casos de câncer em mulheres. Além disso, o CMF é a principal causa de morte por câncer em mais de 100 países (CHEN et al., 2020). Por outro lado, o câncer de mama masculino (CMM) é considerado uma doença rara e representa por volta de 1% dos cânceres ocorridos em homens e 1% dos casos de CM (GUICALP et al., 2019). Deve-se destacar que o risco ao longo da vida na população geral para

desenvolvimento de câncer de mama é de 1:8 em mulheres e 1:1.000 em homens (HASSETT et al., 2020). Este cenário contribui para uma sub-representação do CMM em ensaios clínicos, sendo as recomendações de tratamento para homens com câncer de mama ainda muito semelhantes àsquelas para mulheres no período pós-menopausa. Contudo, o CMM tem se mostrado uma doença distinta em relação ao CMF, tanto de um posto de vista clínico-patológico e molecular quanto epidemiológico (CHEN et al., 2020).

Atualmente, sabe-se que o CMM costuma ser diagnosticado em estádios mais avançados, muitas vezes já apresentando maiores tamanhos tumorais, comprometimento linfonodal e metástases à distância. Estima-se que aproximadamente 90% dos casos de CMM são CINE e 10% são CDIS. Outros subtipos histológicos são muito raros nesta população. Geralmente, o CMM expressa RE e/ou RP, sendo o CMTN bastante raro entre homens. Os sintomas iniciais mais comuns ao exame físico são retração mamilar e massa retroareolar palpável. Algumas mutações germinativas de caráter patogênico classicamente envolvidas com maior risco para CM em mulheres também incrementam este risco em homens, sendo mais comuns aquelas localizadas nos genes de alta penetrância *BRCA2* (47%), *CHEK2* (31%), *PALB2* (7%), *BRCA1* (9%) e *ATM* (4%) (GUICALP et al., 2019).

Semelhante a outros cânceres, a incidência de CMM aumenta com a idade. Outros fatores hormonais que levam ao hiperestrogenismo também aumentam o risco para CMM, incluindo obesidade, Síndrome de Klinefelter, algumas drogas e uso de hormônio exógeno. Lesões e tumores que comprometem a função testicular normal, como caxumba, criptorquidismo e malignidades testiculares, também predisõem ao CMM. Cabe destacar que, atualmente, ainda não há correlação estabelecida entre ginecomastia e maior risco de CMM. Epidemiologicamente, sabe-se que o CMM é mais comum nas populações de origem africana e judaica (FOX, SPEIRS e SHAABAN, 2022). As estratégias de tratamento para o CMM ainda são muito semelhantes àsquelas utilizadas para o CMF, principalmente pautadas em cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia (GUICALP et al., 2019). Apesar do prognóstico do CMM depender de elementos como estágio tumoral, comprometimento linfonodal e subtipo molecular, semelhante ao CMF, sabe-se que o CMM apresenta taxas de sobrevida global significativamente menores que o CMF.

Por exemplo, dados para 2005–2010 do programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* mostraram sobrevida global do CM entre homens e mulheres de 82,8% e 88,5%, respectivamente, e um risco de óbito 43% maior entre homens em relação às mulheres (FOX, SPEIRS e SHAABAN, 2022).

Na casuística deste estudo, havia 3 pacientes (1,5%) homens. Além disso, as análises bivariada e multivariada por regressão de Cox mostraram que os homens apresentaram um risco maior de óbito em relação às mulheres de forma estatisticamente significativa. Portanto, os dados para a população masculina da amostra foram bastante semelhantes àqueles descritos na literatura.

Alguns fatores de risco conhecidos por aumentar o risco de câncer de mama são idade, obesidade, abuso de álcool, história familiar de CM, exposição à radiação, história ginecológica (idade da menarca e primeira gestação, dentre outros), tabagismo e uso de terapia hormonal no período pós-menopausa. Contudo, aproximadamente metade dos casos de CM ocorrem em mulheres sem fatores de risco identificáveis além de idade acima de 40 anos (FAKHRI et al., 2022). Deve-se destacar que a incidência de CM em mulheres jovens (com menos de 40 anos de idade) vem aumentando, sendo a idade jovem um forte preditor de pior prognóstico e menor sobrevida (GAO, SAMREEN e HELLER, 2022). Em conformidade com a literatura, os resultados mostraram incidência de CM expressivamente maior em mulheres acima dos 40 anos de idade, sendo que as análises bivariada e multivariada por regressão de Cox não mostraram impacto da variável idade no prognóstico dos pacientes analisados.

Ocorreram 196 casos das variantes mais comuns dos carcinomas de mama na amostra analisada, as variantes ductal e lobular (WATKINS, 2019), dentre os quais 189 (94%) foram CINE, 5 (2,5%) CDIS e 2 (1,0%) CLI. Além disso, houve 5 casos de carcinomas raros da mama: 2 casos de carcinoma papilífero invasivo (CPI), 2 casos de carcinoma mucinoso e 1 caso de carcinoma neuroendócrino de mama (CNM). O CPI representa cerca de 1 a 2% dos casos de CM e tem um bom prognóstico, sendo mais comum em mulheres no período pós-menopausa. Histologicamente, o CPI é composto por uma arquitetura papilar com papilas formadas por células epiteliais malignas intimamente relacionadas a núcleos fibrovasculares (INGALE et al., 2022). Por sua vez, o carcinoma mucinoso corresponde a aproximadamente 4% dos casos de CM, caracterizando-se histologicamente por uma grande quantidade de mucina

extracelular. O carcinoma mucinoso também tem um prognóstico melhor se comparado às variantes do tipo ductal e lobular (MARRAZZO et al., 2020). Já o CNM é extremamente raro, representando menos de 1% do total dos carcinomas neuroendócrinos e menos de 0,1% dos tumores da mama. Morfologicamente, caracteriza-se por expressar marcadores neuroendócrinos numa porcentagem elevada das células (maior que 50%), destacando-se a enolase neuronal específica (menos específica), sinaptofisina e cromogranina (VALENTIM, MONTEIRO e MARQUES, 2014). A análise bivariada por regressão de Cox realizada não mostrou maior risco de óbito para pacientes com CINE ou outros subtipos histológicos, devendo-se levar em consideração também a característica amostral de alta prevalência do CINE (94%), limitando a comparação.

Com base nos registros dos pacientes incluídos, analisou-se fatores do tumor classicamente envolvidos no prognóstico do câncer de mama: grau de diferenciação, tamanho tumoral, invasão angiolinfática, invasão neural e subtipo molecular, determinado com base no perfil dos RE, RP, *HER2* e expressão do Ki-67, que também são considerados isoladamente fatores prognósticos em CM. Sabe-se que maior grau de diferenciação, maior tamanho tumoral, presença de invasão angiolinfática e/ou neural, subtipo molecular TN, não expressão de RE e RP, expressão de *HER2* e alta expressão de Ki-67 (maior que 30%) são relacionados a um pior prognóstico (DONEGAN, 1997; ROSES et al., 1982; SRIVASTAVA et al., 2022; ZAGAMI e CAREY, 2022).

A maioria dos pacientes analisados teve fatores prognósticos do tumor favoráveis, apresentando grau de diferenciação G1 ou G2 (79,1%), tumores menores que 5 cm (64,6%), ausência de invasão angiolinfática (52,7%) e neural (77,6%), RE (60,7%) e RP (52,2%) positivos, *HER2* negativos (73,6%) e Ki-67  $\leq$  30% (63,2%), sendo uma minoria do subtipo TN (21,4%). Quando realizado análise univariada/bivariada e multivariada por regressão de Cox destas variáveis, tamanho tumoral maior que 5 cm e presença de invasão angiolinfática e neural se mostraram associadas a maior risco de óbito nestes pacientes na análise bivariada. Ademais, a presença de invasão angiolinfática e neural se mostrou também associada a maior risco de recidiva na análise multivariada. Subtipo molecular TN aumentou o risco de recidiva na análise univariada, sendo que a não expressão de RE foi associada a

maior risco de recidiva na análise bivariada e multivariada e a não expressão de RP apenas na análise bivariada.

O estadiamento consiste em um levantamento sobre a disseminação do câncer após o diagnóstico. No CM, o estadiamento é realizado de forma progressiva, indo do estágio mais precoce da doença, estágio 0 (carcinoma in situ), até o estágio mais avançado, estágio IV (presença de metástase à distância). Anteriormente, o CM era estadiado com base no sistema *TNM* da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Atualmente, em revisão de 2018, a *AJCC* utiliza dois sistemas, o clínico e o patológico. O sistema patológico (mais preciso) é determinado utilizando-se tecido tumoral proveniente da cirurgia. Quando a realização de cirurgia não é possível, utiliza-se o sistema clínico, realizado com base no exame físico, exames de imagem e biópsia, o qual auxilia no planejamento do tratamento. Nestes dois sistemas de estadiamento, 7 fatores são avaliados: extensão do tumor (estádio T), disseminação para linfonodos próximos (estádio N), presença de metástase à distância (estádio M), perfil dos RE, RP e *HER2* e grau de diferenciação (G) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021).

Os pacientes analisados apresentaram, predominantemente, estádios *TNM* menos avançados. 59,7% foram Tis (carcinoma in situ), T1 (tumor menor que 2 cm) ou T2 (tumor entre 2 e 5 cm). 67,7% foram N0 (sem linfonodos próximos acometidos) ou N1 (acometimento de 1 a 3 linfonodos axilares e/ou de linfonodos mamários internos na biópsia do linfonodo sentinela). 85,1% não apresentaram metástase à distância no momento do diagnóstico (M0). Quanto ao estágio clínico prognóstico, 58,2% apresentaram estágio nos estratos 0, I ou II.

O tratamento do câncer de mama é complexo e baseado principalmente em cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e terapia-alvo molecular. A cirurgia com intenção curativa (conservadora ou mastectomia) é a primeira linha de tratamento, não sendo possível em alguns casos de tumores avançados. Durante a cirurgia, a abordagem de linfonodos por biópsia do linfonodo sentinela e/ou linfadenectomia permite um maior conhecimento sobre a disseminação do tumor. A radioterapia, quando necessária, geralmente é realizada após a cirurgia ou quimioterapia no intuito de destruir possíveis células cancerígenas remanescentes. A quimioterapia (QT) envolve o uso de drogas citotóxicas (geralmente 2 ou 3) para destruir as células cancerígenas. A QT costuma ser realizada após a cirurgia (QT

adjuvante), mas, em alguns casos, pode ser realizada antes da cirurgia para reduzir o tumor (QT neoadjuvante). Em casos de CM muito avançado, a QT pode ser utilizada com intuito paliativo para reduzir sintomas e aumentar sobrevida. A hormonioterapia consiste no uso de estratégias para reduzir os níveis de estrogênio ou progesterona ou os seus efeitos, podendo-se utilizar tamoxifeno, inibidores da aromatase ou ablação ovariana. A terapia-alvo molecular mais disseminada em CM é o trastuzumabe, podendo ser utilizada em casos de tumor com expressão de *HER2* (NATIONAL HEALTH SERVICE, 2022).

Outra possibilidade de tratamento no contexto do CM é o uso de ácido zoledrônico, que reduz o risco de disseminação do tumor para os ossos e outros sítios. O ácido zoledrônico costuma ser administrado no momento da QT. Cabe destacar que estes pacientes também necessitam de suporte psicológico profissional como parte do tratamento. Além disso, pode ser discutido a possibilidade de algumas terapias complementares, como a acupuntura, por exemplo (NATIONAL HEALTH SERVICE, 2022). A distribuição das variáveis do estudo relativas ao tratamento (cirurgia, abordagem cirúrgica de linfonodos, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e uso de trastuzumabe e de ácido zoledrônico) mostraram que o atendimento dos pacientes ocorreu em consonância com as diretrizes internacionais para o tratamento do câncer de mama e de acordo com as políticas do SUS vigentes.

O programa *SEER* projetou para o período 2013-2019 uma sobrevida relativa em 5 anos de 90,8% em pacientes com CM. A depender da extensão do tumor ao diagnóstico, este valor podem variar, conforme os dados da *SEER* para 2013–2019, mostrando um valor de 99,3% para doença localizada, 86,3% para doença regional (em linfonodos) e 31% para doença à distância (metastática) (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020). É válido destacar que já se mostrou um aumento da SG em 5 anos do CM no Brasil, passando de 78% entre 1995 e 1999 para 87% entre 2005 e 2009, por exemplo (AYALA et al., 2019). Como já citado, a SG em 5 anos para os pacientes deste estudo foi de 91,3%, valor condizente com a literatura e que também tem relação com as características de extensão do tumor ao diagnóstico dos pacientes da amostra (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020).

De acordo com a literatura, metástases à distância são a forma mais comum de recidiva no câncer de mama e a principal causa de óbito por doença (YAZDANI e

HAGHIGHAT, 2022). Dentre os pacientes analisados, também predominaram recidivas à distância (66,7% do total de recidivas). YAZDANI e HAGHIGHAT (2022) analisaram a SLD de 2056 pacientes com CM, mostrando um valor próximo de 75% (um pouco abaixo) para um período de 5 anos (YAZDANI e HAGHIGHAT, 2022). DINIZ et al. (2016), por sua vez, analisaram a SLD em 5 anos de 459 pacientes com CM não metastático, encontrando um valor de 72% (DINIZ et al., 2016). Para os pacientes deste estudo, a SLD em 5 anos foi de 72,4%. Portanto, um valor também muito em conformidade com dados da literatura.

Este estudo traz a análise de sobrevida e fatores prognósticos em uma amostra de tamanho relativamente interessante no contexto do CM, permitindo mostrar resultados bem condizentes com a literatura. Contudo, também apresenta limitações próprias de sua natureza metodológica e amostral, como o caráter retrospectivo da sua análise, tamanho da amostra e o fato de ter sido realizado em um único centro.



## 5 CONCLUSÃO

Os resultados da análise bivariada por regressão de Cox mostraram que gênero masculino, maior tamanho tumoral e presença de invasão angiolinfática e neural foram associadas a maior risco de óbito de forma significativa, sendo que apenas a variável gênero masculino mostrou pior prognóstico e maior risco de óbito pela análise multivariada. Presença de invasão angiolinfática, subtipo molecular TN e negatividade para expressão de RE e RP foram associadas a maior risco de recidiva de forma significativa pela análise univariada/bivariada por regressão de Cox. Já na análise multivariada, presença de invasão angiolinfática e neural e negatividade para RE mostraram pior prognóstico e maior risco de recidiva. As curvas de sobrevida do estudo mostraram um valor para a SG em 5 anos de 91,3% e para a SLD em 5 anos de 72,4%.

## REFERÊNCIAS

ANATOMIA patológica no câncer de mama. **DB Diagnósticos**, 2020. Disponível em: <https://diagnosticodobrasil.com.br/artigo/anatomia-patologica-no-cancer-de-mama#:~:text=O%20exame%20anatomopatol%C3%B3gico%20consiste%20na,pequeno%2C%20m%C3%A9dio%20ou%20grande%20porte>. Acesso em: 16 de julho de 2023.

AYALA, A. L. M. et al. Sobrevida em 10 anos em mulheres com câncer de mama: coorte história de 2000-2014. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 1537-1550, 2019.

BREAST Cancer Stages. **American Cancer Society**, 2021. Disponível em: <https://cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html>. Acesso em: 16 de julho de 2023.

CANCER Stat Facts: Female Breast Cancer. **National Institutes of Health**, 2020. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Acesso em: 16 de julho de 2023.

CARDOSO, F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. **Annals of Oncology**, Amsterdã, v. 30, n. 8, p. 1194-1220, 2019.

CHEN, Z. et al. Trends of female and male breast cancer incidence at the global, regional, and national levels, 1990–2017. **Breast Cancer Research and Treatment**, Berlim, v. 180, n. 2, p. 481-490, 2020.

DIFERENÇAS entre CACON X UNACON. **Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO)**, 2022. Disponível em: <https://sbco.org.br/diferencas-cacom-unacom/>. Acesso em: 16 de julho de 2023.

DINIZ, R. W. et al. Disease-free survival in patients with non-metastatic breast cancer. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, São Paulo, v. 62, n. 5, p. 407-413, 2016.

DONEGAN, W. Tumor-Related Prognostic Factors for Breast Cancer. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 47, n. 1, p. 28-51, 1997.

ESTEVA, F. J. et al. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. **The Lancet Oncology**, Amsterdã, v. 20, n. 3, p. e175-e186, 2019.

ESTIMATIVA 2023: incidência de câncer no Brasil. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)**, 2022. Disponível em: <https://inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 16 de julho de 2023.

ESTRELA, C. **Métodos de pesquisa: Metodologia Científica**. 3. Ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2018.

FAKHRI, N. et al. Risk factors for breast cancer in women: an update review. **Medical Oncology**, Berlim, v. 39, n. 12, p. 197, 2022.

FOX, S.; SPEIRS, V.; SHAABAN, A. M. Male breast cancer: an update. **Virchows Archiv**, Berlim, v. 480, n. 1, p. 85-93, 2022.

FUJII, T. et al. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer. **Annals of Oncology**, Amsterdã, v. 28, n. 10, p. 2420-2428, 2017.

GAO, Y.; SAMREEN, N.; HELLER, S. Non- BRCA Early-Onset Breast Cancer in Young Women. **Radiographics**, Oak Brook, v. 42, n. 1, p. 5-22, 2022.

GODONE, R. L. N. et al. Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Amsterdã, v. 106, p.14-34, 2018.

GONÇALVES JR., H. Survival Study of Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort. **Clinical Medicine Insights: Oncology**, Thousand Oaks, v. 12, p. 1179554918790563, 2018.

GUCALP, A. et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, Berlim, v. 173, n. 1, p. 37-48, 2019.

HARRELL JR., F. E. Cox Proportional Hazards Regression Model. *In*: HARRELL JR., F. E. **Regression Modeling Strategies**. 2. Ed. Nova Iorque: Springer, 2015. P. 475-519.

HASSETT, M. J. et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, Warrenton, v. 38, n. 16, p. 1849-1863, 2020.

IMUNO-HISTOQUÍMICA no câncer de mama. **DB Diagnósticos**, 2020. Disponível em: <https://diagnosticosdobrasil.com.br/artigo/imuno-histoquimica-no-cancer-de-mama>. Acesso em: 16 de julho de 2023.

INGALE, Y. P. et al. Invasive Papillary Carcinoma of the Breast – A Rare Case Report. **Medical Journal of Dr. DY Patil Vidyapeeth**, Alphen aan den Rijn, v. 15, n. 5, p. 782-784, 2022.

LEE, Y. T., TAN, Y. J. e OON, C. E. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdã, v. 834, p. 188-196, 2018.

LIBSON, S. e LIPPMAN, M. A review of clinical aspects of breast cancer. **International Review of Psychiatry**, Londres, v. 26, n. 1, p. 4-15, 2014.

MARRAZZO, E. et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis Author links open overlay panel. **The Breast**, Amsterdã, v. 49, p. 87-92, 2020.

MOMENIMOVAHED, Z. e SALEHINIYA, H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. **Breast Cancer – Targets and Therapy**, Macclesfield, v. 11, p. 151-164, 2019.

MUTAI, R. et al. Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer. **The Breast**, Amsterdã, v. 60, p. 62-69, 2021.

PHUNG, M. T., TIN, S. T. e ELWOOD, J. W. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. **BMC Cancer**, Londres, v. 19, n. 1, p. 230, 2019.

PUBLICADA resolução 466 do CNS que trata de pesquisas em seres humanos e atualiza a resolução 196. **Conselho Nacional de Saúde (CNS)**, 2013. Disponível em: [https://conselho.saude.gov.br/ultimas\\_noticias/2013/06\\_jun\\_14\\_publicada\\_resolucao.html](https://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2013/06_jun_14_publicada_resolucao.html). Acesso em: 16 de julho de 2023.

ROSES, D. F. et al. Pathologic predictors of recurrence in stage 1 (TINOMO) breast cancer. **American Journal of Clinical Pathology**, Oxônia, v. 78, n. 6, p. 817-820, 1982.

SIQUEIRA, A. G. Prevenção e rastreamento do câncer de mama. **Ana Gabriela Siqueira: Mastologia e Ginecologia**, 2020. Disponível em: <https://mastologiaesaudedamulher.com/>. Acesso em: 16 de julho de 2023.

SRIVASTAVA, P. et al. Clinical-pathologic characteristics and response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative low Ki-67 proliferation (TNLP) breast cancers. **NPJ Breast Cancer**, Berlim, v. 8, n. 1, p. 51, 2022.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, Kennesaw, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TREATMENT: Breast cancer in women. **National Health Service**, 2022. Disponível em: <https://nhs.uk/conditions/breast-cancer/treatment/>. Acesso em: 16 de julho de 2023.

VALENTIM, M. H.; MONTEIRO, V.; MARQUES, J. C. Primary neuroendocrine breast carcinoma: a case report and literature review. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 125-127, 2014.

WAKS, A. G. e WINER, E. P. Breast Cancer Treatment: A Review. **JAMA**, Chicago, v. 321, n. 3, p. 288-300, 2019.

WATKINS, E. J. Overview of breast cancer. **JAAPA**, Alexandria, v. 32, n. 10, p.13-17, 2019.

YAZDANI, A. e HAGHIGHAT, S. Determining Prognostic Factors of Disease-Free Survival in Breast Cancer Using Censored Quantile Regression. **Breast Cancer: Basic and Clinical Research**, Newbury Park, v. 16, p. 11782234221108058, 2022.

ZAGAMI, P. e CAREY, L. A. Triple negative breast cancer: Pitfalls and progresso. **NPJ Breast Cancer**, Berlim, v. 8, n. 1, p. 95, 2022.

ZHU, X. et al. The prognostic and predictive potential of Ki-67 in triple-negativebreast cancer. **Scientific Reports**, Londres, v. 10, n. 1, p. 225, 2020.

**APÊNDICES****Apêndice A – instrumento de coleta de dados**

**Título do estudo:** Sobrevida e fatores prognósticos em pacientes com câncer de mama: um estudo de coorte

1. N° do prontuário \_\_\_\_\_

2. Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

3. Data do diagnostico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

4. Estadiamento clínico: \_\_\_\_\_

**5. Tipo de cirurgia**

1. ( ) RS + LS
2. ( ) RS + EAX
3. ( ) Mastectomia + LS
4. ( ) Mastectomia + EAX
5. ( ) Mastectomia com retirada do CAP + LS
6. ( ) Mastectomia com retirada do CAP +EAX
7. ( ) Mastectomia com retirada de pele + LS
8. ( ) Mastectomia com retirada de pele +EAX
9. ( ) Centralectomia + LS
10. ( ) Centralectomia + EAX

**6. Fez reconstrução**

0. ( ) Não
1. ( ) Sim

Tipo de reconstrução:

1. ( ) Local
2. ( ) Torácico longo
3. ( ) Grande Dorsal



4. ( ) Reto abdominal

5. ( ) Prótese

6. ( ) \_\_\_\_\_

**7. Estadiamento patológico anatômico:** \_\_\_\_\_

**8. Estadiamento patológico prognóstico:** \_\_\_\_\_

**9. Tipo histológico:** \_\_\_\_\_

**10. Grau de diferenciação**

1. ( ) G1

2. ( ) G2

3. ( ) G3

**11. Tamanho do tumor (cm):** \_\_\_\_\_

**12. Invasão linfática**

0. ( ) Não

1. ( ) Sim

**13. Invasão vascular**

0. ( ) Não

1. ( ) Sim

**14. Invasão neural:** \_\_\_\_\_

0. ( ) Não

1. ( ) Sim

**15. *TIL* intratumoral:** \_\_\_\_\_

**16. *TIL* peritumoral:** \_\_\_\_\_

**17. Margens livre comprometida (parafina)**

1. ( ) Unifocal

2. ( ) Multifocal

**18. Pesquisa de linfonodo sentinela**

0. ( ) Não

1. ( ) Sim

**19. LS comprometido**

0. ( ) Não

1. ( ) Sim

Quantos linfonodos sentinela comprometido? \_\_\_\_\_

**20. Linfadenectomia axilar**

0. ( ) Sem retirada

1. ( ) Houve retirada

Quantos linfonodos retirados? \_\_\_\_\_

**21. LAX comprometido**

0. ( ) Não

1. ( ) Sim

Quantos linfonodos sentinela comprometido? \_\_\_\_\_

**22. RCB**

0. ( ) Resposta patológica completa

1. ( ) RCB-I

2. ( ) RCB-II

3. ( ) RCB-III

**23. RE**

0. ( ) Negativo

1. ( ) Positivo

Percentual \_\_\_\_\_

**24. RP**

0. ( ) Negativo

1. ( ) Positivo

Percentual \_\_\_\_\_

**25. HER2**

0. ( ) Negativo (0, +)

1. ( ) Duvidoso (++)

2. ( ) Positivo (+++)

**26. FISH**

0. ( ) Negativo

1. ( ) Positivo

**27. Ki-67:** \_\_\_\_\_

**28. E – caderina**

0. ( ) Negativo

1. ( ) Positivo

**29. Subtipo molecular**

1. ( ) Luminal A

2. ( ) Luminal B

3. ( ) HER-2+

4. ( ) Luminal B híbrido

5. ( ) Triplo negativo

**30. Quimioterapia**

1. ( ) Neoadjuvante

2. ( ) Adjuvante

---

**31. Radioterapia**

1. ( ) Neoadjuvante

2. ( ) Adjuvante

---

### 32. Painei genético

0. ( ) Não

1. ( ) Sim

Mutação patogênica (especificar gene): \_\_\_\_\_

### 33. Assinatura genética

1. ( ) Oncotype

Valor recurrence score \_\_\_\_\_

2. ( ) Mamaprint

1. ( ) Baixo risco

2. ( ) Alto risco

3. ( ) \_\_\_\_\_

### 34. Terapia hormonal

0. ( ) Não

1. ( ) Sim

1. ( ) Tamoxifeno

2. ( ) Anastrozol

3. ( ) Letrozol

4. ( ) Examestano

5. ( ) Zoladex

6. ( ) Outro \_\_\_\_\_

### 35. Recidiva

0. ( ) Não

1. ( ) Sim

1. ( ) Local
2. ( ) Regional
3. ( ) Sistêmica

Data de recidiva: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### **36. Metástase**

0. ( ) Não
1. ( ) Sim

Data metástase: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Tratamento metástase \_\_\_\_\_

### **37. Ooforectomia**

0. ( ) Não
1. ( ) Sim

### **38. Uso de ácido zoledrônico (Zometa)**

0. ( ) Não
1. ( ) Sim

### **39. Sobrevida**

1. ( ) Vivo sem doença
2. ( ) Vivo com doença
3. ( ) Morte por doença
4. ( ) Morte por outras causas \_\_\_\_\_

**40. Data último seguimento:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**ANEXOS****Anexo A – autorização da instituição coparticipante****SECRETARIA DE  
SAÚDE**

HOSPITAL REGIONAL DE CAXIAS DR.  
EVERALDO FERREIRA ARAGÃO  
Rodoviária BR-316 KM:563  
Fone: (99) 3421-7250  
CEP: 65.605-295 – Caxias-Maranhão-Brasil  
CNPJ Nº 02.973.240/0048-61

**DECLARAÇÃO DA INSTITUIÇÃO E INFRAESTRUTURA**

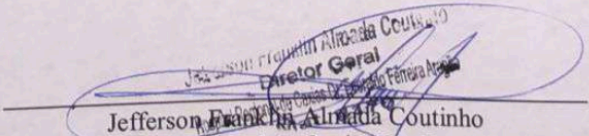
O Estado do Maranhão, por meio da Secretaria de Estado da Saúde (SES), inscrita no CNPJ sob o nº 02.973.240/0001-06, mantenedora do Hospital Regional de Caxias Dr. Everaldo Ferreira Aragão, CNPJ nº 02.973.240/0048-61, situada na Rodoviária BR-316 KM:563, Bairro Bela Vista, Caxias-MA, representado pelo diretor geral Jefferson Franklin Almada Coutinho, declara estar ciente dos objetivos do projeto de pesquisa “SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO DE COORTE” e autoriza a execução deste na instituição supracitada.

Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como instituição participante do presente protocolo de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem estar dos participantes na pesquisa nela recrutados dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança.

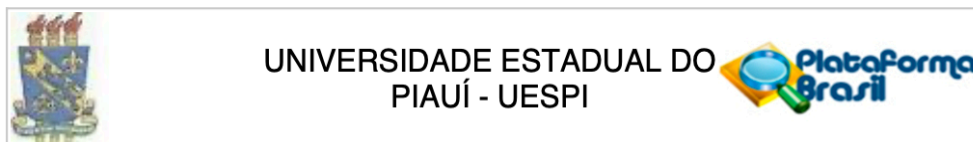
Conforme resolução nº 466, de 12 de Dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a pesquisa só terá início nesta instituição após apresentação do Parecer de Aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos (CEP).

Autorizo ao pesquisador responsável Rodrigo José de Vasconcelos Valença o acesso ao Hospital Regional de Caxias Dr. Everaldo Ferreira Aragão para selecionar a amostra do estudo e realizar a coleta de dados.

Caxias, 06 de janeiro de 2022

  
Jefferson Franklin Almada Coutinho  
Diretor geral do Hospital Regional de Caxias Dr. Everaldo Ferreira Aragão

## Anexo B – Parecer Consubstanciado do CEP–UESPI



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO DE COORTE

**Pesquisador:** RODRIGO JOSE DE VASCONCELOS VALENCA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 54937322.4.0000.5209

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.213.278

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, do tipo coorte, a ser realizado em pacientes com diagnóstico histopatológico de câncer de mama. A coleta de dados será realizada na Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do Hospital Regional de Caxias Dr Everaldo Ferreira Aragão, localizado em Caxias (MA), Brasil. Serão incluídos no estudo todos os pacientes do serviço com diagnóstico histopatológico de câncer de mama (n 200). Os pacientes cujos prontuários estiverem com dados incompletos e/ou ausentes serão excluídos do estudo. Pretende-se realizar a coleta de dados entre setembro e dezembro de 2022, O período de seguimento do estudo será entre janeiro de 2018 e dezembro de 2021 (4 anos) para a realização das análises de sobrevida. Serão coletadas também variáveis como idade ao diagnóstico, estágio clínico, estágio anatomopatológico, tipo de cirurgia realizada, tipo histológico do tumor, presença de invasão angiolinfática e neural, TIL, comprometimento de margens cirúrgicas, status do linfonodo sentinela, carga tumoral residual, perfil dos receptores de estrogênio, receptores de progesterona e receptores HER2, Ki-67, e-caderina, subtipo molecular do tumor, realização de quimioterapia ou radioterapia e outros.

#### Objetivo da Pesquisa:

Analisar a sobrevida e os fatores prognósticos em uma amostra de pacientes com câncer de

**Endereço:** Rua Olavo Bilac, 2335

**Bairro:** Centro/Sul

**CEP:** 64.001-280

**UF:** PI

**Município:** TERESINA

**Telefone:** (86)3221-6658

**Fax:** (86)3221-4749

**E-mail:** comitedeeticauespi@uespi.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO  
PIAUÍ - UESPI



Continuação do Parecer: 5.213.278

mama.

**Objetivo Secundário:**

- Construir as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de doença para os pacientes do estudo pelo método de Kaplan-Meier;
- Determinar os fatores prognósticos relacionados à redução de sobrevida global e sobrevida livre de doença na amostra analisada.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Considerando as características da pesquisa, assegura-se que os riscos serão mínimos, uma vez que serão utilizados apenas dados clínicos agregados, não haverá contato direto com os pacientes e apenas os prontuários serão objetos de análise. No entanto, a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, está presente em qualquer pesquisa. Devido à imprevisibilidade de possíveis danos que possam ocorrer em uma pesquisa desta natureza, é difícil estipular um procedimento de auxílio, porém, os pesquisadores se comprometem a sanar qualquer complicação decorrente da pesquisa.

**Benefícios:**

Os resultados da presente pesquisa irão agregar dados importantes à literatura e permitir também um maior conhecimento sobre o perfil da sobrevida e fatores prognósticos em câncer de mama no serviço analisado.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Propõe dispensa do TCLE?

Sim.

**Justificativa:**

Esta pesquisa propõe a dispensa da adoção do Termo de Consentimento/Assentimento Livre e Esclarecido, devido aos seguintes motivos: em nenhum momento, a pesquisa irá revelar dados que possam identificar e/ou expor os pacientes de alguma maneira, tais como fotografias e imagens de exames, por exemplo – serão utilizados na pesquisa apenas dados clínicos agregados; não haverá também contato direto com os pacientes, muitos dos quais residem em localidades distantes e seus dados de contato, de endereço e telefone podem estar incompletos ou

**Endereço:** Rua Olavo Bilac, 2335

**Bairro:** Centro/Sul

**CEP:** 64.001-280

**UF:** PI

**Município:** TERESINA

**Telefone:** (86)3221-6658

**Fax:** (86)3221-4749

**E-mail:** comitedeeticauespi@uespi.br





UNIVERSIDADE ESTADUAL DO  
PIAUÍ - UESPI



Continuação do Parecer: 5.213.278

desatualizados; e não será realizado localização e/ou contato com os pacientes, o que poderia provocar desconforto para tais pacientes, pois poderia fazer vir à tona lembranças referentes a doença.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados:

- Folha de Rosto preenchida, assinada, carimbada e datada.
- Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Declaração da Instituição e Infra-estrutura em papel timbrado da instituição, carimbada, datada e assinada;
- Projeto de pesquisa na íntegra (word/pdf);
- Instrumento de coleta de dados;
- Termo de Consentimento da Utilização de Dados (TCUD);
- Declaração dos Pesquisadores.

**Recomendações:**

APROPRIAR-SE da Resolução CNS/MS 466/12 (que revogou a Res. 196/96) e seus complementares que regulamenta as Diretrizes Éticas para Pesquisas que Envolvam Seres Humanos.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

De acordo com a análise, conforme a Resolução CNS/MS N°466/12 e seus complementares, o presente projeto de pesquisa apresenta o parecer APROVADO por apresentar todas as solicitações indicadas na versão anterior:

1. REAPRESENTOU a carta de solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE datada e assinada pelo Pesquisador responsável;
2. Reapresentou o instrumento de coleta de dados sem o campo "NOME", para que ocorra o sigilo e a proteção dos dados da participante.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

APRESENTAR/ENVIAR O RELATÓRIO FINAL APÓS O TÉRMINO DA PESQUISA.

**Endereço:** Rua Olavo Bilac, 2335

**Bairro:** Centro/Sul

**CEP:** 64.001-280

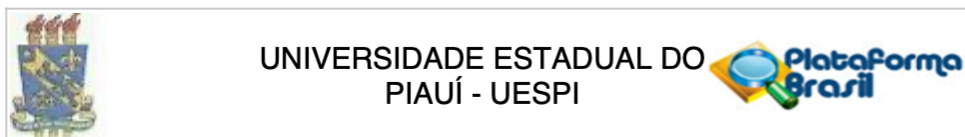
**UF:** PI

**Município:** TERESINA

**Telefone:** (86)3221-6658

**Fax:** (86)3221-4749

**E-mail:** comitedeeticauespi@uespi.br



Continuação do Parecer: 5.213.278

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1881367.pdf	20/01/2022 19:31:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_TCC_Rafael_Finalizado.pdf	20/01/2022 19:29:50	Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa	Aceito
Outros	Inst_Coleta_TCC_Rafael_Finalizado.pdf	20/01/2022 19:28:04	Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Just_Dispenda_TCLE_TCC_Rafael_Finalizado.pdf	20/01/2022 19:26:47	Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa	Aceito
Outros	Lattes_Carlos_Eduardo_Coelho_de_Sa.pdf	10/01/2022 10:48:05	Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa	Aceito
Outros	Lattes_Rafael_Everton_Assuncao_Ribeiro_da_Costa.pdf	10/01/2022 10:46:57	Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa	Aceito
Outros	Lattes_Rodrigo_Jose_de_Vasconcelos_Valenca.pdf	10/01/2022 10:46:26	Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa	Aceito
Outros	TCUD_TCC_Rafael.pdf	10/01/2022 10:45:39	Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa	Aceito
Orçamento	Orcamento_TCC_Rafael.pdf	10/01/2022 10:44:10	Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Decl_Pesquisadores_TCC_Rafael.pdf	10/01/2022 10:43:54	Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Decl_Infraestrutura_TCC_Rafael.pdf	10/01/2022 10:43:41	Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa	Aceito
Cronograma	Cronograma_TCC_Rafael.pdf	10/01/2022 10:43:16	Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_TCC_Rafael.pdf	10/01/2022 10:42:14	Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

**Endereço:** Rua Olavo Bilac, 2335

**Bairro:** Centro/Sul

**CEP:** 64.001-280

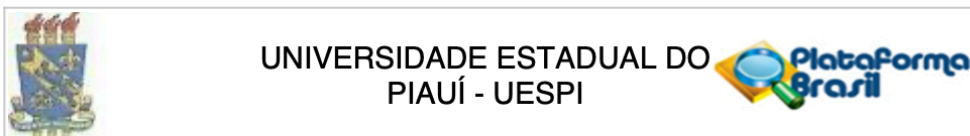
**UF:** PI

**Município:** TERESINA

**Telefone:** (86)3221-6658

**Fax:** (86)3221-4749

**E-mail:** comitedeeticauespi@uespi.br



Continuação do Parecer: 5.213.278

Não

TERESINA, 26 de Janeiro de 2022

---

**Assinado por:**  
**LUCIANA SARAIVA E SILVA**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Olavo Bilac, 2335  
**Bairro:** Centro/Sul **CEP:** 64.001-280  
**UF:** PI **Município:** TERESINA  
**Telefone:** (86)3221-6658 **Fax:** (86)3221-4749 **E-mail:** comitedeeticauespi@uespi.br