



UFAM

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIRURGIA – PPGRACI
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIRURGIA**

BRUNO MONÇÃO PAOLINO

**ANÁLISE DOS SUBTIPOS IMUNOISTOQUÍMICOS DE CÂNCER DE MAMA EM UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA NO AMAZONAS**

MANAUS

2018

BRUNO MONÇÃO PAOLINO

**ANÁLISE DOS SUBTIPOS IMUNOISTOQUÍMICOS DE CÂNCER DE MAMA EM UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA NO AMAZONAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia – Mestrado Profissional, da Universidade Federal do Amazonas, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia. Linha de Atuação Científico-Tecnológica: Aspectos econômicos, organizacionais, epidemiológicos e de qualidade de vida na atuação cirúrgica.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Ione Rodrigues Brum

MANAUS

2018

Ficha Catalográfica elaborada por Suely Oliveira Moraes – CRB 11/365

P211a Paolino, Bruno Monção.

Análise dos subtipos imunoistoquímicos de câncer de mama em um hospital de referência oncológica no Amazonas / Bruno Monção Paolino. Manaus: UFAM, 2018.

96 p.: il.: 21 cm

Orientadora: Dra. Ione Rodrigues Brum

Dissertação (Mestrado em Cirurgia) - Universidade Federal do Amazonas, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia.

1. Câncer de mama. 2. Imunoistoquímica. 3. Anatomia patológica. I. Brum, Ione Rodrigues (Orient.) II. Universidade Federal do Amazonas. III. Título.

CDU 618.19-006(043.3)

BRUNO MONÇÃO PAOLINO

**ANÁLISE DOS SUBTIPOS IMUNOISTOQUÍMICOS DE CÂNCER DE MAMA EM UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA NO AMAZONAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia – Mestrado Profissional, da Universidade Federal do Amazonas, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia. Linha de Atuação Científico-Tecnológica: Aspectos econômicos, organizacionais, epidemiológicos e de qualidade de vida na atuação cirúrgica.

Aprovado em ____ de _____ de 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª Dra. Ione Rodrigues Brum (Presidente)
Universidade Federal do Amazonas - PPGRACI

Prof. Dr. Jonas Byk (Membro)
Universidade Federal do Amazonas - PPGRACI

Dra. Rossiclei de Souza Pinheiro (Membro Externo)
Universidade Federal do Amazonas – Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Juscimar Carneiro (Suplente Interno)
Universidade Federal do Amazonas – PPGRACI

Prof^ª Dr^a Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto (Suplente Externo)
Universidade Federal do Amazonas, Faculdade de Medicina.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as mulheres que valentemente lutam contra o câncer de mama na FCECON. Em especial ofereço a minha mãe, valente guerreira na luta pelo controle de sua doença.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida.

Agradeço a toda minha família, em especial a minha mãe, valente guerreira contra o câncer de mama.

Agradeço aos professores e colegas de turma do PPGRACI.

Agradeço a todos os preceptores e funcionários da FCECON que me auxiliaram no período de formação como residente em Mastologia naquela instituição.

Agradeço a Dra. Profa. Ione Brum por acreditar neste projeto.

Em especial agradeço a minha esposa Michelle Navarro Ferreira Paolino, minha amante, amiga e companheira das maiores aventuras da minha vida.

E finalmente agradeço aquele que é a alegria da minha vida, meu amado filho Arthur.

Quem tem um “porquê” enfrenta qualquer “como”.
Viktor Frankl

RESUMO

JUSTIFICATIVA: O câncer de mama é a neoplasia mais frequente na população feminina mundial. No Brasil estima-se para 2018, 59.700 casos novos, sendo a principal causa oncológica de óbito feminino no país. A expressão dos receptores hormonais receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) e a superexpressão do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) foram identificadas como importantes fatores preditivos entre as pacientes com câncer de mama, sendo atualmente usados para definição do tratamento e estabelecimento do prognóstico da doença. **OBJETIVOS:** O objetivo geral foi caracterizar a frequência dos subtipos imunoistoquímicos dos cânceres de mama invasivos atendidos na Fundação Centro de controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) que possuem registro no laboratório de patologia daquela instituição, e como objetivos específicos: i) identificar a frequência de positividade de receptores hormonais nos carcinomas *in situ* (CIS); ii) identificar a frequência dos subtipos histopatológicos dos casos da casuística; iii) associar a idade e o sexo dos pacientes da casuística segundo o status histopatológico e imunoistoquímico da lesão; e; iv) sugerir estratégias que facilitem a divulgação e o entendimento do significado dos resultados da imunoistoquímica para pacientes com câncer de mama usando dados da pesquisa. **MÉTODO:** Foi realizado um estudo observacional, transversal, descritivo, retrospectivo de pacientes com diagnóstico de câncer de mama e com laudo imunoistoquímico nos arquivos do laboratório de patologia da FCECON, Manaus, Amazonas, no período de 9 anos. Os dados foram obtidos de fontes secundárias de dados e posteriormente incluídos em banco de dados no EXCEL e transferidos para STATA® Versão 13 onde foram realizados os cálculos estatísticos. **RESULTADOS:** Foram estudados 1604 casos de pacientes com diagnóstico de câncer de mama atendidas na FCECON no período de 2008 até 2016, média 178,2 casos por ano. Destes 1597 (99,6%) foram casos femininos e 7 (0,4%) masculinos. Nos casos femininos a idade variou de 25 a 95 anos (média 52,6 anos). A porcentagem de mulheres abaixo de 40 anos foi de 14,8%, ≥ 40 anos e < 65 anos foi de 68,2% e ≥ 65 anos foi de 17%. O tipo histopatológico mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (CDI) com 89,9 %. Pela classificação imunoistoquímica dos carcinomas invasivos o subtipo mais comum foi o luminal B (LB) com 32,6 % dos casos seguido pelo Triplo Negativo (TN) 24,3%. Foi observada uma diferença entre a frequência dos subtipos imunoistoquímicos entre as faixas etárias ($p < 0,001$), sendo a média de idade do LA a mais alta com 57,2 anos e LH a mais baixa com 49,9 anos seguido pelo TN 51,1 anos ($p < 0,001$). **CONCLUSÃO:** De um modo geral as pacientes são predominantemente do sexo feminino, o CDI e o LB foram respectivamente o tipo histológico e imunoistoquímico mais frequentes dos cânceres invasivos. Houve uma diferença estatisticamente significativa na frequência por idades dos tipos histológicos e imunoistoquímicos nos cânceres invasivos. O CIS mais frequente foi o CDIS e a maioria apresentou receptores hormonais negativos. Nos homens o CDI e o LB foram os tipos histológicos e imunoistoquímicos mais frequentes. Foi sugerido o desenvolvimento de um software em Plataforma Android com estes dados de forma a auxiliar no entendimento dos significados prognósticos e preditivos destes exames assim como ajudar nas políticas de saúde para este setor.

Palavras-chave: Câncer de mama. Imuno-histoquímica. Anatomia patológica.

ABSTRACT

BACKGROUND: Breast cancer is the most frequent neoplasm in female population worldwide. In Brazil, a total of 59,700 new cases is estimated for 2018, being the main oncological cause of female death in the country. The expression of estrogen receptors (ERs) and progesterone receptors (PRs) and overexpression of human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) have been identified as important predictive factors among breast cancer patients, being currently used to define the treatment and establish the prognosis of the disease. **GOALS:** The purpose of the present analysis was to identify the frequency of immunohistochemical subtypes of invasive breast cancers treated at *Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas* (FCECON), which are registered in the pathology laboratory of the institution, and to reach its purpose, specific objectives were set: i) to identify the frequency of hormone-receptor positivity in carcinomas-in-situ (CIS); ii) to identify the frequency of the histopathological subtypes of the case series; iii) to relate the age and gender of patients in the case series according to the histopathological and immunohistochemical status of the lesion; and; iv) suggest strategies that facilitate the dissemination and understanding of the meaning of the results of immunohistochemistry for breast cancer patients using research data. **METHOD:** For this, an observational, descriptive and retrospective study was conducted with breast cancer diagnosed patients and also those with an immunohistochemistry medical report in the files of the FCECON pathology laboratory, in Manaus, Amazonas, during a 9-year period. Data was obtained from secondary data sources and later included in an EXCEL database and transferred to STATA® Version 13 where the statistical calculations were performed. **RESULTS:** It had been studied 1604 cases of patients diagnosed with breast cancer treated at the FCECON from 2008 to 2016, averaging 178.2 cases per year. Of these cases, 1597 (99.6%) were female and 7 (0.4%) were male. In the female cases, the age ranged from 25 to 95 years (average 52.6 years). The percentage of women under 40 years was 14.8%, within 40 years to 65 years was 68.2% and more than 65 years was 17%. The most frequent histopathological type was invasive ductal carcinoma (IDC) with 89.9%. The most common subtype was Luminal B (LB) with 32.6% of cases, followed by Negative Triple (TN) 24.3%. In the frequency of immunohistochemical subtypes a difference was observed between age groups ($p < 0.001$), with the average age of LA being the highest at 57.2 years and LH the lowest at 49.9 years followed by TN 51, 1 year ($p < 0.001$). **CONCLUSION:** In general, the patients are predominantly female, IDC and LB were the most frequent histological and immunohistochemical type. There was a statistically significant difference in the frequency by histological and immunohistochemical types. The most frequent carcinoma-in-situ was DCIS and most had negative hormone receptors. In men, IDC and LB were the most frequent histological and immunohistochemical types. It was suggested the development of an Android Platform software with these data in order to help in understanding prognostics and predictive meanings of these exams as well as to help in health policies for this sector.

Keywords: Breast Cancer. Immunohistochemistry. Pathology Anatomical.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASCO	Sociedade Americana de Oncologia Clínica
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
CDI	Carcinoma ductal invasivo sem outra especificação
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
CLI	Carcinoma Lobular Invasor
CLIS	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
ECM	Exame Clínico das Mamas
FCECON	Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas
HER2	Receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LA	Luminal A
LB	Luminal B
LH	Luminal Híbrido
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RE	Receptores de Estrogênio
RP	Receptores de Progesterona
SUS	Sistema Único de Saúde
TN	Triplo Negativo

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação Histopatológica de Tumores Epiteliais da Mama.....	43
Quadro 2 - Uso do painel imunoistoquímico na classificação molecular do câncer de mama.....	44

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Distribuição por ano de exames das pacientes com câncer de mama atendidas na FCECON (Manaus-AM) no período de 2008 até 2016.....47
- Tabela 2** - Distribuição da idade segundo sexo de pacientes com câncer de mama atendidas na FCECON (Manaus-AM) no período de 2008 até 2016.....47
- Tabela 3** - Distribuição segundo classificação histopatológica e faixa etária de pacientes do sexo feminino com câncer de mama atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016.....48
- Tabela 4** - Distribuição segundo classificação imunohistoquímica e faixa etária de pacientes do sexo feminino com carcinomas invasivos de mama atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016.....48
- Tabela 5** - Média de idades por classificação imunohistoquímica de pacientes do sexo feminino com carcinomas invasivos de mama atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016.....49
- Tabela 6** - Distribuição segundo classificação histopatológica e imunohistoquímica de pacientes do sexo feminino com câncer de mama invasivo atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016.....49
- Tabela 7** - Distribuição segundo classificação histopatológica e faixa etária de pacientes do sexo feminino com carcinomas *in situ* de mama atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016.....50
- Tabela 8** - Distribuição segundo classificação imunohistoquímica e faixa etária de pacientes do sexo feminino com carcinomas *in situ* de mama atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016.....50
- Tabela 9** - Distribuição segundo classificação histopatológica de pacientes com neoplasia de mama do sexo masculino atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016.....51
- Tabela 10** - Distribuição segundo classificação imunohistoquímica de pacientes com câncer de mama do sexo masculino atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016.....51

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	14
1	REVISÃO DE BIBLIOGRAFIA.....	16
1.1	Embriologia.....	16
1.2	Histologia.....	16
1.3	Gravidez, Lactação e Involução.....	17
1.4	Anatomia.....	18
1.4.1	Anatomia da mama.....	18
1.4.2	Complexo aréolo-papilar.....	18
1.4.3	Axila.....	19
1.4.4	Vascularização.....	20
1.4.5	Drenagem linfática.....	20
1.5	Carcinogênese.....	20
1.6	Epidemiologia.....	21
1.7	Fatores de risco.....	22
1.8	Rastreamento de câncer de mama.....	23
1.9	Diagnóstico.....	25
1.9.1	Exame físico das mamas.....	25
1.9.2	Diagnóstico por imagem.....	25
1.9.3	Biópsias percutâneas.....	26
1.9.4	Diagnóstico histopatológico.....	27
1.9.5	Diagnóstico imunohistoquímico.....	30
1.10	Estadiamento.....	31
1.11	Tratamento.....	32
1.11.1	Tratamento cirúrgico.....	32
1.11.2	Tratamento quimioterápico.....	33
1.11.3	Terapia anti HER-2.....	34
1.11.4	Hormonioterapia.....	35
1.11.5	Radioterapia.....	37
1.12	Redução de risco.....	38
1.13	Avanços futuros.....	39

2	JUSTIFICATIVA.....	40
3	OBJETIVOS.....	41
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	42
4.1	Modelo de estudo.....	42
4.2	Universo de estudo.....	42
4.2.1	População de estudo.....	42
4.2.2	Critérios de inclusão.....	42
4.2.3	Critérios de exclusão.....	42
4.2.4	Tamanho da amostra.....	42
4.3	Procedimentos.....	43
4.3.1	Variáveis do estudo.....	43
4.3.2	Obtenção de dados.....	44
4.3.3	Elaboração do banco de dados.....	44
4.4	Análise estatística.....	44
4.4.1	Análise descritiva.....	45
4.4.2	Relação entre variáveis.....	45
5	APROVAÇÃO NO CEP.....	46
6	RESULTADOS.....	47
7	DISCUSSÃO.....	52
	CONCLUSÃO.....	59
	REFERÊNCIAS.....	60
	ANEXOS.....	73
	APÊNDICES.....	88

INTRODUÇÃO

Câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil depois do cancro de pele não melanoma, sendo uma doença pouco comum entre os homens, representando apenas 1% do total de casos. Relativamente raro antes dos 35 anos, a incidência cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos. Estatísticas indicam o aumento do câncer de mama, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. No Brasil, em 2016, dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) apontam-no como a principal causa oncológica de óbito feminino, vitimando 14.206 mulheres e 181 homens. Para 2018-2019, a incidência estimada dessa neoplasia, entre as brasileiras, é de 59.700 casos (INSTITUTO ..., 2018).

Com esse contexto, um dos principais desafios em pacientes com câncer de mama “é a melhor forma de avaliar e prever a repercussão clínica da doença para que o tratamento mais apropriado possa vir a ser utilizado” (BORGES et al, 2013, p. 84). Nesse intuito, em 2015, foi aprovado pelo Ministério da Saúde “Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama”, objetivando o controle da doença no Brasil e o aumento da eficiência na alocação de recursos para garantir maior benefício no impacto das ações de saúde e menores danos, auxiliando na ampliação e na qualificação quanto à detecção precoce desse câncer, contribuindo, também, para diminuição da mortalidade por essa doença (INSTITUTO..., 2015).

Para que isso aconteça, o entendimento de que o câncer de mama não se trata de uma doença homogênea, mas sim de um grupo heterogêneo de manifestações oncológicas em um único órgão com comportamento biológico e necessidades de tratamentos distintos, transformam sua abordagem ainda mais desafiadora (COELHO; LITVIN, COELHO, 2015).

Avaliando desta forma, a classificação imunoistoquímica da expressão dos receptores hormonais de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) e a superexpressão do fator de crescimento humano epidérmico receptor-2 (HER2) foram identificadas como importantes fatores preditivos e prognósticos entre as pacientes com câncer de mama (CINTRA et al, 2012).

Atualmente esses marcadores se tornaram indispensáveis para o tratamento individual de cada paciente, pois são necessários para definição e autorização de determinados tratamentos medicamentosos, além de terem sido incorporados ao estadiamento clínico da doença

(HORTOBAGYI et al, 2017). Da mesma forma, o entendimento de sua frequência e distribuição dentro da população é uma importante ferramenta para informação em saúde pública.

Acompanhando o advento de tecnologias, existe uma grande quantidade de informações associadas a esse tipo de enfermidade, que por muitas vezes são de difícil entendimento para a paciente. O esclarecimento sobre a natureza e os objetivos dos procedimentos diagnósticos, preventivos ou terapêuticos, são direito da paciente; sendo que a falta de informação, ou a informação insuficiente, sobre o câncer e a sua terapêutica constituem um dos principais motivos que levam à não participação da paciente nas tomadas de decisões sobre o seu tratamento (ARANTES; MAMEDE, 2003).

1 REVISÃO DE BIBLIOGRAFIA

1.1 Embriologia

A mama corresponde a uma glândula sudorípara especializada, originando-se do epitélio apócrino. O sistema ductal apresenta origem ectodérmica; e o tecido conjuntivo adiposo (estroma), origem mesodérmica. Embriologicamente, na quinta semana de vida fetal, seu desenvolvimento se inicia ao longo da “linha láctea”, entre axila e região inguinal. Na região torácica, essa faixa se desenvolve para formar a crista mamária enquanto o remanescente regride. Pode haver regressão incompleta em torno de 2% dos casos (RIBAS et al, 2015).

Da sétima à vigésima semana embrionária, o desenvolvimento mamário ocorre independente de ações hormonais. A partir da vigésima primeira semana até o nascimento fetal, os hormônios sexuais placentários entram na circulação fetal, influenciando sua canalização, ramificação, aumento de volume e pigmentação de aréola. Durante a infância, as glândulas são inativas e consistem em pequenos ductos esparsos até o início da puberdade, nas meninas ao redor dos 9 anos de idade. A telarca, aparecimento do botão mamário, ocorre entre os 9 e 11 anos (RIBAS et al, 2015).

Da infância à maturidade, ocorre o desenvolvimento morfológico externo da mama descrito nos Estágios de Tanner, que se completa entre 17 e 20 anos, a saber: Estágio I – elevação pré-adolescente do mamilo; Estágio II (dos 10 aos 12 anos) projeção da mama e mamilo em elevação única; Estágio III (dos 11 aos 13 anos) aumento do volume mamário com contorno uniforme entre a mama e aréola, com aumento do seu diâmetro e pigmentação; Estágio IV (dos 12 aos 14 anos) aumento maior da aréola e mamilo formam a elevação secundária acima do nível da mama; Estágio V (dos 14 aos 17 anos) desenvolvimento final de um contorno suave, sem projeção da aréola e do mamilo (RIBAS; MELO, 2007).

1.2 Histologia

A mama da mulher adulta é composta por três principais tecidos a saber: epitélio glandular, estroma e gordura. A mama consiste de 15 a 20 lobos de tecido glandular túbulo-alveolar que convergem para o mamilo em um arranjo radial. Cada lobo é formado por 20 a 40

lóbulos. O lóbulo mamário é a menor unidade estrutural da glândula, sendo formada pela unidade ducto lobular terminal e por dezenas de ácinos (alvéolos) (BIAZÚS; ZUCATTO, 2011).

As unidades ducto lobulares são compostas por duas camadas: uma com células epiteliais as quais revestem a luz; e a outra, na camada profunda, estão as células mioepiteliais as quais têm por função expulsar a secreção láctea ao se contraírem. É nessa localização que ocorre a grande maioria das neoplasias (BIAZÚS; ZUCATTO, 2011).

Entre os lobos, encontra-se o estroma mamário formado por tecido conjuntivo e adiposo, dando também a sustentação da mama. Em pacientes jovens, o tecido de sustentação e o glandular predominam no decorrer da vida adulta, após a terceira década de vida, ocorrendo a lipossustituição mamária (RIBAS; MELO, 2007).

1.3 Gravidez, lactação e involução

Durante a gravidez, hormônios como estrogênio, progesterona, hormônio do crescimento, prolactina e hormônios placentários contribuem para o aumento de volume e densidade da mama. Clinicamente, no período gestacional, a mama aumenta, as veias superficiais dilatam, e o complexo aréolo mamilar escurece (CUNNINGHAM et al, 2011).

Durante o primeiro trimestre, os elementos do estroma da mama são gradualmente lipossustituídos pelo epitélio glandular proliferativo. No transcorrer do terceiro trimestre, a diferenciação do epitélio resulta no desenvolvimento de células secretoras que são capazes de sintetizar e secretar proteínas do leite (RIBAS et al, 2015).

Após o parto, o estrogênio e a progesterona caem, resultando na lactação. A prolactina, juntamente com hormônio de crescimento e insulina, induz a produção e secreção de leite. A sucção do mamilo também estimulará a hipófise anterior a secretar ocitocina, responsável pela ejeção do leite. A involução das mamas ocorre após o término do período de lactação e os elementos do epitélio glandular, ductal e do estroma atrofiam, resultando em diminuição no tamanho das mamas (CUNNINGHAM et al, 2011).

1.4 Anatomia

1.4.1 Anatomia da mama

A mama está localizada entre a segunda e a sexta costelas, tendo como limite medial a borda esternal e o limite lateral: a linha axilar anterior. Possui em média 10 a 12cm de diâmetro e estende-se até a região axilar, formando a chamada cauda de Spencer. A mama encontra-se envolta por uma fáscia superficial formada por um folheto anterior e outro posterior, recebendo suporte dos ligamentos de Cooper. Está também conectada por extensões fibrosas à fáscia peitoral e à derme, onde delimitam espaços no tecido adiposo, os quais são chamados de fossas adiposas de Duret (URBAN et al, 2011).

O folheto posterior da fáscia superficial encontra-se adjacente à fáscia do músculo grande peitoral e serrátil anterior, separados apenas por um espaço preenchido por tecido conjuntivo frouxo, chamado de espaço retromamário de Chassaignac, que constituiu um importante plano de dissecação entre a mama e o músculo grande peitoral (BIAZÚS; ZUCATTO, 2011).

Cerca de dois terços da mama recobre o músculo peitoral maior e o terço restante faz contato com o músculo serrátil anterior e com a porção inferior com o músculo oblíquo inferior. Abaixo do músculo grande peitoral, encontra-se o músculo pequeno peitoral revestido pela fáscia clavipeitoral, que continua com a fáscia axilar (URBAN et al, 2011).

1.4.2 Complexo aréolo-papilar

A aréola é a porção central da mama e apresenta tamanho que varia de 30mm a 50mm de diâmetro. É desprovida de pelos com localização, em geral, em nível do quarto espaço intercostal. A coloração é rósea, podendo apresentar pigmentação mais escura após estímulo hormonal gravídico. Nessa região, localizam-se, também, os tubérculos de Morgani. Esses tubérculos são glândulas sebáceas modificadas, que durante a gestação dão origem aos tubérculos de Montgomery, os quais mantêm a lubrificação do tecido areolar. A aréola se encontra sobre uma camada fina de músculo liso, com fibras circulares, músculo de Sappey e com fibras radiais, o músculo de Meyerholtz (RIBAS; MELO, 2007).

O mamilo possui forma cilíndrica e está situado na porção central da aréola, sobre o quarto espaço intercostal, em mama não pendular. É através dele que saem os ductos lactíferos. Apresenta inúmeras terminações nervosas sensoriais, incluindo os corpos de Ruffini e os corpúsculos de Krause. Suas fibras musculares são responsáveis pela ejeção da secreção contida nos seios lactíferos e pela “ereção” da papila chamado de Telotismo (BIAZÚS; ZUCATTO, 2011).

1.4.3 Axila

É uma estrutura formada anteriormente pela fáscia clavideltopeitoral e pelos músculos grande e pequeno peitorais. Profundamente pela fossa subescapular, coberta pelo músculo subescapular. Medialmente pelo gradeado costal, por onde corre o nervo de Bell em direção caudal e o músculo serrátil anterior. Lateralmente pelo rebordo do grande dorsal e feixe toracodorsal e cranialmente limitado pela veia axilar. O ápice axilar é definido pelo ligamento costoclavicular (ligamento de Halsted), local onde a veia axilar penetra a cavidade torácica e torna-se a veia subclávia (BIAZÚS; ZUCATTO, 2011).

Contém grandes vasos que irrigam o membro superior e seus nervos. A artéria axilar aparece como uma continuação da artéria subclávia e origina as artérias toracoacromial e torácica lateral. A veia axilar é continuação da veia basílica e recebem tributárias que correspondem a ramos da artéria axilar (BAUAB, 2009).

Três nervos se destacam na axila: torácico longo, tóraco dorsal e o intercostobraquial. O primeiro, nervo torácico longo ou nervo de Bell, origina-se na face ventral de C5, C6 e C7, sendo responsável pela inervação do serrátil anterior. O músculo serrátil anterior é responsável pela fixação da escápula à parede torácica durante a adução do ombro e a extensão do braço. A lesão desse nervo resulta na paralisia do músculo serrátil anterior e no surgimento da chamada “escápula alada”. O segundo, nervo tóraco dorsal origina-se nos ramos C6, C7 e C8. A lesão deste nervo não acarreta nenhum déficit funcional, porém sua preservação, em conjunto com seu feixe vasculonervoso, é imprescindível, principalmente para o uso do retalho miocutâneo com o músculo grande dorsal. O terceiro, nervo intercostobraquial ou nervo cutâneo do braço, origina-se do segundo e terceiro nervos intercostais. Sua lesão origina, principalmente, parestesia na face medial do braço ou dor crônica (BIAZÚS; ZUCATTO 2011).

1.4.4 Vascularização

A circulação arterial da mama ocorre basicamente por 3 vias: a) artéria torácica interna é ramo da subclávia, com a função de irrigar a região medial e central da mama, compreendendo cerca de 60% do suprimento sanguíneo; b) artéria torácica lateral é ramo da artéria axilar com a função de suprir os músculos peitorais, linfonodos axilares e irrigar a região lateral da mama, em especial o quadrante supero externo, correspondendo a aproximadamente 30% do suprimento sanguíneo; c) ramos anteriores e laterais das artérias intercostais posteriores com a função de irrigar o suprimento sanguíneo da região ínfero-lateral da mama. A irrigação da região areolar se dá pelo plexo areolar subdérmico, formado pelos ramos terminais das artérias citadas anteriormente. A drenagem venosa é feita pelas veias correspondentes ao suprimento arterial. As veias superficiais da mama formam extensas anastomoses, chamadas Plexo Venoso de Haller, que podem ser vistas através da pele (URBAN et al, 2011).

1.4.5 Drenagem linfática

A principal rota de drenagem mamária flui para linfonodos axilares, cerca de 97%. Os demais 3% são drenados pela cadeia mamária interna. Os linfonodos axilares segundo Berg podem ser classificados em 3 grupos (níveis). Os linfonodos de nível 1 estão localizados lateral e inferiormente à borda lateral do músculo pequeno peitoral, correspondendo a 65% dos linfonodos axilares. Os de nível 2, localizam-se posteriormente ao músculo pequeno peitoral, corresponde a 25% dos linfonodos axilares. Enquanto os de nível 3 estão localizados na região supero-medial em relação à borda medial do músculo pequeno peitoral, correspondem a 10% dos linfonodos axilares. Linfonodos de Rotter consistem em 1 a 4 linfonodos situados entre os músculos grande e pequeno peitoral (BAUAB, 2009).

1.5 Carcinogênese

O câncer de mama é uma doença crônica, degenerativa e de bases genéticas, causado por uma série de eventos estruturais (genéticos) e químicos (epigenéticos) que conduzem o processo

de transformação de uma célula normal na direção da malignidade. Quando a mutação é herdada e pode ser transmitida para os filhos, aumentando o significativamente seu risco, a doença é então chamada de hereditária ou familiar (ROCHA, 2013).

O processo de carcinogênese pode ser dividido em três etapas: Iniciação, caracterizada por mutações em uma célula tronco mamária provocada por agentes químicos, físicos, biológicos ou herdados, geralmente irreparáveis e permanentes, afetando a proliferação celular e a morte celular programada. Promoção, nessa fase ocorre a expansão de células alteradas devido a estímulos de fatores de crescimento secretados pela própria célula mutada. Progressão, quando a transformação atinge seu ápice, onde células mutantes imortais são capazes de se proliferar indefinidamente, destruir a lâmina própria e invadir tecidos linfáticos e ganhar a corrente sanguínea (ROCHA, 2013).

O sistema imunológico tenta evitar essa proliferação destruindo parte destas células alteradas em um processo chamado de imunoeedição. Talvez por essa razão, o câncer de mama no momento do diagnóstico, possa ser composto por populações heterogêneas de células tumorais com comportamentos biológicos distintos e não raramente, com diferentes respostas aos tratamentos sistêmicos (JIANG; SHAPIRO, 2018).

1.6 Epidemiologia

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres e uma das principais causas relacionadas à morte por câncer no sexo feminino no mundo, impactando aproximadamente 1,5 milhões de mulheres a cada ano. Em 2015, estima-se que 570.000 mulheres morreram por câncer de mama, isso representa cerca de 15% de todas as mortes relacionadas por câncer entre as mulheres (WORLD..., 2017).

Apesar de as taxas de incidência apresentarem aumento na maioria das regiões do mundo, existe grande disparidade entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. As taxas de incidência mais elevadas permanecem nas regiões mais desenvolvidas como Estados Unidos da América (101/100.000) e Europa Ocidental (89.7/100.000) e menores em países da África Oriental (19.3/100.000) e Ásia Oriental (27/100.000) (DUBEY; GUPTA; JAIN, 2015).

No Brasil, a incidência estimada dessa neoplasia para 2018-2019, reitera-se, é de 59.700 casos, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100.000 mulheres. Em 2016 foi a principal

causa oncológica de óbito feminino, vitimando 14.206 mulheres e 181 homens (INSTITUTO..., 2018).

Por assim dizer, afirma-se que os casos dessa neoplasia se encontram entre os mais comuns, embora ainda não supere os de pele não melanoma, sendo mais diagnosticado em mulheres (99% dos casos). No entanto, não é uma doença exclusiva feminina. Dos casos diagnosticados 1% do total foi em homens, podendo ser apontado como um tipo raro para esse sexo (SEVERSON; ZWART, 2017).

Em dados mais distributivos, os diagnósticos apresentam-se de forma heterogênea entre as regiões brasileiras, sendo maior nas regiões Sul (73,07/100.000), Sudeste (69,50/100.00) e Centro Oeste (51,96/100.000) e menores nas regiões Nordeste (40,36/100.000) e Norte (19,21/100.000). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente atrás do câncer de colo uterino (INSTITUTO..., 2018).

Especificamente no estado do Amazonas, os dados espelham os do país, são estimados para o ano de 2018, 420 novos casos sendo destes 370 na cidade de Manaus, representando 33,62% de todos os casos de câncer femininos desta cidade, atrás apenas, também, do câncer de colo uterino com 58,37% (INSTITUTO..., 2018)

1.7 Fatores de risco

Os fatores de risco para câncer de mama são bem conhecidos e divididos em dois grupos: não alteráveis e alteráveis. Dentre os fatores que não podem ser alterados estão: o sexo feminino – que é o principal fator de risco –, envelhecimento, mutações genéticas (relacionados a uma média de 5 a 10% dos cânceres de mama), história familiar e pessoal de câncer de mama, raça e cor (mulheres brancas possuem maior risco), tecido mamário denso, carcinoma lobular in situ, menarca precoce (antes dos 12 anos), menopausa tardia (após 55 anos) e radiação das mamas (KRISTINE; ARMANDO, 2008).

Os fatores que podem ser modificados incluem ter o primeiro filho antes dos 30 anos, uso de contraceptivos hormonais por tempo prolongado, uso de terapia hormonal após a menopausa, consumo de bebidas alcólicas, sedentarismo, sobrepeso e obesidade (ISABELLE; AMADOU; CHAJES, 2017; MORCH et al, 2017).

1.8 Rastreamento de câncer de mama

Em 2015, foram aprovadas pelo Ministério da Saúde (MS) as “Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama”, cujo objetivo está no controle de câncer de mama no Brasil. As diretrizes têm por meta ampliar e qualificar a detecção precoce do câncer de mama, contribuindo para diminuição da mortalidade por essa doença. Uma das principais ações do MS para o alcance dessa meta é priorizar o aumentando da eficiência na alocação de recursos e assim garantir maior benefício no impacto das ações de saúde com menores danos à paciente (INSTITUTO..., 2015).

A qualificação na detecção do cancro mamário aponta para ações específicas recomendadas pelo MS e por associações médicas nacionais e órgãos internacionais. Segundo o Ministério da Saúde o rastreamento do câncer de mama deve ser iniciado aos 40 anos com exame clínico das mamas (ECM) e, caso alterado, solicitar mamografia. Entre 50 e 69 anos é recomendado o ECM anual e mamografia a cada dois anos. Mulheres de 35 anos ou mais com risco elevado devem iniciar aos 35 anos ECM e mamografias anuais. A categorização mulheres de alto risco é dada pelo Ministério da Saúde àquelas: a) com histórico familiar, de pelo menos, um parente de primeiro grau com diagnóstico de câncer de mama antes dos 50 anos de idade ou câncer de mama bilateral ou câncer de ovário em qualquer faixa etária; b) mulheres com história familiar de câncer de mama masculino; c) mulheres com diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipias ou neoplasia lobular in situ; d) mulheres com história pessoal de câncer de mama (INSTITUTO..., 2015).

Já as recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, para o rastreamento do câncer de mama, são o rastreamento mamográfico anual e o complementar com ultrassonografia. Aquele, o rastreamento anual, é recomendado a mulheres entre 40 e 74 anos – acima dessa faixa (<75) para aquelas com expectativa de vida maior que 7 anos. Este, o rastreamento complementar, deve ser considerado para as mulheres com mamas densas para as quais a ressonância magnética é recomendada quando categorizadas no grupo com alto risco segundo o MS. A tomossíntese é uma forma de mamografia a que pode ser considerada para o rastreamento do câncer de mama, quando disponível (URBAN et al, 2017).

Diretrizes internacionais do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2018 sugerem que nas pacientes de alto risco para câncer de mama, o modelo de rastreamento seja

modificado de acordo com a estimativa de risco individual de cada paciente. Os mesmos devem ser calculados a partir de programas que levam em consideração a história familiar e médica da mulher, considerando estratégias de rastreamento assim como condutas de redução de risco. Os programas mais utilizados são: Gail® que aborda principalmente os antecedentes pessoais e Tyrer-Cuzick® que faz uma abordagem mais completa, incluindo antecedentes familiares e pessoais (NATIONAL..., 2018b).

Segundo a NCCN, mulheres de alto risco são divididas em 4 grupos, a saber:

- Grupo 1 - mulheres com mais de 35 anos com risco calculado de Gail® $\geq 1,7\%$ as quais devem: ser avaliadas em consultas com especialista com intervalo de 6-12 meses; ser estimuladas ao autoconhecimento mamário; iniciar mamografia a partir dos 35 anos ou quando descoberto o Gail® aumentado; considerar tomossíntese e estratégias de redução de risco.
- Grupo 2 - mulheres com risco calculado $\geq 20\%$ no Tyrer-Cuzick® ou em outro programa que leve em consideração história familiar devem: ser avaliadas em consultas com especialista com intervalo de 6-12 meses; ser estimuladas ao autoconhecimento mamário; iniciar mamografia anual (considerando a possibilidade de tomossíntese) 10 anos antes da parente mais jovem, mas não antes dos 30 anos e RNM anual 10 anos antes da idade da parente mais nova, mas não antes dos 25 anos e considerar estratégias de redução de risco e aconselhamento com testes genéticos.
- Grupo 3 - mulheres com biópsias de mama com lesões proliferativas devem: ser avaliadas em consultas com especialista com intervalo de 6-12 meses; serem estimuladas ao autoconhecimento mamário; iniciar mamografia anual a partir do diagnóstico considerando a possibilidade de tomossíntese e RNM anual e considerar estratégias de redução de risco.
- Grupo 4 – mulheres com irradiação torácica entre as idades de 10 e 30 anos, devem: começar a mamografia 10 anos após o tratamento, mas não antes dos 30 anos e RNM 10 anos após o tratamento, mas não antes dos 25 anos; realizar consultas com especialista em intervalo médio de 6-12 meses 10 anos após o tratamento; ser estimuladas ao auto conhecimento mamário (NATIONAL..., 2018b).

1.9 Diagnóstico

1.9.1 Exame físico das mamas

Ao final da década de 1990, ensaios clínicos mostraram que o autoexame das mamas não reduzia a mortalidade pelo câncer de mama. A partir de então, diversos países passaram a adotar a estratégia de “breast awareness”: que significa estar alerta para a saúde das mamas. A orientação é que a mulher realize a autopalpação/observação das mamas sempre que se sentir confortável para tal (seja no banho, no momento da troca de roupa ou em outra situação do cotidiano), sem nenhuma recomendação de técnica específica, valorizando-se a descoberta casual de pequenas alterações mamárias. Essa estratégia mostrou ser mais efetiva do que o autoexame das mamas (THORNTON; PILLARISSETTI, 2008).

Diferentemente, o Exame Clínico das Mamas (ECM) realizado por profissional habilitado seguindo recomendações técnicas faz parte das estratégias de rastreamento e diagnóstico de câncer de mama (INSTITUTO..., 2015).

1.9.2 Diagnóstico por imagem

Entre os exames de imagem de mama, o que se destaca como melhor método para diagnóstico precoce de câncer de mama é a mamografia, mostrando redução da mortalidade em estudos de rastreamento. Possui limitações como as mamas densas. Os achados mais importantes são nódulos, calcificações, distorção arquitetural e assimetrias (GÖTZSCHE; JØRGENSEN, 2013).

A ultrassonografia é atualmente o segundo método mais utilizado na detecção das doenças mamárias depois da mamografia. Teve seu benefício validado no uso complementar à mamografia para o rastreamento de mamas densas. Também é muito utilizado como método para orientar biópsias percutâneas. Possui ótima capacidade de avaliar nódulos, cistos, linfonodos axilares e intramamários. Tem utilização limitada na avaliação das microcalcificações (BERG et al, 2012).

Ressonância Nuclear Magnética (RNM) é um exame já incorporado na prática clínica diária e que tem real benefício em diversas indicações como no rastreamento de pacientes com

aumento de risco hereditário de câncer de mama por mutações gênicas e diagnóstico de câncer de mama oculto de mama. Entretanto, não existem dados que deem suporte ao seu uso em rastreamento de pacientes com risco populacional usual (URBAN et al, 2017).

Tomossíntese, método que vem sendo incorporado à prática clínica recentemente, sendo seu uso recomendado quando disponível em associação com a mamografia (URBAN et al, 2017).

Todos os exames listados acima possuem um léxico para laudos padronizados nomeado como Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), esse sistema padroniza os laudos e os classifica segundo a probabilidade de vir a ser câncer de mama e sugerindo condutas (AMERICAN..., 2017). A seguir descrevemos a classificação de categorias estabelecidos por essa mesma associação:

- categoria 0: requer avaliação de imagem adicional;
- categoria 1: achados benignos, sugere-se prosseguir rastreamento de rotina, essencialmente não ha possibilidade de malignidade;
- categoria 2: achados benignos, sugere-se prosseguir rastreamento de rotina, essencialmente não ha possibilidade de malignidade;
- categoria 3: achados provavelmente benignos, seguimento em 6 meses com repetição do exame, probabilidade de malignidade entre 0 e 2%.
- categoria 4: achados suspeitos, é recomendado achado tecidual, sua suspeição pode variar de 2 a 95 %, sendo os achados Categoria 4A (Baixa Suspeição) entre 2 e 10%, Categoria 4B (moderada suspeita de malignidade) entre 10 e 50% , Categoria 4C (alta suspeita de malignidade) entre 50 a 95% de probabilidade de malignidade;
- categoria 5: achado altamente sugestivo de malignidade, é recomendado achado tecidual, probabilidade maior que 95% de malignidade.
- categoria 6: malignidade comprovada por biópsia, recomendado tratamento cirúrgico apropriado.

1.9.3 Biópsias percutâneas

Biópsias são métodos bem estabelecidos e largamente utilizados para exclusão de malignidade. Podem ser realizados guiados por ultrassonografia, por estereotaxia ou por ressonância magnética, tanto para lesões palpáveis como para lesões impalpáveis (MOSCHETTA

et al, 2014; NAKANO et al, 2015). Para a coleta percutânea, podem ser utilizados três métodos: punção por agulha fina, punção por agulha grossa e mamotomia.

O primeiro, a punção aspirativa por agulha fina, fornece material celular para estudos citopatológicos. Em centros com citopatologista experientes, pode ter resultados próximos a biópsias de fragmento. Possui a vantagem de ser mais rápida e a desvantagens de altas taxas de material insuficiente e de resultado falso negativo (MOSCHETTA et al, 2014; NAKANO et al, 2015).

A Biópsia percutânea por agulha grossa, o segundo método, fornece material para estudos histopatológicos, possibilitando diferenciar carcinoma in situ de lesões invasivas. Raramente fornece material insuficiente. Possui a limitação de subestimar algumas lesões como carcinoma in situ de baixo grau, lesões papilíferas e cicatriz radial (MOSCHETTA et al, 2014).

A mamotomia fornece fragmentos de materiais para histopatológicos mais robustos que a core biópsia, minimizando assim os subdiagnósticos. Essa terceira forma de coleta é o método ideal para estudo de microcalcificações e lesões iniciais de pequeno tamanho (NAKANO et al, 2015).

1.9.4 Diagnóstico histopatológico

O câncer de mama é dividido em carcinoma in situ e neoplasia invasiva. Os carcinomas in situ são definidos pela proliferação de células epiteliais malignas restritas ao ducto da mama, sem ultrapassar a membrana basal. O termo carcinoma in situ por muito tempo foi usado para descrever lesões que se assemelhavam anatomicamente aos carcinomas invasores quando vistas ao microscópio. No passado, acreditava-se que in situ tinham um potencial de se tornar uma doença invasiva, entretanto o conhecimento atual desta doença mostra que nem todos tem esta capacidade. Os dois tipos mais frequentes são: carcinoma ductal in situ (CDIS) considerado um verdadeiro, mas não obrigatório, percurso da doença invasiva, sendo seu tratamento similar ao câncer invasivo inicial; e o carcinoma lobular in situ (CLIS) considerado um marcador de risco para doença invasiva. Ambos são raros antes dos 40 anos, tendo sua incidência aumentada com a idade, atingindo o pico com 70 a 79 anos no CDIS e 50 a 59 anos CLIS (WARD et al, 2015).

Os carcinomas invasivos são aqueles cujas células tumorais invadem os tecidos adjacentes, ultrapassando a membrana basal dos ductos, havendo possibilidade de metástases a

distância. Estão organizados em nove tipos especiais associados as suas variantes e 11 tipos muito raros de tumores mamários, além do carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (CDI). Entre os subtipos especiais estão carcinomas invasivos lobular (CLI), tubular e cribiforme, carcinomas com características medulares, carcinoma metaplásico, carcinoma com diferenciação apócrina, tumores tipo glândula salivar/anexos cutâneos, carcinoma adenoide cístico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma polimorfo, carcinomas mucinosos e com diferenciação em células em anel de sinete, carcinomas com elementos neuroendócrinos, carcinoma papilar invasivo e os tipos excepcionalmente raros e suas variantes (GOBBI, 2012).

O CDI representa entre 40 e 75% dos tipos histológicos, tem origem no sistema ducal “glandular- excretor” epitelial da mama. Os demais tipos especiais são considerados variantes do tipo ductal. Quando a área de invasão é pequena, menor que 2mm, chama-se microinvasão, sendo o prognóstico o mesmo do carcinoma in situ (BACCHI, 2013).

Os tipos histológicos especiais são menos frequentes, geralmente são considerados variantes do carcinoma de origem ductal. Para que uma lesão seja considerada tipo especial de carcinoma, são necessários critérios diagnósticos rígidos para que haja reprodutibilidade e estes critérios devem corresponder a uma proporção substancial do tumor, usualmente 80%, ou em alguns casos a totalidade do mesmo. Estes tumores, detalhados abaixo, com poucas exceções, costumam estar associados a prognósticos mais favoráveis que o CDI: carcinomas lobulares, tubulares e mucinosos (BOFF; SAUER, 2015).

O primeiro, carcinoma lobular invasivo (CLI), normalmente associado ao carcinoma lobular in situ, representa 5-15% dos carcinomas mamários e se caracteriza pelas suas células tumorais não coesivas entre si, dispostas individualmente e infiltrando o estroma, padrão de “fila indiana”. Cursa com multicentricidade, bilateralidade e receptores hormonais positivos para estrogênio (RE) e progesterona (RP) e negatividade para HER2 (negatividade para superexpressão do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano). Usualmente apresenta melhor prognóstico que o carcinoma invasivo de tipo não especial (CDI), com exceção ao subtipo pleomórfico que tem comportamento agressivo. Acomete mulheres com mais idade que o CDI, sendo mais comum na faixa etária em torno de 65 anos (ARPINO et al, 2004).

O segundo, carcinoma tubular invasivo perfaz 1% dos cânceres da mama. Costuma apresentar bom prognóstico, seus achados morfológicos incluem presença de estruturas tubulares neoplásicas com lúmen bem nítido e revestido por uma única camada de células. Nas

mamografias é identificável como um nódulo espiculado devido ao seu estroma altamente celular. Costuma acometer mulheres em um grupo etário mais velho (FRITZ et al, 2014).

O terceiro, carcinoma mucinoso ou colóide se caracteriza pela grande produção de mucina intra e/ou extracelular. É responsável por 1 a 6% dos tumores invasivos da mama, costuma acometer mulheres com maior idade e possuem bom prognóstico. Apresenta-se como nódulo circunscrito a mamografia (FU et al, 2016).

Os tumores de origem não epitelial da mama representam menos que 1% do total. Normalmente a apresentação, características demográficas e clínicas desses tumores são similares ao dos carcinomas, entretanto se diferenciam quanto ao prognóstico e tratamento (BACCHI, 2013).

Um desses tumores não epiteliais é o Tumor Phyllodes ou Filoide. São tumores de padrão foliáceo, correspondendo a projeções papilares típicas. Sua incidência corresponde a 0,3 a 1% dos tumores primários da mama. Possui uma natureza bifásica com componente epitelial e componente estromal anômalo e heterogêneo, sendo divididos em benigno, borderline ou maligno dependendo da sua celularidade, idade estromal e número de mitoses por campo. A variante mais agressiva (tumor phyllodes maligno) exibem características histológicas semelhantes a lesões sarcomatosas, podendo apresentar metástases a distância em quase todos os órgãos internos, mais comumente em pulmões e ossos (SILVA et al, 2013).

Por sua vez os sarcomas de mama são raros, representando menos de 1% dos tumores malignos do órgão. Os tipos mais frequentes são o angiossarcoma, fibrossarcoma e sarcoma pleomórfico. Apresentam-se como uma massa na mama indolor de crescimento rápido sendo seus principais fatores prognósticos o tamanho e grau tumoral. A faixa etária de pico de incidência é de 50 anos. Seu tratamento é cirúrgico e consiste em excisão do tumor com margens amplas maiores que 1 cm, não havendo indicação de terapia adjuvante (AL-BENNA et al, 2010; BEZERRA et al, 2016).

Com menor ocorrência, estão o linfoma primário e tumores metastáticos. Os linfomas primários de mama, são extremamente raros, com uma incidência de menos que 0,5% de todos os tumores malignos da mama e aproximadamente 1 a 2% de linfomas extranodais. Geralmente são do tipo não Hodgkin. A maioria são linfomas de células B, sendo o tipo histológico mais comum a forma difusa. Por outro lado, o linfoma secundário de mama não é incomum. O tratamento

varia de acordo com o subtipo e estágio do linfoma e a cirurgia mamária, geralmente não é recomendada (VURAL et al, 2012).

Tumores metastáticos para a mama são também extremamente raros, correspondendo a menos de 1% dos cânceres da mama. Dentro deste grupo se destacam os melanomas, tumores neuroendócrinos e de células renais (BACCHI, 2013).

1.9.5 Diagnóstico imunohistoquímico

Um dos principais desafios em pacientes com câncer de mama é a melhor forma de avaliar e prever a repercussão clínica da doença para que o tratamento mais apropriado possa vir a ser utilizado (BORGES et al, 2013).

A expressão dos receptores hormonais receptores de estrogênio (RE) e de receptores de progesterona (RP), bem como a superexpressão do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), ambas foram identificadas como importantes fatores preditivos entre as pacientes com câncer de mama invasivo. Atualmente esses marcadores são comumente usados para definição do tratamento e estabelecimento do prognóstico da doença, associados a variáveis clínicas e patológicas, tais como o envolvimento linfonodal, tamanho do tumor, tipo histológico, grau do tumor e margens cirúrgicas (CINTRA et al, 2012).

Aproximadamente dois terços dos tumores da mama expressam ativação para RE e RP no núcleo tumoral e, portanto, são candidatos à terapia antiestrogênica. Outros 20% apresentam amplificação para HER2 e podem se beneficiar de terapia alvo dirigida, com a droga trastuzumab, um anticorpo monoclonal que pode ser usado isolado ou associado a quimioterapia, reduzindo o risco de recaída em 50%, quando usado em indicação de adjuvância (CINTRA et al, 2012).

Os tumores positivos para os marcadores hormonais (RE/RP) geralmente apresentam menor tamanho, menor grau histológico e nuclear, uma melhor resposta à terapia hormonal e um melhor prognóstico quando comparados aos tumores negativos para esses receptores. Diversos estudos têm suportado a importância da superexpressão de HER-2 como um fator independente para o desfecho clínico pela possibilidade de uso do anticorpo monoclonal trastuzumab no bloqueio da expressão de HER-2 (BORGES et al, 2013). O estudo dos receptores hormonais (RE

e RP) e da superexpressão do gene HER-2 pode ser realizado através da técnica de imunohistoquímica (SARTURI; CUNHA JÚNIOR; MORAIS, 2012).

A definição segundo o perfil imunohistoquímico se dá baseada na avaliação dos RE e RP, superexpressão de HER2 e índice de proliferação celular Ki67 (anticorpo monoclonal que detecta um antígeno nuclear, expressando células que entram no ciclo celular e medindo a fração de crescimento celular). De acordo com os diferentes fenótipos obtidos, são definidos cinco subtipos: a) luminal A (LA) (RE+ e /ou RP+ HER-2 – e KI67 < 14%); b) luminal B (LB) (RE+ e /ou RP+ HER-2 – e KI67 > 14%); c) Triplo Positivo (TP) (RE+ e /ou RP+ HER-2 +); d) Triplo Negativo (TN) (RE-, RP- e HER2-); e) e HER2 superexpresso (HER2 +) (RE-, RP-, HER2+). HER 2 superexpresso incluem todos os casos com score 3+ na imunohistoquímica e casos com score 2+, mas mostrando amplificação no método de FISH de acordo com o Guidline da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e o Colégio Americano de Patologia (CARVALHO et al, 2014; WOLFF et al, 2007).

Os tumores luminais têm sido associados a prognósticos mais favoráveis; enquanto o subtipo triplo negativo e a superexpressão de HER2, a prognósticos mais reservados (CINTRA et al, 2012).

Nos carcinomas in situ, foi observado uma diminuição da recorrência local global, diminuição de recidiva na forma de carcinoma invasor e ocorrência de novo tumor na mama contralateral em pacientes que realizaram terapia antiestrogênica com Tamoxifeno nos casos de RE e/ou RP positivos. O valor do marcador HER-2 ainda não está estabelecido nos casos de CIS (ALLRED et al, 2012).

1.10 Estadiamento

Recentemente atualizado pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) em 2017, entrando em vigor em 2018, o novo estadiamento do câncer de mama possui três formas de apresentação. A primeira é o Estadiamento Anatômico, baseado somente nas categorias de Tumor, Nódulos e Metástases, sendo sugerido seu uso em localidades onde a análise de biomarcadores não estiverem disponíveis. O Estadiamento Clínico Prognóstico é o sugerido para todas as pacientes. Está baseado na história clínica, exame físico, estudo de imagens e biópsias relevantes, o mesmo é determinado pelo estadiamento de Tumor, Nódulo e Metástases, Grau

Tumoral, RE, RP e HER2 estatus. O Estadiamento Patológico é utilizado em pacientes que se submeteram ao tratamento cirúrgico inicialmente, antes de qualquer outro tratamento sistêmico ou radiação, e está baseado em informações clínicas, biomarcadores, achados cirúrgicos e do tecido ressecado (HORTOBAGYI et al, 2017). As tabelas com os mesmos podem ser observadas no Anexo A.

1.11 Tratamento

1.11.1 Tratamento cirúrgico

A mastectomia radical foi descrita em 1894 por William Halstead. O procedimento consistia na retirada da glândula mamária com a pele, dos músculos peitorais e dos linfonodos axilares. O conceito baseava-se na disseminação centrípeta do câncer pelos vasos linfáticos e na época acreditava-se que quanto maior a cirurgia melhor seria a evolução do paciente. Em 1981, já com os avanços da quimioterapia e radioterapia, foi descrito a eficácia da cirurgia conservadora do câncer de mama por Umberto Veronese, havendo uma mudança de paradigma, do maior tratamento para o mínimo necessário (LITIÈRE et al, 2012).

As cirurgias radicais da mama incluem quatro tipos de excisões: i) mastectomia radical clássica à Halstead, reservada basicamente a casos de tumores avançados, produz importante deformidade estética, hoje em desuso, posto que consiste na retirada da mama com linfonodos axilares associado aos músculos grande e pequeno peitorais; ii) mastectomia radical modificada a Patey-Dyson, realizada com incisão transversal à Stewart com a preservação do músculo grande peitoral; iii) mastectomia radical modificada a Madden-Auchinclos com a preservação de ambos os músculos peitorais; iv) mastectomias preservadoras ou conservadoras de pele visam poupar o máximo de tecido saudável para proporcionar melhores resultados estéticos nas reconstruções mamárias (KRISTINE; ARMANDO, 2008).

As cirurgias conservadoras de mama consistem em: tumorectomia, por meio da qual realiza-se a ressecção total do tumor sem preocupação com margem de segurança; setorectomia, engloba a ressecção do tumor, com margem de segurança; quadrantectomia, engloba a ressecção do tumor com ampla margem de segurança, da pele suprajacente e da aponeurose do músculo grande peitoral subjacente (MENKE et al, 2007).

A presença de margem cirúrgica comprometida aumenta a recorrência local de doença, todavia não existe consenso entre qual deve ser a distância ideal entre o câncer e a borda da ressecção. Segundo metanálises recentes, as taxas de recorrências de tumores invasivos não dependem da distância do tumor em relação à borda da ressecção. Sendo assim o mais aceito na atualidade é a ausência de células tumorais na borda da ressecção (HOUSSAMI et al, 2014).

Da mesma forma que na mama, o tratamento dos linfonodos axilares tradicionalmente foi baseado no paradigma Halstediano, retirada de toda a mama e axila com a máxima radicalidade. Seu tratamento consistia no esvaziamento da cadeia linfonodal axilar completa nos três níveis descritos por Berg et al (2012). Novamente coube a Veronese demonstrar a igual eficácia, acurácia e menor morbidade do tratamento conservador da axila, através da pesquisa da existência de doença no primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática da mama. Caso estivesse livre de doença, a dissecação axilar seria omitida; caso positivo, seguia-se o tratamento radical. A esta técnica deu-se o nome de Biópsia de Linfonodo Sentinela, sendo hoje o tratamento padrão dos tumores iniciais, com ausência de comprometimento axilar comprovado histopatologicamente (LYMAN et al, 2014).

Estudos mais atuais defendem em casos selecionados a possibilidade de não esvaziamento axilar em situações de linfonodos axilares positivos ou a realização de radioterapia axilar em detrimento da linfadenectomia axilar (DONKER et al, 2014; LYMAN et al, 2014).

Na vanguarda das pesquisas atuais estão estudos que comprovam a segurança das cirurgias conservadoras de mama e axila em cânceres que inicialmente foram diagnosticados como sendo avançados e após a realização de quimioterapia neoadjuvante (aquela realizada antes da cirurgia), obtiveram a redução tumoral ou o seu desaparecimento (GALIMBERTI et al, 2016; SUN et al, 2017).

1.11.2 Tratamento quimioterápico

O tratamento quimioterápico do câncer de mama pode ser dividido em três modalidades: neoadjuvante, adjuvante e paliativo. A terapia adjuvante refere-se à administração da quimioterapia sistêmica que sucede o tratamento cirúrgico, tratando doença micrometastática com intuito de prevenir e/ou retardar a recidiva da doença. O termo terapia neoadjuvante refere-se ao tratamento sistêmico que antecede a cirurgia e visa à redução do tumor, das metástases

nodais e das micrometástases, aumentando a chance de operabilidade ou de cirurgias menos radicais. A quimioterapia paliativa é instituída quando há a comprovação de presença de metástases a distância, com objetivo de aumentar a sobrevida e/ou melhorar a qualidade de vida do paciente (SIMON; ARMENTANO; SOARES, 2013).

Para uma melhor eficácia nos processos quimioterápicos, somam-se a eles os avanços nas técnicas de biologia molecular permitiram reconhecer que o câncer de mama na verdade se compõe de diferentes patologias que implicam em comportamentos biológicos distintos, prognósticos variáveis, sítios de metástases preferenciais diferentes e respostas específicas a determinados tipos de tratamentos. Sua classificação é imprescindível e as técnicas de imunohistoquímicas nos permitem classificá-los, para que os tumores luminais – HER2 hiperexpresso, triplo positivos e triplo negativos – tenham tratamentos individualizados adequados (ARAUJO; ANDRADE, 2011).

Os primeiros avanços em quimioterapia ocorreram com o uso da l-fenilalanina mostarda em pacientes com doença metastática. Já o primeiro esquema de quimioterapia combinado utilizado em câncer de mama foi composto por ciclofosfamida, metotrexate e a fluoracila (CMF). No segundo esquema, o metotrexate foi substituído por antracíclicos em protocolos posteriores em esquemas com fluoracila, doxorubicina e ciclofosfamida (FAC) e fluoracila, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC). Posteriormente, com a inserção dos taxanos no esquema terapêutico, chegou-se à terapia mais usualmente utilizada nos dias atuais com antraciclina, ciclofosfamida e taxanos (ACT) (SIMON; ARMENTANO; SOARES, 2013).

1.11.3 Terapia anti HER-2

O câncer de mama HER2 positivo é definido pela presença da hiperexpressão do receptor para fator de crescimento epidérmico humano tipo 2, também conhecido como HER2. Esse receptor pertence à família dos receptores tirosina quinase e, quando estimulado, exerce efeitos por meio de ativação de vias de sinalização responsáveis pela proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. Observa-se essa mutação em aproximadamente 20% dos cânceres de mama, estando associado a um perfil mais agressivo e a um prognóstico de doença com maiores taxas de recorrência e mortalidade (COELHO; LITVIN, COELHO, 2015).

A introdução no tratamento do câncer de mama de agentes tendo como alvo o HER2 foi um marco na história da oncologia. A primeira droga autorizada foi o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que atua ligando-se ao domínio IV extracelular do HER2, inibindo assim o crescimento tumoral. Foi comprovada sua eficácia no uso durante um ano em associação com a quimioterapia adjuvante, tornando-se então o tratamento padrão, alterando a história natural deste subtipo agressivo de câncer de mama (GOLDHIRSCH et al, 2005).

A segunda droga autorizada contra o HER2 foi o pertuzumabe, que se liga a um domínio externo da membrana do HER2, bloqueando a dimerização, um processo fundamental para ativação do receptor. Seu uso em associação com trastuzumabe vem sendo chamado de “bloqueio duplo”, obtendo excelentes resultados e tornando o tratamento do câncer de mama cada vez mais diferenciado (GIANNI et al, 2012; SCHNEEWEISS et al, 2014).

O Ministério da Saúde através da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC (2017), no documento intitulado Pertuzumabe para tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado a trastuzumabe e docetaxel sinalizou a incorporação do Pertuzumabe aos medicamentos do Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS), para uso em pacientes HER2 que estejam com doença metastática. Diferentemente o trastuzumabe que já é autorizado também para uso nas pacientes sem metástases (COMISSÃO..., 2012).

1.11.4 Hormonioterapia

A hormonioterapia é na atualidade uma importante etapa do tratamento dos cânceres de mama classificados como luminais (receptores de progesterona e/ou estrôgenio positivos). Dispondo de um arsenal composto por drogas que agem como antagonistas seletivos dos RE e RP, drogas que agem inibindo a enzima aromatase e drogas que agem realizando supressão ovariana. (CHRISTINAT; DI LASCIO; PAGANI, 2013; GOSS et al, 2013; PAGANI et al, 2014).

Antagonistas seletivos dos RE e RP como o Tamoxifeno e o Raloxifeno, agem bloqueando o estímulo estrogênico das células tumorais, inibindo tanto a translocação como a ligação nuclear a estes receptores. São na verdade uma pró-droga que necessita de metabolização para seu efeito farmacológico. Especificamente o Tamoxifeno tem seu metabolito ativo, o

endoxifeno, diminuído pela interação de diversos medicamentos como os receptores seletivos de serotonina (Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina e Citalopram). São efeitos colaterais associados aos antagonistas seletivos, fogachos, eventos tromboembólicos, metrorragia e câncer de endométrio (DAVIES et al, 2013; VOGEL et al, 2010).

Esse grupo de medicamento possui benefícios comprovados para uso em pacientes na pré e pós-menopausa. Atualmente o Tamoxifeno possui indicação de uso na adjuvância por 10 anos, com redução das recidivas e mortalidade em comparação com esquemas anteriores de apenas 5 anos (DAVIES et al, 2013; VOGEL et al, 2010).

Inibidores de aromatase como Letrozol, Anastrozol e Exemestano são um grupo heterogêneo de medicamentos estudados inicialmente em pacientes no pós-menopausa. Entretanto, atualmente são prescritos em pacientes na pré-menopausa quando em associação com algum tipo de supressão ovariana. Após a menopausa, a síntese hormonal ovariana cessa; no entanto, o estrogênio continua a ser convertido a partir dos andrógenos produzidos pelas adrenais. Esse processo ocorre por ação da enzima aromatase responsável pelo processo final de conversão da androstenediona e da testosterona em estrona e estradiol (GOSS et al, 2013; PAGANI et al, 2014).

Letrozol e Anastrozol são os mais extensamente estudados, ambas são drogas não esteroidais com alta afinidade para inibição da produção de estrógeno, já o Exemestano é uma droga com estrutura esteroideal agindo como inativador da aromatase por ligar-se de forma irreversível a esta enzima. Esse grupo de medicações associa-se comumente com efeitos colaterais como fraturas ósseas, dores articulares e sintomas músculo-esqueléticos (FRANCIS et al, 2015; GOSS et al, 2013).

Drogas que agem realizando supressão ovariana como Gosserelina e o Leuprolide, inicialmente têm efeitos de estímulo gonadotróficos; porém, com a administração prolongada, observa-se inibição profunda do eixo pituitária gonadal, quando os níveis de estrógeno e progesterona se aproximam da castração. Tornaram-se uma alternativa menos invasiva a ablação ovariana por radioterapia ou a cirurgia de ooforectomia. Sua associação se faz necessária quando optado pelo uso de inibidores de aromatase em pacientes na pré-menopausa (CHRISTINAT; DI LASCIO; PAGANI, 2013; FRANCIS et al, 2015; PAGANI et al, 2014; GOSS et al, 2013).

1.11.5 Radioterapia

A radioterapia, seja na doença localizada ou na metastática, é parte fundamental da modalidade combinada de tratamento do câncer de mama. Seu objetivo é erradicar e esterilizar qualquer depósito remanescente de tumor após o tratamento cirúrgico conservador ou por mastectomia, reduzindo assim os riscos de recorrência e de morte por câncer de mama (BRONZZATT, 2013).

A modalidade externa de megavoltagem, com radiações ionizantes produzidas por aceleradores lineares e programada previamente em simulação virtual em três dimensões guiado por tomografia computadorizada é a mais utilizada (OBST, 2015).

O esquema clássico de fracionamento convencional utiliza a irradiação de toda glândula mamária em doses de 2 Gy diários, 5 vezes por semana durante 5 semanas, alcançando doses totais de 50 Gy. Um reforço local conhecido como boost, costuma ser aplicada ao leito tumoral original, diminuindo a recorrência local em 10 anos. O esquema de hipofracionamento consiste em fracionamentos mais curtos, com menor período de tratamento e maior dose de fração, baseando-se em equivalência de dose (WHELAN et al, 2015).

A radioterapia parcial de mama é uma opção para pacientes que foram submetidas à cirurgia conservadora. Sua utilização se baseia na observação que a maioria das recidivas após o tratamento conservador ocorre no quadrante do tumor primário, sendo então uma opção alternativa à radioterapia total da mama. Existem diversas técnicas como braquiterapia, radioterapia externa e radioterapia intra-operatória (RABINOVITCH et al, 2014; VAIDYA et al, 2014).

A indicação de radioterapia e os volumes a serem tratados variam com o estadiamento da doença e o plano terapêutico traçado, bem como em todas as pacientes que se submetem à cirurgia conservadora. Algumas das indicações das pacientes submetidas à mastectomia incluem: lesões volumosas, margens cirúrgicas comprometidas, tumores de qualquer tamanho com comprometimento linfonodal axilar em pelo menos 1 (um) linfonodo comprovado por histopatológico (LI et al, 2013; MCGALE et al, 2014).

A irradiação da cadeia de linfonodos regionais da axila e fossa supra-clavicular está indicada na presença de 4 (quatro) ou mais linfonodos comprometidos comprovados patologicamente. Uma outra abordagem de tratamento axilar demonstrou a não inferioridade de

realizar a radioterapia axilar ao invés do esvaziamento axilar cirúrgico em pacientes com linfonodo sentinela positivo, obtendo inclusive menores morbidades pós-tratamento (DONKER et al, 2014).

As principais complicações descritas do tratamento radioterápico incluem: irritação da pele na da área irradiada; conhecida como radiodermite; danos a músculos e órgãos como coração e pulmão; edema e dificuldade de abdução do braço; fibrose cutânea; e, pneumonite (WHELAN et al, 2015).

1.12 Redução de risco

De acordo com diretrizes internacionais, em pacientes diagnosticadas como de alto risco para câncer de mama, existem opções para redução de risco que devem ser discutidas de forma individualizada, levando-se em consideração a vontade da paciente, o risco estimado de câncer de mama, o estilo de vida do paciente, expectativa de anos a viver, comorbidades, mutações genéticas hereditárias entre outros fatores. Dentre as opções indicadas a todas as pacientes estão a mudança de hábitos de vida como limitar o consumo de álcool, praticar exercícios físicos, controle de peso, amamentar e avaliar risco do uso prolongado (maior que 3 anos) de terapias com estrogênio e progesterona. Para pacientes com expectativa de vida maior que 10 anos, que sejam avaliados como de alto risco e que desejam terapias de redução de risco, estão indicadas terapias medicamentosas com SERMs (Moduladores Seletivos de Receptor de Estrogênio) ou inibidores de aromatase, assim como cirurgias de redução de risco (NATIONAL..., 2018a).

A quimioprevenção pode ser realizada por SERMs (Tamoxifeno e Raloxifeno) ou Inibidores de Aromatase (Anastrozol e Exemestano). Destes apenas o Tamoxifeno pode ser usado em mulheres em pré-menopausa, sendo os outros restritos a pacientes no climatério (FILHO et al, 2013).

As técnicas de cirurgias redutoras de risco vêm evoluindo nos últimos anos com preservação de pele e mamilo e novas tecnologias em próteses para reconstrução. Para pacientes com mutações dos genes BRCA 1 e 2, além da cirurgia nas mamas está indicada a redução de risco com a retirada dos ovários (NOVITA et al, 2013).

1.13 Avanços futuros

Estudos recentes mostram a evolução do conhecimento genético a respeito do câncer de mama e sua aplicação clínica com mudanças de condutas médicas e desindicações de tratamentos desnecessários. Em recente estudo, foi demonstrada a eficácia da indicação do teste genético Oncotype® nos casos iniciais de tumores Luminais, classificando os mesmos em risco baixo, intermediário e alto. O estudo mostrou a segurança em não se indicar a quimioterapia para os grupos de risco intermediário e baixo risco, evitando assim que um grande número de pacientes sofra os efeitos adversos da quimioterapia de forma desnecessária (SPARANO et al, 2018).

Sua importância assume tal relevância que o seu uso já foi incorporado no estadiamento de câncer de mama (HORTOBAGYI et al, 2017). Infelizmente, no Brasil, esta tecnologia ainda não está disponível no SUS e não é assegurado pela maioria dos planos de saúde.

2 JUSTIFICATIVA

Este estudo torna-se relevante ao considerar as implicações atuais na abordagem terapêutica do câncer da mama, principalmente ao se perceber a relevância de estimular a realização de estudos que propiciem uma melhor compreensão acerca da seleção dos marcadores mais adequados a serem utilizados na prática clínica, bem como o entendimento quanto à distribuição da doença nas mulheres brasileiras.

Com o advento de tecnologias que permitem a melhor análise da biologia tumoral e a melhor indicação de formas terapêuticas, existe a necessidade de estudos locais para conhecer a situação atual da doença no Amazonas, assim como um melhor entendimento da distribuição da mesma dentre as mulheres amazonenses.

Nesse contexto, a classificação imunoistoquímica do câncer de mama já possui um papel fundamental no tratamento desta doença, contudo sua importância vem assumindo patamares ainda maiores como fator preditivo e, também, prognóstico, além de sua obrigatoriedade para prescrição de medicações específicas e recentemente sua incorporação ao estadiamento clínico.

Ao mesmo tempo que o advento de tecnologias traz benefícios, também produz um grande número de informações de difícil entendimento para a paciente, o que, por muitas vezes, deixa-as alheias ao processo de tomada de decisões sobre o próprio tratamento.

Este estudo apresenta resultados da busca secundária de dados das principais características imunoistoquímicas segundo os perfis de receptores hormonais (RE e RP), expressão de HER2 e índice de proliferação celular Ki67 de pacientes com câncer de mama atendidas na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON), na cidade de Manaus, Estado do Amazonas e propõe o desenvolvimento de estratégias que facilitem a divulgação e o entendimento dos seus significados para pacientes com câncer de mama usando dados desta pesquisa.

3 OBJETIVOS

Geral

Caracterizar a frequência dos subtipos imunoistoquímicos dos cânceres de mama invasivos atendidos na FCECON que possuem registro no laboratório de patologia da instituição.

Específicos

- Analisar a frequência de positividade de receptores hormonais nos carcinomas *in situ*.
- Identificar a frequência dos subtipos histopatológica dos casos da casuística.
- Associar a idade das pacientes da casuística segundo o status histopatológico e imunoistoquímico da lesão.
- Sugerir o desenvolvimento de estratégias que facilitem a divulgação e o entendimento do significado dos resultados da imunoistoquímica para pacientes com câncer de mama usando dados da pesquisa.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Modelo de estudo

Trata-se de um estudo transversal, observacional, descritivo, retrospectivo de pacientes com diagnóstico de câncer de mama atendidas na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON).

4.2 Universo de estudo

4.2.1 População de estudo

A população de estudo centrou-se em pacientes com diagnóstico de câncer de mama atendidas na FCECON que tenham laudo imunoistoquímico nos arquivos do laboratório de patologia daquela instituição.

4.2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico imunoistoquímico de câncer de mama atendidas no FCECON e que tenham laudo imunoistoquímico nos arquivos do laboratório de patologia da instituição.

4.2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com laudos inconclusivos ou incompletos.

4.2.4 Tamanho da amostra

O estudo utilizou amostra por conveniência dos laudos imunoistoquímicos de câncer de mama armazenados no laboratório de patologia da FCECON dos últimos 9 anos.

4.3 Procedimentos

4.3.1 Variáveis do estudo

As variáveis estudadas foram: sexo, idade, tipo histológico e painel imunoistoquímico.

Foi considerada a idade registrada no laudo histopatológico ou imunoistoquímico no momento do diagnóstico da doença.

Os tipos histológicos foram considerados a partir de laudos histopatológicos presentes no laboratório de patologia da FCECON, que segue a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), conforme Quadro 1 (GOBBI, 2012; WORLD..., 2017).

Quadro 1 - Classificação Histopatológica de Tumores Epiteliais da Mama

4ª Edição da Organização Mundial de Saúde (2012)	
1-	Carcinoma ductal invasivo (CDI-SOE)
2-	Carcinoma mamário invasivo tipos especiais
•	Carcinoma lobular invasivo
•	Carcinoma Tubular
•	Carcinoma Cribiforme invasivo
•	Carcinoma medular
•	Carcinoma Mucinoso
•	Carcinoma Micropapilar Invasivo
•	Carcinoma com diferenciação em células em anel de sinete
•	Carcinoma com diferenciação apócrina
•	Carcinoma Metaplásico

Fonte: GOBBI (2012).

A classificação imunoistoquímica utilizada levou em consideração o painel imunoistoquímico caracterizado por 5 fenótipos distintos distribuídos de acordo com RE, RP, HER2 e pela medida de proliferação celular através do Ki67, sendo classificados como: Luminal A (LA), Luminal B (LB), Luminal-Híbrido (LH), HER2 Superexpresso (HER2) e Triplo Negativo. HER 2 Superexpresso incluem todos os casos com score 3+ na iminoistoquímica e casos com score 2+ mas mostrando amplificação no método de FISH de acordo com o Guidline

da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e o Colégio Americano de Patologia conforme Quadro 2 (CARVALHO et al, 2014; WOLFF et al, 2007).

Quadro 2 - Uso do painel imunoistoquímico na classificação molecular do câncer de mama

SUBTIPO MOLECULAR	PERFIL IMUNOISTOQUÍMICO
Luminal A (LA)	RE + e/ou RP+, HER2 -, KI67 (<14%)
Luminal B (LB)	RE + e/ou RP+, HER2 -, KI67 (> ou =14%)
Luminal Híbrido (LH)	RE + e/ou RP+, HER2 +, qualquer índice de KI67
HER2 Superexpresso (HER2)	RE - e/ou RP-, HER2 +, qualquer índice de KI67
Triplo Negativo (TN)	RE - e/ou RP-, HER2 -, qualquer índice de KI67

Fonte: Carvalho et al (2014).

4.3.2 Obtenção de dados

Os dados foram obtidos de fontes secundárias de dados a saber: prontuário eletrônico e físico da FCECON e arquivo de laudos do laboratório de patologia daquela instituição.

4.3.3 Elaboração do banco de dados

Os dados dos pacientes foram incluídos em banco de dados em planilha do programa EXCEL e posteriormente transferidos para programa STATA® Versão 13 para tabulação de cálculos estatísticos.

4.4 Análise estatística

As análises estatísticas foram conduzidas utilizando-se pacotes de software (STATA® Versão 13). Métodos padrões de análise para estudos descritivos serão conduzidos da seguinte maneira a partir da análise descritiva e a relação entre as variáveis.

4.4.1 Análise descritiva

A análise dos dados foi iniciada com descrição estatística simples, como a frequência do tipo histológico e imunoistoquímico dos cânceres de mama, idade e sexo. Intervalo de confiança (IC) 95% e testes de significância foram empregados para validar essas proporções encontradas. Um valor de $p < 0,05$ será considerado significativo.

4.4.2 Relação entre variáveis

Outros métodos estatísticos, como teste do Chi-quadrado (X^2) foram utilizados na comparação entre proporções. Intervalo de confiança (IC) 95% e testes de significância foram empregados para validar essas proporções encontradas. Um valor de $p < 0,05$ será considerado significativo.

Em relação às variáveis numéricas, utilizou-se o teste t para amostras, IC 95% para diferenças entre médias e análise de variância (ANOVA) quando comparadas médias em diversos grupos.

5 APROVAÇÃO NO CEP

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FCECON sob o parecer consubstanciado número 1.447.060 em 11/03/2016 e iniciado após sua aprovação ANEXO B). Considerando o longo tempo de análise retrospectiva (9 anos), o grande número de pacientes avaliadas (inicialmente estimado em 1000), a alta institucional de inúmeras pacientes, dados cadastrais desatualizados e a prevalência de óbitos esperados pela doença foi solicitada a Dispensa de Termo de Consentimento Livre Esclarecido (APÊNDICE E), sendo apresentado o Termo de Compromisso de Uso de Dados – TCUUD (APÊNDICE H) no qual os pesquisadores se comprometem com sigilo e a confidencialidade dos dados.

6 RESULTADOS

Os diagnósticos imunohistoquímico usados como corpus para a pesquisa totalizam 1604 casos de pacientes com registro de neoplasia mamária no laboratório de patologia atendidas na FCECON no período de 2008 até 2016. Dentre os casos foi observada uma média de 178,2 casos por ano. A distribuição do número de pacientes por ano pode ser observada na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição por ano de exames de pacientes com câncer de mama atendidas na FCECON (Manaus-AM) no período de 2008 até 2016

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
N= 1604	54	226	172	252	198	168	181	236	117

Fonte: O autor (2018).

Na Tabela 2 podemos observar a distribuição da idade segundo o sexo dos pacientes.

Tabela 2 - Distribuição da idade segundo sexo de pacientes com câncer de mama atendidas na FCECON (Manaus-AM) no período de 2008 até 2016

	Mulheres n=1597 (99,6%)	Homens n= 7 (0,4%)	Total N=1604 (100%)
	n (%) ou Média ± DP ¹	n (%) ou Média ± DP ¹	n (%) ou Média ± DP ¹
Idade ² (anos)	52,6 ± 12,5	66,6 ± 6,3	52,7 ± 12,5
Idade			
< 40 anos	236 (14,8)	0	236 (14,7)
≥ 40 anos e < 65 anos	1089 (68,2)	2 (28,6)	1091 (68,0)
≥ 65 anos	272 (17)	5 (71,4)	277 (17,3)

¹Média ± Desvio Padrão

²Valor mínimo 25 anos para mulheres e 56 anos para homens; valor máximo 95 anos para mulheres e 76 para homens

Fonte: O autor (2018).

Dos 1604 casos, 1597 (99,6%) foram mulheres e 7 (0,4%) homens. A média de idade entre as mulheres foi de 52,6 (± 12,5) anos e nos homens 66,6 (± 6,3) anos. Os pacientes foram divididos por faixa etária a saber: mulheres com < 40 anos 236 (14,8%) casos, ≥ 40 anos e < 65 anos 1089 (68,2%) casos e ≥ 65 anos 272 (17%) casos; já nos homens não foram descritos casos com < 40 anos, 2 (28,6%) casos com ≥ 40 anos e < 65 anos e 5 (71,4%) casos com ≥ 65 anos.

Tabela 3 - Distribuição segundo classificação histopatológica e faixa etária de pacientes do sexo feminino com câncer de mama atendidas na Fcecon (Manaus - Am) no período de 2008 até 2016

	< 40 anos (n= 236)	≥ 40 e < 65 anos (n=1089)	≥ 65 anos (n=272)	Total (n= 1597)	P-valor ¹
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
CDI	217 (92)	974 (89,4)	245 (90,1)	1436 (89,9)	0,014
CLI	4 (1,7)	26 (2,4)	7 (2,6)	37 (2,3)	
CI Mucinoso	1 (0,4)	8 (0,7)	8 (2,9)	17 (1,1)	
CI Papilífero	0	8 (0,7)	5 (1,8)	13 (0,8)	
Outros	0	12 (1,1)	1 (0,4)	13 (0,8)	
CIS	10 (4,2)	50 (4,6)	6 (2,2)	66 (4,1)	
Sarcoma	3 (1,3)	9 (0,8)	0	12 (0,8)	
Metástases	1 (0,4)	2 (0,3)	0	3 (0,2)	

¹ Teste Chi quadrado² Nível de significância $p < 0,05$

Fonte: O autor (2018).

Na Tabela 3, foi demonstrado a distribuição das frequências dos subtipos histopatológicos de neoplasias mamárias pela idade, sendo observado que há diferença entre a frequência dos subtipos histológicos entre as faixas etárias ($p=0,014$).

O carcinoma ductal invasivo sem tipo especial (CDI) foi o subtipo histológico mais presente e sua distribuição foi parecida em todas as faixas etárias, diferente do carcinoma lobular invasivo (CLI) mais frequente acima de 40 anos e dos carcinoma invasivo mucinoso e carcinoma invasivo papilífero que apresentaram uma tendência a ser mais presentes em pacientes idosas acima de 65 anos. Por outro lado, os carcinomas in situ e sarcomas foram mais frequentes em faixas etárias mais jovens abaixo de 65 anos.

Das 1597 pacientes com neoplasias avaliadas, 1516 eram carcinomas invasivos de mama que foram divididos em subtipos moleculares através do estudo imunoistoquímico, conforme Tabela 4. Ficaram fora desta classificação 66 CIS, 12 Sarcomas e 3 Cânceres metastáticos.

Tabela 4 - Distribuição segundo classificação imunoistoquímica e faixa etária de pacientes do sexo feminino com carcinomas invasivos de mama atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016

	< 40 anos (n= 222)	≥ 40 e < 65 anos (n=1028)	≥ 65 anos (n=266)	Total (n= 1516)	P-valor ¹
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Luminal A	24 (10,8)	237 (23)	99 (37,2)	360 (23,7)	<0,001
Luminal B	87 (39,2)	331(32,2)	76 (28,6)	494 (32,6)	
Luminal-Híbrido	29 (13,1)	87(8,5)	14 (5,3)	130 (8,6)	
Triplo Negativo	62 (27,9)	253 (24,6)	53 (19,9)	368 (24,3)	
HER-2	20 (9,0)	120 (11,7)	24 (9%)	164 (10,8)	

¹ Teste Chi quadrado² Nível de significância $p < 0,05$

Fonte: O autor (2018).

Conforme observado na Tabela 4, a distribuição de classificação imunoistoquímica de cânceres invasivos em mulheres apresentou a seguinte distribuição: luminal B 494 casos (32,6%); triplo negativo 368 casos (24,3%); luminal A 360 casos (23,7%); HER-2 164 casos (10,8%); e, Luminal-Híbrido 130 casos (8,6%).

Quando avaliado a frequência dos subtipos imunoistoquímicos pela idade, foi observado que no grupo de pacientes jovens (< 40 anos) e no grupo de pacientes com idades ≥ 40 e < 65 anos o subtipo mais frequente foi o Luminal B seguido pelo Triplo Negativo. Já no grupo de pacientes idosas (≥ 65 anos), o subtipo mais frequente foi o Luminal A seguido pelo Luminal B. Foi observada uma diferença significativa entre a distribuição das frequências dos subtipos Imunoistoquímico de cânceres de mama invasivo pela idade ($p < 0,001$).

Tabela 5 - Média de idades por classificação imunoistoquímica de pacientes do sexo feminino com carcinomas invasivos de mama atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016

	Média \pm DP ¹	P-valor ²
Luminal A	57,2 (12,8)	<0,001
Luminal B	51,5 (12,3)	
Luminal-Híbrido	49,9 (12,2)	
Triplo Negativo	51,1 (12,0)	
HER-2	52,2 (11,4)	

¹Média \pm Desvio Padrão

²Anova

³Nível de significância $p < 0,05$

Fonte: O autor (2018).

Na Tabela 5, pode-se observar a comparação das médias de idades dos subtipos imunoistoquímicos, sendo a média de idade mais jovem do subtipo Luminal-Híbrido com 49,9 ($\pm 12,2$) anos e a média mais idosa a do Luminal A com 57,2 ($\pm 12,8$) anos. Quando avaliados pelo teste estatístico ANOVA foi identificado diferenças significativas de médias de idade entre os grupos de subtipos imunoistoquímicos de câncer de mama ($p < 0,001$).

Tabela 6 - Distribuição segundo classificação histopatológica e imunoistoquímica de pacientes do sexo feminino com câncer de mama invasivo atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016

	CDI (n= 1436)	CLI (n= 37)	CI Mucinoso (n= 17)	CI Papilífero (n= 13)	Outros (n= 13)	P-valor ¹
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	
Luminal A	322 (22,4)	18 (48,7)	13 (76,5)	6 (46,1)	1 (7,7)	<0,001
Luminal B	471 (32,8)	15 (40,5)	3 (17,6)	5 (38,5)	0	
Luminal-Híbrido	127 (8,8)	2 (5,4)	1 (5,9)	0	0	
Triplo Negativo	357 (24,9)	0	0	1 (7,7)	10 (76,9)	
HER-2	159 (11,1)	2 (5,4)	0	1 (7,7)	2 (15,4)	

¹ Teste Chi quadrado

²Nível de significância $p < 0,05$

Fonte: O autor (2018).

Na Tabela 6, foi demonstrado que existem diferenças significativas nas frequências dos subtipos imunoistoquímicos dentre os subtipos histopatológicos de câncer de mama ($p < 0,001$). O CDI foi o tipo histopatológico mais frequente em todos os subtipos imunoistoquímicos apresentando uma distribuição homogênea. O subtipo imunoistoquímico Luminal A apresentou maiores taxas proporcionais de tipos histológicos como CLI, CI Mucinoso e CI Papilífero. Já o subtipo imunoistoquímico Triplo Negativo não apresentou nenhum caso de CLI ou CI Mucinoso, apresentando uma alta taxa de outros carcinomas invasivos (Outros).

Tabela 7 - Distribuição segundo classificação histopatológica e faixa etária de pacientes do sexo feminino com carcinomas *in situ* de mama atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016

	< 40 anos (n= 10)	≥ 40 e < 65 anos (n=50)	≥ 65 anos (n=6)	Total (n= 66)	P-valor ¹
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
CDIS	10 (100)	47 (94)	5 (83,3)	62 (94)	0,29
CLIS	0	1 (2)	1 (16,7)	2 (3,0)	
PAGET	0	2 (4)	0	2 (3,0)	

¹ Teste Chi quadrado

² Nível de significância $p < 0,05$

Fonte: O autor (2018).

Conforme observado na Tabela 7, foram avaliadas 66 pacientes do sexo feminino com diagnóstico histopatológico de carcinoma *in situ* mamário. O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) foi o subtipo histológico mais frequente com 62 casos (94 %), sendo seguido pelo carcinoma lobular *in situ* (CLIS) 2 casos (3%) e Doença de Paget da mama com 2 casos (3%). O CDIS foi o mais frequente em todas as faixas etárias. Não foi encontrado uma significância estatística entre faixa etária e subtipo histopatológico de carcinoma *in situ* ($p=0,29$).

Tabela 8 - Distribuição segundo classificação imunoistoquímica e faixa etária de pacientes do sexo feminino com carcinomas *in situ* de mama atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016

	< 40 anos (n= 10)	≥ 40 e < 65 anos (n=50)	≥ 65 anos (n=6)	Total (n= 66)	P-valor ¹
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
RE e/ou RP positivo	4 (40)	23 (46)	5 (83,3)	32 (48,5)	0,18
Receptores negativos	6 (60)	27 (54)	1 (16,7)	34 (51,5)	

¹ Teste Chi quadrado

² Nível de significância $p < 0,05$

Fonte: O autor (2018).

Observa-se na Tabela 8, das 66 pacientes diagnosticadas com CIS de mama, 32 casos (48,5%) apresentavam RE e/ou RP positivos e 34 casos (51,5%) apresentavam receptores negativos. Nos grupos etários ≥ 65 anos, houve maioria de casos com receptores positivos, por

outro lado nos grupos etários < 40 anos e ≥ 40 e < 65 anos houve maioria de casos receptores negativos, entretanto esses achados não demonstraram significância estatística ($p=0,18$).

Nos sete pacientes do sexo masculino incluídos no estudo, a idade variou entre 56 e 76 anos, média de 66,6 ($\pm 6,3$ anos). Foram diagnosticados 3 casos de carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (CDI), 1 caso de carcinoma in situ (CIS), 1 linfoma primário de mama e 2 cânceres metastático para mama conforme demonstrado na Tabela 9.

Tabela 9 - Distribuição segundo classificação histopatológica de pacientes com neoplasia de mama do sexo masculino atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016

	n (%)
CDI	3 (42,8)
CIS	1 (14,3)
Linfoma	1 (14,3)
Metástase	2 (28,6)

Fonte: O autor (2018).

A classificação imunoistoquímica dos 3 casos de carcinomas invasivos foram de 2 casos luminais B e 1 caso Triplo Negativo, conforme Tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição segundo classificação imunoistoquímica de pacientes com câncer de mama do sexo masculino atendidas na FCECON (Manaus - AM) no período de 2008 até 2016

	n (%)
Luminal B	2 (66,6)
Triplo Negativo	1 (44,4)

Fonte: O autor (2018).

O único caso de CIS masculino apresentou receptores hormonais positivos.

7 DISCUSSÃO

A população incluída neste estudo foi de 1604 pacientes atendidos na fundação CECON no período de 2008 até 2016 que apresentavam diagnóstico imunohistoquímico de neoplasia mamária no laboratório de patologia daquela instituição, totalizando 9 anos.

A frequência de câncer de mama em mulheres foi de 1597 (99,6%) do total de casos. Naquelas com idade menor de 40 anos foi de 236 (14,8 %) casos, sendo considerada alta quando comparado a estudos de países desenvolvidos onde foi relatado uma prevalência de aproximadamente 5 a 7% (AZIM; PARTRIDGE, 2014; GNERLICH et al, 2009). Em países em desenvolvimento da África Subsaariana e Oriente Médio onde programas de rastreamento não estão estabelecidos e a população é mais jovem ocorre uma frequência de aproximadamente 20% (AKAROLO; OGUNDIRAN; ADEBAMOWO, 2010; AZIM; PARTRIDGE, 2014; GNERLICH et al, 2009).

Em estudo realizado na cidade de Manaus, Amazonas, em mulheres jovens com câncer de mama foi encontrado uma prevalência de 9,83% (PEREIRA; VIAPIANA; SILVA, 2017). Tais dados corroboram com a alta frequência encontrado na população estudada em nossa casuística.

A alta frequência de câncer de mama em mulheres jovens, apresentadas no estudo, pode refletir as dificuldades de rastreamento em um estado de dimensões continentais como o Amazonas, assim como uma população com faixa etária mais jovem. Novos estudos levando tais variáveis em consideração devem ser realizados para o entendimento dos significados destes achados.

Por outro lado, a frequência naquelas com idade maior ou igual a 65 anos foi de 272 (17%) casos, sendo considerada baixa quando comparada a estudos de países desenvolvidos como Estados Unidos onde 50% das pacientes estão acima de 65 anos ou Reino Unido onde esse número ultrapassa 45% (VIVIAN et al, 2015).

Esses dados vão de encontro com os altos números observados em pacientes jovens, podendo-se refletir que em uma população com faixa etária mais jovem, menos pacientes em faixa etária acima de 65 anos estarão presentes. Novos estudos levando tais variáveis em consideração devem ser realizados para o entendimento dos significados destes achados.

Na região Sul do Brasil, o estudo de 119 casos de câncer de mama na cidade de Cascavel no Paraná demonstrou o subtipo histopatológico mais comum como sendo o CDI com 87% dos

casos, seguido de CIS com 5% e CLI com 3,3%. (SARTURI; CUNHA JÚNIOR; MORAIS, 2012). No Nordeste brasileiro, mais especificamente na cidade de Fortaleza foram estudados 1911 mulheres com câncer de mama, sendo o tipo histológico mais frequente o CDI 89% dos casos seguido pelo CLI 3,6% dos casos e CIS 2,5% dos casos (MOURÃO et al, 2008). Na cidade de Juiz de Fora na região Sudeste, foram estudadas 397 pacientes com câncer de mama, sendo a frequência histopatológica: CDI 73,3% , CLI 9,8%, outros tumores invasivos 8,6% e CIS 7% (CINTRA et al, 2012). Para a casuística em análise, não houve diferença nos tipos histológicos mais frequentes em relação a bibliografia pesquisada, tendo o CDI um papel de destaque com frequência de 89,9% do total de casos, sendo o mais frequente em todas as faixas etárias, seguido pelo CIS e CLI.

Apesar de ser o terceiro subtipo histopatológico mais comum na pesquisa, chama a atenção a baixa frequência de CLI 2,3% quando comparado a literatura que cita em torno de 8 a 14% (ARPINO et al, 2004). O CLI é descrito como menos agressivo que o CDI e acomete uma faixa etária mais idosa, talvez sua baixa frequência possa estar relacionada a faixa etária da população estudada, porém mais estudos devem ser realizados.

Para este estudo foi observado uma diferença significativa na distribuição dos subtipos histopatológicos em relação à idade da população estudada ($p=0.014$) conforme demonstrado na Tabela 3. O CLI foi mais frequente na população acima de 40 anos e os carcinomas invasivos mucinoso e papilífero mais frequentes em pacientes com idade acima de 65 anos, sendo estes dados compatíveis com a literatura pesquisada que identifica estes subtipos especiais de carcinomas invasivos como sendo menos agressivos em relação ao CDI e atingindo população com maior faixa etária (ARPINO et al, 2004; FU et al, 2016).

Por outro lado, a maior frequência dos sarcomas de mama em mulheres com faixa etária abaixo de 65 anos está de acordo com a literatura, em que estes tumores se apresentam com quadro clínico de maior agressividade e mortalidade quando comparado ao CDI, sendo mais comum em mulheres com faixa etária em torno de 50 anos (AL-BENNA et al, 2010; BEZERRA et al, 2016).

Os CIS são descritos como doenças menos frequentes antes dos 40 anos, tendo sua incidência crescente com o aumento da idade atingindo o pico com 70 a 79 anos nos CDIS e 50 a 59 anos nos CLIS (WARD et al, 2015). Na casuística em análise, os dados encontrados foram diferentes da literatura estudada, sendo a principal faixa etária acometida entre 40 e 65 anos,

sendo o subgrupo de mulheres acima de 65 anos o menos acometido entre os 3 pesquisados. Para esses dados, assim como nos carcinomas invasivos, uma grande frequência em mulheres jovens foi encontrada, podendo talvez ser explicado pela população de mulheres amazonenses ser em sua maioria de mulheres jovens. Novos estudos, levando tais variáveis em consideração, devem ser realizados para o entendimento dos significados destes achados.

Analisando a diferença significativa encontrada nas frequências dos subtipos imunoistoquímicos de carcinomas invasivos pela idade, mostrado na Tabela 4, e nas médias de idade, mostrado na Tabela 5, tais dados encontram paralelos na literatura estudada que cita os subtipos Luminal A mais frequente em populações mais idosas e os subtipos mais agressivos como triplo negativo e os que apresentam mutações do oncogene HER-2 (HER-2 e Luminal-Híbrido) mais frequentes em populações mais jovens (ANDRADE et al, 2014).

Com relação a estudos imunoistoquímicos de cânceres de mama descritos internacionalmente, podemos citar o realizado na China onde foram estudadas 923 pacientes com câncer de mama sendo a distribuição imunoistoquímica de 59,5% luminal, 20,6% triplo negativo e 19,9% HER-2 (CHEN et al, 2010). McCormack et al (2013) em estudo retrospectivo avaliou 1247 casos de câncer de mama em Sweto, África do Sul, sendo a distribuição imunoistoquímica de 551 (53,7%) luminais A, 150 (14,6%) Luminal B, 117 (11,04%) HER2 e 209 (20,4%) triplo negativo.

Na série de Pérez-Rodríguez (2015), foram avaliadas 1380 casos de câncer de mama no México, sendo a faixa etária média de 53 anos e a frequência imunoistoquímica de 65% luminal A, 14% triplo negativo, 12% luminal B e 9% HER2. Em um grande estudo Norte Americano, realizado na Califórnia com 61.309 pacientes com câncer de mama, a frequência encontrada foi de 48.851 (79%) casos Luminais, 8022 (13%) casos TN e 4.436 (7%) casos HER2 (BROWN et al, 2008).

Avaliando estudos internacionais, registram-se dados heterogêneos entre populações além de diferentes padronizações de classificações imunoistoquímicas utilizadas. Em destaque, observamos a concordância com a maior frequência de subtipos luminais entre os estudos citados e os resultados do trabalho. Chama-se a atenção para a alta frequência de subtipos TN encontrada na pesquisa em relação às fontes internacionais pesquisadas.

Com relação a estudos imunoistoquímicos de câncer de mama nacionais, pode-se citar o realizado acerca da avaliação a frequência dos resultados de imunoistoquímica dos cânceres de

mama no Estado da Paraíba, região Nordeste do Brasil, foram avaliados 269 casos, sendo LB 120 (45%), LA 64 (24%), TN 46 (17%) e HER2 39 (14%) dos casos (ANDRADE et al, 2014). Na região Sudeste, na cidade de Juiz de Fora foram avaliados 397 casos, sendo sua frequência de LB 42%, TN 24%, LA 17%, LH 11% e HER2 6% (CINTRA et al, 2012).

Em estudo retrospectivo Carvalho et al (2014), avalia e compara 5687 resultados imunoistoquímicos das 5 diferentes regiões brasileiras, sendo 678 da região Norte distribuídos da seguinte forma: 171 (25,3%) luminal A, 208 (30,8%) luminal B, 68 (10,1%) luminal-híbrido, 91 (13,5%) HER2 e 137 (20,3%) Triplo Negativo, sugerindo uma maior frequência de subtipos agressivos (HER2 e TN) na região Norte em comparação com outras regiões brasileiras. (CARVALHO et al, 2014).

No presente estudo, as taxas de subtipos TN (24,3%) e HER-2 (10,8%) são semelhantes ao estudo acima citado, fortalecendo os dados que sugerem a região Norte do Brasil, incluindo o Amazonas, com alta frequência para estes subtipos. Esses dados são reforçados pelo estudo realizado no Amazonas com pacientes com câncer de mama jovens (<40 anos) onde o subtipo imunoistoquímico TN foi o mais frequente com 34,3% dos casos (PEREIRA; VIAPIANA; SILVA, 2017).

Essa informação é muito importante, pois o subtipo TN apresenta um rápido crescimento tumoral e agressividade, não possuindo nenhuma terapia alvo nas suas opções de tratamento (BORGES et al, 2013). Isso reforça a necessidade de investimentos no rastreamento e diagnóstico precoce visando minimizar prejuízos a estas pacientes. Não há dados sobre os fatores de riscos que aumentem a frequência de tumores TN na região norte do país, sendo necessário estudos adicionais para melhor esclarecimento deste achado.

A frequência do subtipo HER2 também chama a atenção pois o mesmo necessita de terapia diferenciada em relação aos demais subtipos imunoistoquímicos, sendo a terapia alvo anti-HER2 um dos grandes avanços no tratamento do câncer de mama. Andrade et al (2014) cita as dificuldades e obstáculos para garantir o tratamento previsto por lei às pacientes usuárias do Sistema Único de Saúde no Estado da Paraíba. Estudos que avaliem a oferta deste tratamento no Estado do Amazonas devem ser realizados pois as dificuldades encontradas podem ser parecidas com as citadas pelo autor. Além disso, estratégias de disseminação de conhecimento sobre a importância dessa terapia deve ser estimulada para as pacientes.

A maior frequência do subtipo LB está de acordo com diversos estudos nacionais e

internacionais pesquisados (ANDRADE et al, 2014; BROWN et al, 2008; CARVALHO et al, 2014). Esse achado mostra a similaridade de frequência no estado do Amazonas com as demais regiões brasileiras e com outros países.

Apesar de menos agressivos quando comparados aos subtipos TN e HER2, os luminais também necessitam de terapia alvo, neste caso contra receptores hormonais. A hormonioterapia possui a característica de ser um tratamento longo, por vezes por até 10 anos (DAVIES et al, 2013; VOGEL et al, 2010). Nesse contexto, deve-se garantir o acesso a este tratamento a todas as pacientes deste grupo, assim como estimular medidas para divulgação de informações sobre a importância da terapêutica e o significado da classificação imunoistoquímica.

Na correlação dos subtipos imunoistoquímicos pela faixa etária, foi observado no grupo de pacientes com idade menor que 40 anos uma maior frequência do subtipo TN em comparação a pacientes com 40 anos ou mais. Esse dado está de acordo com a literatura que identifica subtipos mais agressivos como o TN nesta faixa etária (BROWN et al, 2008; PEREIRA; VIAPIANA; SILVA, 2017). Esse dado é importante pois subtipos mais agressivos estão relacionados a tratamentos mais radicais e mutilantes em uma faixa etária na qual podem ocasionar grandes impactos na sexualidade e autoestima da mulher, havendo uma necessidade de atenção especial a esse grupo.

No grupo de pacientes com idade maior ou igual a 65 anos, foi observada uma frequência maior do subtipo LA quando comparados aos demais grupos etários. Tal resultado é semelhante a estudo americano no qual 1800 pacientes com idade acima de 60 anos foram avaliadas segundo classificação imunoistoquímica, sendo observado uma frequência maior de subtipos menos agressivos como o LA, que foi responsável por 40% do total de casos (JENKINS et al, 2014).

Da mesma forma, o subtipo imunoistoquímico LA apresentou maiores taxas proporcionais de tipos histológicos menos agressivos como CLI, CI Mucinoso e CI Papilífero ($p < 0.001$), que também foram mais frequentes em pacientes com maior faixa etária. A importância desse resultado é significativa, posto que reforça a necessidade de um diagnóstico precoce e que todas as alternativas terapêuticas possam ser aplicadas às pacientes desse grupo, pois os fatores prognósticos são mais favoráveis quando comparado a mulheres mais jovens.

A frequência de CIS na pesquisa foi de 4,1% do total de casos, dados semelhantes a outros estudos como: 5% dos casos (SARTURI; CUNHA JÚNIOR; MORAIS, 2012), 2,5% dos

casos (MOURÃO et al, 2008) e 7% dos casos (CINTRA et al, 2012).

Em estudo retrospectivo Norte Americano sobre CIS, foi observado sua maior frequência a partir dos 50 anos, o tipo histológico mais comum CDIS 68% e receptores hormonais positivos em 72% dos casos (WARD et al, 2015). Em nossa pesquisa, os dados referentes à faixa etária e ao tipo histológico estão de acordo com a literatura estudada, sendo o CIS quase 5 vezes mais frequente no grupo de pacientes com idade maior que 40 anos e o CDIS, correspondendo a 94% dos casos estudados de CIS.

Em contrapartida, dados conflitantes foram observados com relação aos receptores hormonais para os quais apenas 48,5% dos casos da casuística apresentaram receptores positivos. Estes dados mostram que mais da metade dos casos de CIS não se beneficiaram das vantagens da hormonioterapia na diminuição da recorrência local, global e recidiva na forma de carcinoma invasor.

Da mesma forma que nos tumores invasivos, não há dados sobre os fatores de risco que aumentem os CIS com receptores negativos na região norte do país, sendo necessário estudos adicionais para melhor esclarecimento desse achado.

São poucos os estudos de câncer de mama em homens, isso se deve principalmente a sua baixa incidência. Na casuística em análise, foram encontrados 7 casos de câncer de mama em homens correspondendo a 0,4% dos casos totais de câncer de mama da amostra, ficando abaixo da literatura pesquisada que cita números em torno de 1% (INSTITUTO..., 2018; SEVERSON; ZWART, 2017).

A faixa etária entre 56 e 76 anos com média de 66,6 (\pm 6,3) anos assim como o subtipo histológico CDI e imunoistoquímica com receptores hormonais positivos, também estão de acordo com a literatura (MACHADO et al, 2013). Entretanto, é importante citar que a baixa frequência desta doença em homens torna difícil a realização de grandes estudos nesta população.

Diversos trabalhos citam as dificuldades e obstáculos para garantir a realização da imunoistoquímica no Sistema Único de Saúde (SUS). Em trabalho realizado na Paraíba, foram consultados 29 hospitais referência em tratamento de câncer de mama na região Nordeste, destes apenas 24% realizavam o exame em suas dependências por profissionais locais, sendo a maioria encaminhados a laboratórios terceirizados e 14% destes hospitais não se responsabilizam pela realização desse exame, cabendo à paciente realização do mesmo, muitas vezes com recursos próprios (LORENA, 2015).

Estudos desse tipo na região Norte do país ainda são raros. Entretanto, na cidade de Manaus, até o término do presente estudo, nenhum laboratório, seja particular seja privado, realizava exames imunoistoquímicos para pacientes com câncer de mama na cidade, sendo o mesmo realizado através de laboratórios terceirizados fora da região Norte em sua maioria na região Sudeste. Tal realidade demonstra a grande necessidade de investimentos para que o estado fique autossuficiente no tratamento da doença apontada como uma das que mais mata mulheres no Amazonas.

Além disso, estratégias de disseminação de conhecimento sobre a importância da realização da imunoistoquímica e do seu significado para o tratamento do câncer de mama devem ser estimuladas entre as pacientes, de forma que as mesmas possam participar mais ativamente no transcorrer do próprio tratamento.

CONCLUSÃO

A realização desta pesquisa possibilitou a caracterização dos subgrupos imunoistoquímicos em pacientes portadores de Câncer de Mama atendidos na FCECON. E, a partir dos resultados, traçar o perfil imunoistoquímico e anatomopatológico no período de 2008 a 2016, identificando suas frequências segundo idade e sexo.

De um modo geral, os pacientes da pesquisa são do sexo feminino, com alta taxa de pacientes jovens e poucas pacientes idosas, com predomínio do câncer de mama do tipo histopatológico carcinoma ductal invasivo sem outra especificação e subtipo imunoistoquímico Luminal B. Apesar de não ser o mais frequente, houve uma alta taxa do subtipo imunoistoquímico triplo negativo, principalmente em pacientes jovens. Nas pacientes idosas houve maior frequência de subtipos histopatológicos menos agressivos e subtipo imunoistoquímico luminal A . Os subtipos imunoistoquímico Luminal A teve a média de idade mais elevada e os subtipos com menor média de idade foram Luminal-Híbrido, Triplo Negativo e HER-2. O carcinoma *in situ* foi o terceiro tipo histopatológico mais frequente, principalmente nas pacientes acima de 40 anos, com predomínio do subtipo carcinoma ductal *in situ* e receptores hormonais negativos. Nos homens foi observada uma baixa frequência na população estudada, porém o subtipo histológico mais frequente foi o CDI e o imunoistoquímico foi o Luminal B. Houve apenas 1 caso de CIS que apresentou receptores hormonais positivos.

Finalmente, vale ressaltar que o FCECON é serviço de referência para Câncer de Mama no Estado do Amazonas, sendo assim as constatações reforçam a qualidade destes dados e minimizam um possível erro diferencial relacionado à natureza dos serviços de saúde.

Para a disseminação de informações a respeito do significado e importância do estudo imunoistoquímico no câncer de mama, está sendo sugerido o desenvolvimento e disponibilização gratuita aos gestores, pacientes, estudantes de medicina e população em geral um site e um software em Plataforma Android com os dados da pesquisa, visando auxiliar o entendimento dos significados prognósticos e preditivos deste exame. Espera-se com o desenvolvimento do produto sugerido uma maior participação e entendimento das pacientes no esquema de tratamento individualizado proposto, assim como ajudar nas políticas de saúde para este setor.

REFERÊNCIAS

AKAROLO, A. S. N.; OGUNDIRAN, T. O.; ADEBAMOWO, C. A. Emerging breast cancer epidemic : evidence from Africa. **Breast Cancer Research**. v. 12, n. Suppl 4, p. S4-S8, 2010. Disponível em: < <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/bcr2737> >. Acesso em: 13 ago. 2018.

ALLRED, D. C.; ANDERSON, S. J.; PAIK, S.; WICKERHAM, D. L.; NAGTEGAAL, I. D.; SWAIN, S. M.; MAMOUNAS, E. P.; JULIAN, T. B.; GEYER JR, C. E.; CONSTANTINO, J. P.; LAND, S. R.; WOLMARK, N. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: A study based on NSABP protocol B-24. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 12, p. 1268-1273, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3341142/pdf/zlj1268.pdf>>. Acesso em: 13 ago. 2018.

AL-BENNA, S. POGGEMAN, K.; STEINAU, H. U.; STEINSTRÄESSER, L. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 122, n. 3, p. 619-626, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20480227>>. Acesso em: 13 ago. 2018.

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. BI-RADS: 5st ed. In: **BREAST imaging reporting and data system: BI-RADS atlas**. 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2017. Disponível em: <<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/BIRADS-Reference-Card.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

ANDRADE, A. C. de M., JUNIOR, C. A. F.; GUIMARÃES, B. D.; BARROS, A. W. P.; ALMEIDA, G. S.; WELLER, M. Molecular breast cancer subtypes and therapies in a public hospital of Northeastern Brazil. **BMC Women's Health**, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2014. Disponível em: <<https://bmcmenshealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1472-6874-14-110>>. Acesso em: 13 ago. 2018.

ARANTES, L. A.; MAMEDE, M. V. Participação das mulheres com câncer de mama na escolha do tratamento: um direito a ser conquistado. **Rev. Latino-am de Enfermagem**, v. 11, n. 1, p. 49-58, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v11n1/16559.pdf>>. Acesso em: 13 ago. 2018.

ARAUJO, B. C.; ANDRADE, C. A. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO ADJUVANTE. In: CHAGAS, C. R.; MENKE, C. H.; VIEIRA, R. J. S.; BOFF, R. A. **Tratado de mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. 2 v. P. 1181 - 1184.

ARPINO, G.; BARDOU, V. J.; CLARK, M. G.; ELLEDGE, R. M. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. **Breast Cancer Research**, v. 6, n. 3, p. 7-11, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC400666/pdf/bcr767.pdf>>. Acesso em: 13 ago. 2018.

AZIM, H. A. J.; PARTRIDGE, A. H. Biology of breast cancer in young women. **Breast cancer research : BCR**, v. 16, n. 4, p. 427, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303229/pdf/13058_2014_Article_427.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2018.

BACCHI, C. Classificação histopatológica dos carcinomas invasivos. In: FRASSON, A.; NOVITA, G.; MILLEN, E.; ZERWES, F.; BRENELLI, F.; URBAN, C.; LUZZATO, F.; URBAN, L.; BRONZZATT, E.; ZAMBELLI, F.; BERRETINI, A.; PACE, B.; VOLLBRECHT, B.; BARBOSA, F.; SANTOS, G.; FILHO, H. R. O.; VIEGAS, J.; MACHADO, L. S.; LIMA, L. N. B.; RODRIGUEZ, M. A.; TRAVASSOS, M. **Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 206 - 214.

BAUAB, S. P. ANATOMIA, HISTOLOGIA E FISILOGIA DA MAMA FEMININA RELACIONADOS COM OS ASPECTOS DE IMAGEM. In: AGUILAR, V. L. N.; BAUAB, S. P.; MARANHÃO, N. M. **Mama: diagnóstico por imagem: mamografia, ultrassonografia, ressonância magnética**. Rio de Janeiro: Revinter, 2009. p. 1 – 28.

BERG, W. A.; ZHANG, Z.; LEHER, D.; JONG, R. A.; PISANO, E. D.; BARR, R. G.; BOHM-VELEZ, M.; MAHONEY, M. C.; EVANS III, W. P.; LARSEN, L. H.; MORTON, M. J.; MENDELSON, E. B.; FARRIA, D. M.; COMACK, J. B.; MARQUES, H. S.; ADAMS, A.; YEH, N. M.; GABRIELLI, G.; INVESTIGATORS, A. 6666. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. **JAMA**, v. 307, n. 13, p. 1394-1404, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891886/pdf/nihms460030.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

BEZERRA, A. L. R.; BEZERRA, M. C. M.; ALBUQUERQUE, L. P. C. de M.; AGUIAR, L. S. M. P.; PEIXOTO, J. Avaliação clínico-epidemiológica de pacientes portadoras de sarcoma de mama na cidade do Recife. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 26, n. 3, p. 89-94, 2016. Disponível em: <http://www.mastology.org/wp-content/uploads/2016/06/MAS_v26n3.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2018.

BIAZÚS, J. V.; ZUCATTO, A. E. ANATOMIA CIRÚRGICA DA MAMA. In: BIAZÚS, J. V.; ZUCATTO, A. E. **Cirurgia da mama**. 2. ed. São Paulo: Artmed, 2011. P 12 - 36.

BOFF, R. A.; SAUER, F. Z. TIPOS HISTOLÓGICOS ESPECIAIS DE CÂNCER DE MAMA. In: BOFF, R. A.; CARLI, A. C.; BRENELLI, H.; BRENELLI, F. P.; CARLI, L. S.; SAUER, F. Z.; REIRIZ, A. B.; COELHO, C. P.; COELHO, G. P. **Compêndio de Mastologia: abordagem multidisciplinar**. Caxias do Sul: Lorigraf, 2015. p. 459 – 465.

BORGES, T. O.; VOGT, M. de F. B.; SALUM, F. C. A.; FILHO, C. M. C. C.; WANDERLEY, M. da S.; ZACONETA, A. C. M.; SOUZA, J. C. F. Avaliação da taxa de positividade do receptor HER2 e da influência de três tipos de biópsia mamária no resultado imunohistoquímico em mulheres com câncer de mama invasivo no Hospital Universitário de Brasília. 2013. Disponível em: <http://www.mastology.org/wp-content/uploads/2015/06/MAS_v22n3_83-89.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2018.

BRONZZATT, E. Radioterapia. In: FRASSON, A.; NOVITA, G.; MILLEN, E.; ZERWES, F.; BRENELLI, F.; URBAN, C.; LUZZATO, F.; URBAN, L.; BRONZZATT, E.; ZAMBELLI, F.; BERRETINI, A.; PACE, B.; VOLLBRECHT, B.; BARBOSA, F.; SANTOS, G.; FILHO, H. R. O.; VIEGAS, J.; MACHADO, L. S.; LIMA, L. N. B.; RODRIGUEZ, M. A.; TRAVASSOS, M. **Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 417 - 425.

BROWN, M.; TSODIKOV, A.; BAUER, K. R.; PARISE, C. A.; CAGGIANO, V. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: The California Cancer Registry, 1999-2004. **Cancer**, v. 112, n. 4, p. 737-747, 2008. Disponível em: <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/58020/23243_ftp.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 15 ago. 2018.

CARVALHO, F. M.; BACCHI, L. M.; PINCERATO, K. M.; RIJN, M. V.; BACCHI, C. E. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. **BMC women's health**, v. 14, p. 102, 2014. Disponível em: <http://www.producao.usp.br/bitstream/handle/BDPI/48053/12905_2014_Article_458.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 15 ago. 2018.

CHEN, X. S.; MA, C. D.; WU, J. Y.; YANG, W. T.; LU, H. F.; WU, J.; LU, J. S.; SHAO, Z. M.; SHEN, Z. Z.; SHEN, K. W. Molecular subtype approximated by quantitative estrogen receptor, progesterone receptor and Her2 can predict the prognosis of breast cancer. **Tumori**, v. 96, n. 1, p. 103-110, 2010. Disponível em: <<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.655.3203&rep=rep1&type=pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

CHRISTINAT, A.; DI LASCIO, S.; PAGANI, O. Hormonal therapies in young breast cancer patients: when, what and for how long? **Journal of Thoracic Disease**, v. 5, n. Suppl.1, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695542/pdf/jtd-05-S1-S36.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

CINTRA, J. R. D.; TEIXEIRA, M. T. B.; DINIZ, R. W.; JUNIOR, H. G.; FLORENTINO, T. M.; FREITAS, G. F.; OLIVEIRA, L. R. M.; NEVES, M. T. dos R.; PEREIRA, T.; GUERRA, M. R. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 2, p. 178-187, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v58n2/v58n2a13.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

COELHO, G. P.; LITVIN, I. E.; COELHO, C. C. CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DOS CARCINOMAS DA MAMA. In: BOFF, R. A.; CARLI, A. C.; BRENELLI, H.; BRENELLI, F. P.; CARLI, L. S.; SAUER, F. Z.; REIRIZ, A. B.; COELHO, C. P.; COELHO, G. P. **Compêndio de Mastologia: abordagem multidisciplinar**. Caxias do Sul: Lorigraf, 2015. p. 257 – 266.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC. **Pertuzumabe para tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado a trastuzumabe e docetaxel**. Brasília, 2017. 90 p. n. 319. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Mama.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2018.

_____. **Trastuzumab para tratamento do câncer de mama avançado**. Brasília, 2012. 40 p. n.8. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_caavancado_final.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2018.

CUNNINGHAM, F. G.; MACDONALD, P. C.; GANT, N. F. G.; LEVENO, K. J. L.; GILSTRAP, L. C. G.; HANKINS, G. D. V.; CLARK, S. L. O Puerpério. In: CUNNINGHAM, F. G.; MACDONALD, P. C.; GANT, N. F. G.; LEVENO, K. J. L.; GILSTRAP, L. C. G.; HANKINS, G. D. V.; CLARK, S. L. Williams Obstetrícia. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 465 - 476.

DAVIES, C.; PAN, H.; GODWIN, J.; GRAY, R.; ARRIAGADO, R.; RAINA, V.; ABRAHAM, M.; ALENCAR, V. H. M.; BADRAN, A.; BONFIL, X.; BRADBURY, J.; CLARKE, M.; COLINS, R.; DAVIS, S. R.; DELMESTRI, A.; FORBES, J. F.; HADDAD, P.; HOU, M. F.; INBAR, M.; KHALED, H.; KIELANOWSKA, J.; KWAN, W. H.; MATHEW, B. S.; MITTRA, I.; MULLER, B.; NICOLUCCI, A.; PERALTA, O.; PERNAS, F.; PETRUZELKA, L.; PIENKOWSKI, T.; RADHIKA, R.; RAJAN, B.; RUBACH, M. T.; TORT, S.; URRÚTIA, G.; VALENTINI, M.; WANG, Y.; PETO, R. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. **The Lancet**, v. 381, n. 9869, p. 805-816, 2013. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2812%2961963-1>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

DONKER, M.; TIENHOVEN, G. V.; STRAVER, M. E.; MEIJNEN, P.; VELDE, C. J. H. V.; MANSEL, R. E.; CATALIOTTI, L.; WESTENBERG, A. H.; KLINKENBIJL, J. H. G.; ORZALESI, L.; BOUMA, W. H.; MIJLE, H. C. J. V.; NIEUWENHUIJZEN, G. A. P.; VELTKAMP, S. C.; SLAETS, L.; DUEZ, N. J.; GRAAF, P. W.; DALEN, T. V.; MARINELLI, A.; RIJNA, H.; SNOJ, M.; BUNDRED, N. J.; MERKUS, J. W. S.; BELKACEMI, Y.; PETIGNAT, P.; SCHINAGL, A. X.; COENS, C.; MESSINA, C. G. M.; BOGAERTS, J.; RUTGERS, E. J. T. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 12, p. 1303-1310, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4291166/pdf/nihms-646194.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

DUBEY, A. K.; GUPTA, U.; JAIN, S. Breast cancer statistics and prediction methodology: a systematic review and analysis. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, v. 16, n. 10, p. 4237-45, 2015. Disponível em: <http://journal.waocp.org/article_31073_4ac28ea9398b1d19335b6f44a0e79afd.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2018.

FILHO, H. R. O.; NOVITA, G. VOLLBRECHT, B. LIMA, L. N. B.; FRASSON, A. Quimioprevenção do câncer de mama. In: FRASSON, A.; NOVITA, G.; MILLEN, E.; ZERWES, F.; BRENELLI, F.; URBAN, C.; LUZZATO, F.; URBAN, L.; BRONZZATT, E.;

ZAMBELLI, F.; BERRETINI, A.; PACE, B.; VOLLBRECHT, B.; BARBOSA, F.; SANTOS, G.; FILHO, H. R. O.; VIEGAS, J.; MACHADO, L. S.; LIMA, L. N. B.; RODRIGUEZ, M. A.; TRAVASSOS, M. **Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 177 - 185.

FRANCIS, P. A.; REGAN, M. M.; FLEMING, G. F.; LÁNG, I.; CIRUELOS, E.; BELLET, M.; BONNEFOI, H. R.; CLIMENT, M. A.; PRADA, G. A. da P.; BURSTEIN, H. J.; MARTINO, S.; DAVIDSON, N. E.; GEYER, C. E.; WALLEY, B. M.; COLEMAN, R.; KERBRAT, P.; BUCHHOLZ, S.; INGLE, J. N.; WINER, E. P.; PORETTI, M. R.; MAIBACH, R.; RUEPP, B.; HURDER, A. G.; PRICE, K. N.; COLLEONI, M.; GELBER, R. D. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 5, p. 436-446, 2015. Disponível em: <<http://www.aocc.org.ar/wp-content/uploads/2015/05/nejmoa1412379.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

FRITZ, P.; BRENDRAT, K.; SONNEMBERG, M.; TRAUTMANN, C.; OTT, G.; HEIDEMANN, E.; BRINKMANN, F.; FAISST, S.; GERTEIS, A.; BRAUCH, H.; SCHAWB, M.; LINDNER, C.; FRIEDRICH, K.; ALSCHER, M. D.; DIPPON, J.; NIENDORF, A. Tubular breast cancer. A retrospective study. **Anticancer Research**, v. 34, n. 7, p. 3647-3656, 2014. Disponível em: <<http://ar.iiarjournals.org/content/34/7/3647.full.pdf+html>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

FU, J.; WU, L.; JIANG, M.; LI, D.; JIANG, T.; HONG, Z.; WANG, F.; LI, S. Clinical nomogram for predicting survival outcomes in early mucinous breast cancer. **PLoS ONE**, v. 11, n. 10, p. 1-16, 2016. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0164921&type=printable>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

GALIMBERTI, V.; FONTANA, S. K. R.; MAISONNEUVE, P.; STECCANELLA, F.; VENTO, A. R.; INTRA, M.; NANINATO, P.; CALDARELLA, P.; IORFIDA, M.; VIALE, G.; GRANA, C. M.; ROTMENSZ, N.; LUINI, A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 42, n. 3, p. 361-368, 2016. Disponível em: <[https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(15\)00905-1/pdf](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(15)00905-1/pdf)>. Acesso em: 15 ago. 2018.

GIANNI, L.; PIENKOWSKI, T.; HYUCK, Y.; ROMAN, L.; TSENG, L. M.; LIU, M. C.; LLUCH, A.; STAROSLAWSKA, E.; RODRIGUES, J. de L. H.; IM, S. A.; PEDRINI, J. E.; POIRIER, B.; MORANDI, P.; SEMIGLAZOV, V.; SRIMUNINIMIT, V.; BIANCHI, G.; SZADA, T. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. **Lancet Oncology**, v. 13, n. 1, p. 25-32, 2012. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(11\)70336-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(11)70336-9/fulltext)>. Acesso em: 15 ago. 2018.

GNERLICH, J. L.; DESHPANDE, A. D.; JEFFE, D. B.; SWEET, A.; WHITE, N.; MARGENTHALER, J. A. Elevated breast cancer mortality in young women (<40 Years) compared with older women is attributed to poorer survival in early stage disease. **Journal of the**

American College of Surgeons, v. 208, n. 3, p. 341-347, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3262236/pdf/nihms-347254.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

GOBBI, H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 6, p. 463-474, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v48n6/v48n6a13.pdf>> Acesso em: 15 ago. 2018.

GOLDHIRSCH, A.; GELBER, R. D.; GEBHART, M. J. P.; AZAMBUJA, E.; PROCTER, M.; SUTER, T. M.; JACKISCH, C.; CAMERON, D.; WEBER, H. A.; HEINZMANN, D.; LAGO, L. D.; MCFADDEN, E.; DOWSETT, M.; UNTCH, M.; GIANNI, L.; BELL, R.; KOHNE, C. H.; VINDEVOGHEL, A.; ANDERSON, M.; BRUNT, A. M.; REYES, D. O.; SONG, S.; SMITH, I.; JONES, B. L.; BASELGA, J. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 382, p. 1021-1028, 2005. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/262044234/download>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

GOSS, P. E.; INGLE, J. N.; PRITCHARD, K. I.; ELLIS, M. J.; SLEDGE, G. W.; BUDD, T.; RABAGLIO, M.; ANSARI, R. H.; JOHNSON, D. B.; TOZER, R.; D'SOUZA, D. P.; CHALCHAL, H.; SPADAFORA, S.; STEARNS, V.; PEREZ, E. A.; LIEDKE, P. E. R.; LANG, I.; ELLIOTT, C.; GELMON, K. A.; CHAMPMAN, J. A. W.; SHEPHERD, L. E. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27 - A randomized controlled phase III trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 11, p. 1398-1404, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3612593/pdf/zlj1398.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

GØTZSCHE, P. C.; JØRGENSEN, K. J. Screening for breast cancer with mammography. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 4, n. CD001877, 2013. Disponível em: <<https://www.cochrane.org/pt/CD001877/rastreamento-do-cancer-de-mama-com-mamografia>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

HORTOBAGYI, G. N.; CONNOLLY, J. L.; D'ORSI, C. J.; EDGE, S. B.; MITTENDORF, E. A.; RUGO, H. S.; SOLIN, L. J.; WEAVER, D. L.; WINCHESTER, D. J.; GIULIANO, A. **Breast AJCC Cancer Staging Manual**, n. 11, v. 48, p. 589-636, 2017. Disponível em: <<https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Breast%20Cancer%20Staging%20System.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

HOUSSAMI, N. H.; MACASKILL, P.; MARINOVICH, M. L.; MORROW, M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. **Annals of Surgical Oncology**, v. 21, n. 3, p. 717-730, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705035/pdf/nihms920056.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. **Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama.** Brasília, 2015. 150 p. n. 160. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_DDT_CancerMama_final.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2018.

_____. **Estatística:** incidência de câncer no Brasil, estimativa. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <[ftp:// http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/](ftp://http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/)> Acesso em: 15 ago. 2018.

ISABELLE, R. I.; AMADOU, A.; CHAJES, V. The role of diet, physical activity, body fatness, and breastfeeding in breast cancer in young women: Epidemiological evidence. **Revista de Investigacion Clinica**, v. 69, n. 4, p. 193-203, 2017. Disponível em: <<http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2017/nn174c.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

JENKINS, E. O.; DEAL, A. M.; ANDERS, C. K.; PRAT, A.; PEROU, C. M.; CAREY, L. A.; MUSS, H. B. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. **The Oncologist**, v. 19, n. 10, p. 1076-1083, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200998/pdf/theoncologist_14184.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2018.

JIANG, X.; SHAPIRO, D. J. The immune system and inflammation in breast cancer. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 382, n. 1, p. 673-682, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720713002414>>. Acesso em: 25 ago. 2018.

KRISTINE, E. C.; ARMANDO, E. G. CÂNCER DE MAMA, In: BEREK, J. S. **Tratado de ginecologia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 1177 – 1196.

LI, Y.; MORAN, M. S.; HUO, Q.; YANG, Q.; HAFPTY, B. G. Post-mastectomy radiotherapy for breast cancer patients with T1-T2 and 1-3 positive lymph nodes: a meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. 1-9, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849378/pdf/pone.0081765.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2018.

LITIÈRE, S.; WERUTSKY, G.; FENTINAN, I. S.; RUTGERS, E.; CHRISTIAENS, M. R.; LIMBERGEN, E.V.; BAAIJENS, M. H. A.; BOGAERTS, J.; BARTELINK, H. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 4, p. 412-419, 2012. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(12\)70042-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(12)70042-6/fulltext)>. Acesso em: 15 ago. 2018.

LORENA, S. DOS S. A. **Diagnóstico imunoistoquímico de câncer de mama em hospitais públicos do Nordeste Brasileiro.** 2015. 30 f. Trabalho (Conclusão Curso Enfermagem)-Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2015. Disponível em: <<http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/bitstream/123456789/10898/1/PDF%20-%20Lorena%20Sofia%20dos%20Santos%20Andrade.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2018.

LYMAN, G. H.; TEMIN, S.; EDGE, E. B.; NEWMAN, L. A.; TURNER, P. R.; WEAVER, D. L.; BENSON III, A. B.; BOSSERMAN, L. D.; BURSTEIN, H. J.; CODY III, H.; HAYMAN, J.; PERKINS, C. L.; PODOLOFF, D. A.; GIULIANO, A. E. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 13, p. 1365-1383, 2014. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.54.1177>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

MACHADO, L. S.; VIEGAS, J. TRAVASSOS, M.; ZERWES, F.; FRASSON, A. Câncer de mama no homem. In: FRASSON, A.; NOVITA, G.; MILLEN, E.; ZERWES, F.; BRENELLI, F.; URBAN, C.; LUZZATO, F.; URBAN, L.; BRONZZATT, E.; ZAMBELLI, F.; BERRETINI, A.; PACE, B.; VOLLBRECHT, B.; BARBOSA, F.; SANTOS, G.; FILHO, H. R. O.; VIEGAS, J.; MACHADO, L. S.; LIMA, L. N. B.; RODRIGUEZ, M. A.; TRAVASSOS, M. **Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 391 - 395.

MASCI, G.; CARUSO, M.; CARUSO, F.; SALVINI, P.; CARNAGUI, C.; GIORDANO, L.; MISEROCCHI, V.; LOSURDO, A.; ZURADELLI, M.; TORRISI, R.; TOMMASO, L. D.; TINTERRI, C.; TESTORI, A.; ETIENNE, C. A. G.; GATZEMEIER, W.; SANTORO, A. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics in male breast cancer: a retrospective case series. **The oncologist**, v. 20, n. 6, p. 586-92, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4571775/pdf/theoncologist_14243.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2018.

MCCORMACK, V. A.; JOFFE, M.; BERG, E. V. D.; BROEZE, N.; SILVA, I. D. S.; ROMIEU, I.; JACOBSON, J. S.; NEUGUT, A. I.; SCHUZ, J.; CUBASCH, H. Breast cancer receptor status and stage at diagnosis in over 1,200 consecutive public hospital patients in Soweto, South Africa: a case series. **Breast Cancer Research**, v. 15, n. 5, p. R84, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3978918/pdf/bcr3478.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

MCGALE, P.; TAYLOR, C.; CORREA, C.; CUTTER, D.; DUANE, F.; EWERTZ, M.; GRAY, R.; MANNU, G.; PETO, R.; WHELAN, T.; WANG, Z.; DARBY, S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. **The Lancet**, v. 383, n. 9935, p. 2127-2135, 2014. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2814%2960488-8>>. Acesso em: 19 ago. 2018.

MENKE, C. H.; BIAZÚS, V. B.; XAVIER, N. L.; CAVALHEIRO, J. A.; CERICATTO, R. TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER DE MAMA. In: BOFF, R. A.; WISINTAINER, F. **Mastologia moderna abordagem multidisciplinar**. 2.ed. Caxias do Sul: Mesa Redonda, 2007. p. 139 - 153.

MORCH, L. S.; SKOVLUND, C. W.; HANNAFORD, P. C.; IVERSEN, L.; FIELDING, S.; LIDEGAARD, O. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 23, p. 2228-2239, 2017. Disponível em: <<http://www.mfmnyc.com/wp-content/uploads/2017/12/OCP-and-breast-cancer-NEJM-2017-1.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

MOSCHETTA, M.; TELEGRAFO, M.; CARLUCCIO, D. A.; JABLONSKA, J. P.; RELLA, L.; SERGIO, G.; CARROZZO, M.; IANORA, A. A. S.; ANGELELLI, G. Comparison between fine needle aspiration cytology (FNAC) and core needle biopsy (CNB) in the diagnosis of breast lesions. **Il Giornale di chirurgia**, v. 35, n. 7-8, p. 171-6, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4321523/pdf/171-176.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

MOURÃO, C. M. L.; SILVA, J. G. B.; FERNANDES, A. F. C.; RODRIGUES, D. P. Perfil de pacientes portadores de câncer de mama em um hospital de referência no Ceará. n. 2, p. 47-53, 2008. Disponível em: <<http://www.periodicos.ufc.br/rene/article/view/4995/3680>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

NAKANO, S.; OTSUKA, M.; MIBU, A.; OINUMA, T. Significance of fine needle aspiration cytology and vacuum-assisted core needle biopsy for small breast lesions. **Clinical Breast Cancer**, v. 15, n. 1, p. e23-e26, 2015. Disponível em: <[https://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526-8209\(14\)00139-6/pdf](https://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526-8209(14)00139-6/pdf)>. Acesso em: 15 ago. 2018.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK - NCCN. Breast cancer risk reduction. n. 2, Washington, 2018a. 61p. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2018.

_____. Breast Cancer Screening and Diagnosis. n. 2, Washington, 2018b. 73p. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2018.

NOVITA, G.; MACHADO, L. S.; VIEGAS, J.; TRAVASSOS, M.; FRASSON. Cirurgia redutora de risco. In: FRASSON, A.; NOVITA, G.; MILLEN, E.; ZERWES, F.; BRENELLI, F.; URBAN, C.; LUZZATO, F.; URBAN, L.; BRONZZATT, E.; ZAMBELLI, F.; BERRETINI, A.; PACE, B.; VOLLBRECHT, B.; BARBOSA, F.; SANTOS, G.; FILHO, H. R. O.; VIEGAS, J.; MACHADO, L. S.; LIMA, L. N. B.; RODRIGUEZ, M. A.; TRAVASSOS, M. **Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 187 - 194.

OBST, F. RADIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA. In: BOFF, R. A.; CARLI, A. C.; BRENELLI, H.; BRENELLI, F. P.; CARLI, L. S.; SAUER, F. Z.; REIRIZ, A. B.; COELHO, C. P.; COELHO, G. P. **Compêndio de Mastologia: abordagem multidisciplinar**. Caxias do Sul: Lorigraf, 2015. p. 633 – 640.

PAGANI, O.; REGAN, M. M.; WALLEY, B. A.; FLEMING, G. F.; COLLEONI, M.; LÁNG, I.; GOMEZ, H. L.; TONDINI, C.; BURSTEIN, H. J.; PEREZ, E. A.; CIRUELOS, E.; STEARNS, V.; BONNEFOI, H. R.; MARTINO, S.; GEYER, C. E.; PINOTTI, G.; PUGLISI, F.; CRIVELLARI, D.; RUHSTALLER, T.; WINER, E. P.; PORETTI, M. R.; MAIBACH, R.; RUEPP, B.; HURDER, A. G.; PRRICE, K. N.; BERNHARD, J.; LUO, W.; RIBI, K.; VIALE, G.; COATES, A. S.; GELBER, R. D.; GOLDHIRSCH, A.; FRANCIS, P. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 2, p. 107-118, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4175521/pdf/nihms619892.pdf>>. Acesso em:

15 ago. 2018.

PEREIRA, H. F. B. DO E. S. A.; VIAPIANA, P. DE S.; SILVA, K. L. T. Aspectos clínicos e patológicos do câncer de mama em mulheres jovens atendidas na FCEcon entre 2003 e 2013. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 63, n. 2, p. 103-109, 2017. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/905910/aspectos-clinicos-e-patologicos-do-cancer-de-mama-em-mulheres-j_yMmr2NT.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2018.

PÉREZ-RODRÍGUEZ, G. Prevalence of breast cancer sub-types by immunohistochemistry in patients in the Regional General Hospital 72 , Instituto Mexicano del Seguro Social. **Cirurgía y Cirujanos (English Edition)**, v. 83, n. 3, p. 193-198, 2015. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/82778793.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

RABINOVITCH, R.; WINTER, K.; KUSKE, R.; BOLTON, J.; ARTHUR, D.; SCROGGINS, T.; VICINI, F.; MCCORMICK, B.; WHITE, J. RTOG 95-17, a Phase II trial to evaluate brachytherapy as the sole method of radiation therapy for Stage I and II breast carcinoma-year-5 toxicity and cosmesis. **Brachytherapy**, v. 13, n. 1, p. 17-22, 2014. Disponível em: <[https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721\(13\)00311-5/pdf](https://www.brachyjournal.com/article/S1538-4721(13)00311-5/pdf)>. Acesso em: 18 ago. 2018.

RIBAS, F. E., MELO, M. P. ANATOMIA, HISTOLOGIA E EMBRIOLOGIA DA MAMA. In: BOFF, R. A.; WISINTAINER, F. **Mastologia moderna abordagem multidisciplinar**. 2.ed. Caxias do Sul: Mesa Redonda, 2007. p. 21 - 30.

RIBAS, F. E.; FONTANA, S. K. R.; THOMAZINI, M, V. ANATOMIA, HISTOLOGIA E EMBRIOLOGIA DA MAMA. In: BOFF, R. A.; CARLI, A. C.; BRENELLI, H.; BRENELLI, F. P.; CARLI, L. S.; SAUER, F. Z.; REIRIZ, A. B.; COELHO, C. P.; COELHO, G. P. **Compêndio de Mastologia: abordagem multidisciplinar**. Caxias do Sul: Lorigraf, 2015. p 41 - 53.

ROCHA, J. C. C. Carcinogênese e história natural do câncer de mama In: FRASSON, A.; NOVITA, G.; MILLEN, E.; ZERWES, F.; BRENELLI, F.; URBAN, C.; LUZZATO, F.; URBAN, L.; BRONZZATT, E.; ZAMBELLI, F.; BERRETINI, A.; PACE, B.; VOLLBRECHT, B.; BARBOSA, F.; SANTOS, G.; FILHO, H. R. O.; VIEGAS, J.; MACHADO, L. S.; LIMA, L. N. B.; RODRIGUEZ, M. A.; TRAVASSOS, M. **Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 195 - 204.

SARTURI, P. R.; CUNHA JÚNIOR, A. D.; MORAIS, C. F. DE. Perfil imunohistoquímico do câncer de mama de pacientes atendidas no Hospital do Câncer de Cascavel - Paraná. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 8, n. 29, p. 121-124, jul./set. 2012. Disponível em: <https://www.sboc.org.br/app/webroot/Site_RBOC_OFICIAL/pdf_edicao_29/artigo2.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2018.

SCHNEEWEISS, A.; CHIA, S.; HEGG, R.; TAUSCH, C.; DEB, R.; RATNAYAKE, J.; MCNALLY, V.; ROSS, G.; KIERMAIER, A.; CORTÉS, J. Evaluating the predictive value of biomarkers for efficacy outcomes in response to pertuzumab- and trastuzumab-based therapy : an exploratory analysis of the TRYPHAENA study. **Breast Cancer Research**, v. 16, n. 4, p. 1-12, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226982/pdf/bcr3690.pdf>>. Acesso em: 15

ago. 2018.

SEVERSON, T. M.; ZWART, .W. A review of estrogen receptor/ androgen receptor genomics in male breast cancer. **Endocrine-Related Cancer**, v 24, p. R27 - R34, 2017. Disponível em: < <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/24/3/R27.xml> >. Acesso em 15 ago. 2018.

SILVA, K. F. P.; VENDRAMI, C. D.; CASTILHO, T. J.; LETÍCIA, V. V.; RIBEIRO, R.; LINHARES, J. C.; HATSCHBACH, S. B. B. Tumor filoides de mama: série de casos e revisão de literatura Phyllodes breast tumor: case series and review of literature. **Rev Bras Mastologia.**, v. 22, n. 2, p. 42-45, 2013. Disponível em: <http://www.mastology.org/wp-content/uploads/2015/06/MAS_v22n2_42-45.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2018.

SIMON, S. D.; ARMENTANO, D. P.; SOARES, A. Quimioterapia. In: FRASSON, A.; NOVITA, G.; MILLEN, E.; ZERWES, F.; BRENELLI, F.; URBAN, C.; LUZZATO, F.; URBAN, L.; BRONZZATT, E.; ZAMBELLI, F.; BERRETINI, A.; PACE, B.; VOLLBRECHT, B.; BARBOSA, F.; SANTOS, G.; FILHO, H. R. O.; VIEGAS, J.; MACHADO, L. S.; LIMA, L. N. B.; RODRIGUEZ, M. A.; TRAVASSOS, M. **Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 437 - 450.

SPARANO, J. A.; GRAY, R. J.; MAKOWER, D. F.; PRITCHARD, K. I.; ALBAIN, K. S.; HAYES, D. F.; GEYER, C. E.; DEES, E. C.; GOETZ, M. P.; OLSON, J. A.; LIVELY, T.; BADVE, S. S.; SAPHNER, T. J.; WAGNER, L. I.; WHELAN, T. J.; ELLIS, M. J.; PAIK, S.; WOOD, W. C.; RAVDIN, P. M., KEANE, M. M.; MORENO, H. L. G.; REDDY, P. S.; GOGGINS, T. F.; MAYER, I. A.; BRUFUSKY, A. M.; TOPPMEYER, D. L.; KAKLAMANI, V. G.; BERENBERG, J. L.; ABRAMS, J.; SLEDGE, G. W. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 2, p. 111-121, 2018. Disponível em: < <http://www.natap.org/2018/HIV/nejmoa1804710.pdf>>. Acesso em: 25 ago. 2018.

SUN, Y.; LIAO, M.; HE, L.; ZHU, C. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy. **Medicine**, v. 96, n. 43, p. 1-9, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5671859/pdf/medi-96-e8367.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

THORNTON, H.; PILLARISSETTI, R. R. 'Breast awareness' and 'breast self-examination' are not the same. What do these terms mean? Why are they confused? What can we do? **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 44, n. 15, p. 2118-2121, 2008. Disponível em: <http://ubf.org.in/images/Article_European_Journal_of_Cancer.pdf >. Acesso em: 15 ago. 2018.

URBAN, L. A. B. D.; CHALA, L. F.; BAUAB, S. D. P.; SCHAEFER, M. B.; SANTOS, R. P.; MARANHÃO, N. M. A.; KEFALAS, A. L.; KALAF, J. M.; FERREIRA, C. A. P.; CANELLA, E. O.; PEISOTO, J. E.; AMORIM, H. L. E.; JUNIOR, H. S. A. C. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, n. 10, p. 569-575, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rb/v50n4/pt_0100-3984-rb-50-04-0244.pdf>. Acesso em: 15 ago.

2018.

URBAN, C. A.; SPAUTZ, C.; LIMA, R. S.; SEBASTIÃO, A. P. M.; ANSEMI, K. F. ANATOMIA, HISTOLOGIA E EMBRIOLOGIA DA MAMA. In: CHAGAS, C. R.; MENKE, C. H.; VIEIRA, R. J. S.; BOFF, R. A. **Tratado de mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. 1 v. P. 45 - 51.

VAIDYA, J. S.; WENZ, F.; BULSARA, M.; TOBIAS, J. S.; JOSEPH, D. J.; KESHTGAR, M.; FLYGER, H. L.; MASSARUT, S.; ALVORADO, M.; SAUNDERS, C.; EIERMANN, W.; METAXAS, M.; SPERK, E.; SUTTERLIN, M.; BROWN, D.; ESSERMAN, L.; RONCADIN, M.; THOMPSON, A.; DEWAR, J. A.; HOLTVEG, H. M. R.; PIGORSCH, S.; FALZON, M.; HARRIS, E.; MATTHEWS, A.; GRAVES, C. B.; POTYKA, I.; CORICA, T.; WILLIAMS, N. R.; BAUM, M. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. **The Lancet**, v. 383, n. 9917, p. 603-613, 2014. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2813%2961950-9>>. Acesso em: 19 ago. 2018.

VIVIAN, F. V.; TORRE, G. Z.; DUARTE, M. M.; COSTAMILIAN, R. C. CÂNCER DE MAMA EM IDOSAS. In: BOFF, R. A.; CARLI, A. C.; BRENELLI, H.; BRENELLI, F. P.; CARLI, L. S.; SAUER, F. Z.; REIRIZ, A. B.; COELHO, C. P.; COELHO, G. P. **Compêndio de Mastologia**: abordagem multidisciplinar. Caxias do Sul: Lorigraf, 2015. p. 421 – 426.

VOGEL, V. G.; COSTANTINO, J. P.; WICKERHAM, D. L.; CRONIN, W. M.; CECCHINI, R. S.; ATKINS, J. L.; BEVERS, T. B.; FEHRENBACHER, R. G.; PAJON, E. R.; WADE III, J. L.; ROBIDOUX, A.; MARGOLESE, R. G.; JAMES, J.; RUNOWICZ, C. D.; GANZ, P. A.; REIS, R. E.; STEVENS, W. M.; FORD, L. G.; JORDAN, V. C.; WOLMARK, N. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: Preventing breast cancer. **Cancer Prevention Research**, v. 3, n. 6, p. 696-706, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2935331/pdf/nihms195328.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

VURAL, F.; SAYDAM, G.; SAHIN, F.; SOYER, N. A.; HEKIMGIL, M.; OCAKCI, S.; TOMBULOGLU, M.; CAGIRGAN, S. Non-Hodgkin's lymphoma of the breast: report of five cases and review of the literature. **International Journal of Hematology and Oncology**, v. 22, n. 3, p. 195-201, 2012. Disponível em: <http://www.uhod.org/pdf/PDF_530.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2018.

WARD, E. M.; DESANTIS, C. E.; CHIEH, C. C.; KRAMER, J. L.; JEMAL, A.; KOHLER, B.; BRAWLEY, O. W.; GANSLER, T. Cancer statistics: breast cancer in situ. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 65, n. 6, p. 481-495, 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21321>>. Acesso em: 19 ago. 2018.

WHELAN, T. J.; OLIVOTTO, A.; PARULEKAR, W. R.; ACKERMAN, I.; CHUA, B. H.; NABID, A.; VALLIS, K. A.; WHITE, J. R.; ROUSSEAU, P.; FORTIN, A.; PIERCE, L. J.; MANCHUL, L.; CHAFE, S.; NOLAN, M. C.; CRAIGHEAD, P.; BOWEN, J.; MCCREARY, D.

R.; PRITCHARD, K. I.; GELMON, K.; MURRAY, Y.; CHAPMAN, J. A. W.; CHEN, B. E.; LEVINE, M. N. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 4, p. 307-316, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556358/pdf/nihms-711757.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2018.

WOLFF, A.C.; HAMMOND, M. E.; SCHARTZ, J. N.; HAGERTY, K. L.; ALLRED, D. C.; COTE, R. J.; DOWSETT, M.; FITZGIBBONS, P. L.; HANNA, W. M.; LANGER, A. MCSHANE, L. M.; PAIK, S.; PEGRAM, M. D.; PEREZ, E. A.; PRESS, M. F.; RHODES, A.; STURGEON, C.; TAUBE, S. E.; TUBBS, R.; VANCE, G. H.; VAN DE VIJVER, M.; WHEELER, T. M.; HAYES, D. F. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. **J Clin Oncol**, v. 25, n. 1, p. 118–145, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19548375>>. Acesso em: 19 ago. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Breast cancer**. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>>. Acesso em: 9 jun. 2018.

ANEXOS

ANEXO A - Estadiamento do câncer de mama segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017

Definições da AJCC para TNM

Definição de Tumor Primário (T) Clínico e Patológico

Categorias T	Crítérios T
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidências de tumor primário
Tis (CDIS)	Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo não associado a carcinoma invasivo e/ou CDIS na mama
T1	Tumor ≤ 20 mm na maior dimensão
T1 mi	Tumor ≤ 1 mm na maior dimensão
T1a	Tumor > 1 mm e ≤ 5 mm na maior dimensão
T1b	Tumor > 5 mm e ≤ 10 mm na maior dimensão
T1c	Tumor > 10 mm e ≤ 20 mm na maior dimensão
T2	Tumor > 20 mm e ≤ 50 mm na maior dimensão
T3	Tumor > 5 mm na maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho com acometimento de pele (ulceração e nódulos macroscópicos) ou parede torácica
T4a	Extensão para parede torácica (Não inclui músculo peitoral maior)
T4b	Extensão para pele: ulceração e/ou nódulos macroscópicos e/ou edema (incluindo peau d'orange da pele, mas sem critérios de carcinoma inflamatório)
T4c	Associação de T4a e T4b
T4d	Carcinoma Inflamatório

* Observação: Carcinoma Lobular *in situ* foi removido do TNM

Definição Regional de Linfonodos Clínicos (cN)

Categorias cN	Crítérios cN
cNX*	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
cN0	Linfonodos regionais não acometidos (avaliação clínica ou por imagem)
cN1	Metástases em linfonodos móveis ipsilaterais em nível I, II
CN1 mi**	Micrometástases (aproximadamente 200 células, $> 0,2$ mm, $\leq 2,0$ mm)
cN2	Metástases em linfonodos ipsilaterais fixos ou coalescentes em nível I, II Ou metástase em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral na ausência de acometimento de linfonodos axilares
cN2a	Metástases em linfonodos ipsilaterais fixos ou coalescentes uns os outros ou a outras estruturas em nível I, II
cN2b	Metástase em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral na ausência de acometimento de linfonodos axilares
cN3	Metástases em linfonodos infraclaviculares ipsilaterais (Nível III axilar), com ou sem acometimento de linfonodos Nível I e II; Ou Metástase em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral na presença de acometimento de linfonodos axilares ipsilaterais Níveis I e II; Ou Metástases em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais (Nível III axilar), com ou sem acometimento de linfonodos axilares e mamários internos acometidos;
cN3a	Metástases em linfonodos infraclaviculares ipsilaterais,
cN3b	Metástase em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral na presença de acometimento de linfonodos axilares ipsilaterais
cN3c	Metástases em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais

Observação: sufixos (sn) e (f) devem ser adicionados a categoria N quando confirmados por linfonodo sentinela ou PAAF/Core biópsia respectivamente.

* Categoria cNX deve ser utilizado nos casos em que o linfonodo foi retirado cirurgicamente previamente ou quando não houver documentação do exame clínico da axila.

**Categoria cN1 mi deve ser utilizado quando o linfonodo sentinela foi retirado antes da ressecção tumoral, mais frequente em casos de quimioterapia neoadjuvante.

Definição Regional de Linfonodos Patológicos (pN)

Categorias pN	Critérios pN
pNX	Linfonodos não podem ser avaliados (não foram removidos para estudo histopatológico ou foram previamente removidos)
pN0	Ausência de metástases linfonodais ou Células Tumorais Isoladas (CTI) apenas
pN0(i+)	CTI (grupamento de células não maior que 0,2 mm) em linfonodos regionais
pN0(mol+)	Achados moleculares por reação de cadeia de transcriptase polimerase (RT-PCR); ausência de CTIs
pN1	Micrometástasis; ou metástases em 1-3 linfonodos axilares; e/ou cadeia mamária interna clinicamente negativos com linfonodos apresentando micrometástases ou macrometástases em biópsia de linfonodo sentinela (BLS)
pN1mi	Micrometástases (aproximadamente 200 células, > 0,2 mm, ≤ 2,0 mm)
pN1a	Metástases em 1-3 linfonodos axilares, com pelo uma metástase maior que 2.0 mm
pN1b	Metástase em cadeia mamária interna ipsilateral, excluindo CTIs
pN1c	pN1a e pN1b combinados
pN2	Metástases em 4-9 linfonodos axilares, ou linfonodos de cadeia mamária interna positivos por imagem na ausência de metástases linfonodais
pN2a	Metástases em 4-9 linfonodos axilares (pelo menos um tumor maior que 2.0mm)
pN2b	Metástases clínicas em cadeia mamária interna com ou sem confirmação microscópica; com linfonodos de cadeia axilar histopatologicamente negativos
pN3	Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares; Ou em linfonodo infraclavicular (Nível III axilar); Ou linfonodos da cadeia mamária interna positivos por imagem na presença de 1 ou mais linfonodos axilares Nível I, II axilar; Ou em linfonodos ipsilaterais supraclaviculares
pN3a	Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos 1 tumor maior que 2.0 mm); Ou em linfonodo infraclavicular (Nível III axilar);
pN3b	pN1a ou pN2a na presença de cN2b (imagem positiva da cadeia mamária interna); Ou pN2a na presença de pN1b
pN3c	Metástases em cadeia supraclavicular ipsilateral

Observação: Sufixos (sn) e (f) devem ser adicionados a categoria N quando confirmados por linfonodo sentinela ou PAAF/Core biópsia respectivamente, quando não houver ressecção de linfonodos.

Definição de Metástases a Distância (M)

Categorias M	Critérios M
	Ausência de evidências clínicas ou radiográficas de metástases a distância *
cM0(i+)	Ausência de evidências clínicas ou radiográficas de metástases a distância na presença de depósito de células tumorais ≤ 0.2 mm detectados microscopicamente ou por técnicas de biologia molecular em amostras de sangue, osso, medula ou outro não regional tecido em pacientes com ausência de sinais e sintomas de metastases
	Metástases a distância detectados clínica ou radiograficamente,
	Qualquer prova histológica de metástase a distância; ou se em órgãos não regionais presença de metástases maiores que 0.2 mm

* Observação: Estudos por imagem NÃO são necessários para classificação na categoria cM0

Grupos de Estágios Anatômicos segundo a AJCC

T	N	M	Estádio
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1 mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Qualquer T	N3	M0	IIIC
Qualquer T	Qualquer N	M1	IV

GRUPOS DE ESTÁDIOS PROGNÓSTICOS SEGUNDO AJCC

ESTADIAMENTO PROGNÓSTICO CLÍNICO

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadiamento Prognóstico Patológico
Tis N0 M0	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
Negativo		Positivo	Positivo	IA	
			Negativo	IB	
		Negativo	Positivo	IB	
			Negativo	IB	

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadramento Prognóstico Patológico
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
		Negativo	Positivo	Negativo	IIA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IIA
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
		Negativo	Positivo	Negativo	IIA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IIA
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	IIA
		Negativo	Positivo	Negativo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
	Negativo	Positivo	Positivo	IIB	
			Negativo	IIB	
		Negativo	Positivo	IIB	

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadimento Prognóstico Patológico
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
				Negativo	IIB
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadamiento Prognóstico Patológico
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
				Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
				Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIA
				Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadiamento Prognóstico Patológico
T4 N0 M0 T4* N1*** M0 T4 N2 M0 Qualquer T N3 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
			Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
			Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIB
			Positivo	Positivo	IIIB
				Negativo	IIIC

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadiamento Prognóstico Patológico
Qualquer T Qualquer N M1	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	IV

* T1 inclui T1 mi.

**N1 Não inclui N1 mi. T1 N1 mi M0 e T0 N1 mi M0 cânceres são incluídos no Estadiamento prognóstico com T1 N0 M0 cânceres do mesmo estatus de fator prognóstico.

***N1 inclui N1 mi. T2, T3 e T4 cânceres e N1 mi são incluídas no estadiamento prognóstico com T2 N1, T3 N1 e T4 N1, respectivamente.

ESTADIAMENTO PROGNÓSTICO PATOLÓGICO

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadiamento Prognóstico Patológico
Tis N0 M0	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IA
			Negativo	Positivo	IA
				Negativo	IA
Negativo		Positivo	Positivo	IA	
			Negativo	IB	
		Negativo	Positivo	IB	
			Negativo	IB	

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadamiento Prognóstico Patológico
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IB
			Negativo	Positivo	IB
		Negativo		IIA	
		Negativo		IIB	
		G2	Positivo	Positivo	Positivo
	Negativo				IB
	Negativo			Positivo	IB
			Negativo	IIA	
			Negativo	IIB	
	G3		Positivo	Positivo	Positivo
		Negativo			IIA
		Negativo		Positivo	IIA
			Negativo	IIB	
			Negativo	IIC	
		G3	Positivo	Positivo	Positivo
	Negativo				IIA
	Negativo			Positivo	IIB
			Negativo	IIC	
			Negativo	IIC	

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadamiento Prognóstico Patológico	
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA	
				Negativo	IIB	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB	
				Negativo	IIB	
			Negativo	Positivo	IA	
				Negativo	IIB	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB	
				Negativo	IIB	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB	
				Negativo	IIB	
			Negativo	Positivo	IB	
				Negativo	IIB	
		G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIB
	Negativo		Positivo	Positivo	IIB	
				Negativo	IIB	
			Negativo	Positivo	IIB	
				Negativo	IIB	
	Negativo		Positivo	Positivo	IIB	
				Negativo	IIB	
Negativo		Positivo	IIB			
		Negativo	IIB			

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadamiento Prognóstico Patológico
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
		Negativo		IIIA	
		Negativo		IIIA	
		G2	Positivo	Positivo	Positivo
	Negativo				IIIA
	Negativo			Positivo	IIIA
				Negativo	IIIA
	Negativo		Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
		Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIC

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadiamento Prognóstico Patológico
T4 N0 M0 T4* N1*** M0 T4 N2 M0 Qualquer T N3 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
		Negativo		IIIB	
		Negativo		IIIB	
		G2	Positivo	Positivo	Positivo
	Negativo				IIIB
	Negativo			Positivo	IIIB
			Negativo	IIIB	
			Negativo	IIIC	
	G3		Positivo	Positivo	Positivo
		Negativo			IIIB
		Negativo		Positivo	IIIB
			Negativo	IIIB	
			Negativo	IIIC	

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadiamento Prognóstico Patológico
Qualquer T Qualquer N M1	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	IV

* T1 inclui T1 mi.

**N1 Não inclui N1 mi. T1 N1 mi M0 e T0 N1 mi M0 cânceres são incluídos no Estadiamento prognóstico com T1 N0 M0 cânceres do mesmo estatus de fator prognóstico.

***N1 inclui N1 mi. T2, T3 e T4 cânceres e N1 mi são incluídas no estadiamento prognóstico com T2 N1, T3 N1 e T4 N1, respectivamente.

ESTADIAMENTO PROGNÓSTICO PATOLÓGICO GENÔNIMCO

Quando Oncotype Dx for menor que 11

TNM	Grau tumoral	Estatus HER2	Estatus RE	Estatus RP	Estadiamento Prognóstico Patológico
T1 N0 M0 T2 N0 M0	Qualquer	Negativo	Positivo	Qualquer	IA

ANEXO B - Parecer Consubstanciado do CEP da FCECON

FUNDAÇÃO CENTRO DE
CONTROLE DE ONCOLOGIA
DO ESTADO AMAZONAS -

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: PERFIL ANATOMOPATOLÓGICO E IMUNOHISTOQUÍMICO DAS PACIENTES COM
CANCER DE MAMA ATENDIDAS NA FCECON

Pesquisador: Bruno Monção Paolino

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50095815.3.0000.0004

Instituição Proponente: Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.447.060

APÊNDICES

APÊNDICE A - Declaração de Conflito de Interesses

Ao coordenador do programa de pós graduação em cirurgia- PPGRACI

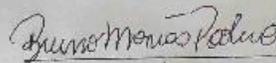
Declaração de Conflitos de Interesse,

Eu, Bruno Monção Paolino, autor do trabalho intitulado "ANÁLISE DOS SUBTIPOS IMUNOISTOQUÍMICOS DE CÂNCER DE MAMA EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA NO AMAZONAS" declaro que não possuo nenhum conflito de interesse de ordem:

- (X) financeiro,
- (X) comercial,
- (X) político,
- (X) acadêmico e,
- (X) pessoal,

Declaro também que não houve financiamento de qualquer forma para realização do mesmo.

Manaus, 26 de Novembro 2018



Bruno Monção Paolino

APÊNDICE B - Cronograma de Execução física

Início: JANEIRO/ 2016 Término: DEZEMBRO/ 2017 Duração=24 meses

Item	ATIVIDADES	Meses 2016											
		JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ
01	Preparação do estudo	X	x										
02	Submissão ao CEP		x	x									
03	Levantamento de dados				X	X	X	X	X	X	X	X	X

Item	ATIVIDADES	Meses 2017											
		JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ
03	Levantamento de dados	X	X	X	X	X	X	X	X				
04	Inserção de dados								X	X	X		
05	Análise de dados										X	X	X

Item	ATIVIDADES	Meses 2018											
		JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ
06	Desenvolvimento do produto	X	X	X	X	x	x						
07	Elaboração do TCC para Qualificação	X	X	X	X	x	x						
08	Qualificação							x					
09	Correção de TCC							x	x	x	x		
10	Defesa								x	x	x		

APÊNDICE C - Orçamento

Material	Preço	Quantidade	Total
Resma de Folha A4	R\$ 15,00	10	R\$ 100,00
Cartucho de impressora	R\$ 60,00	5	R\$ 100,00
Material de escritório			R\$ 100,00
HD Externo			R\$ 300,00
Total			R\$ 600,00

APÊNDICE D - Fontes Financiadoras

Este projeto não possui fontes financiadoras e será realizado com recursos da equipe de pesquisa.

APÊNDICE E - Solicitação de Dispensa de Termo de Compromisso Livre e Esclarecido

O estudo proposto apresenta inúmeros desafios de acessibilidade dos pacientes como os enumerar a seguir:

- 1 - Começando pelo tempo retrospectivo que se pretende abranger de 10 anos;
- 2- Muitas pacientes receberam alta ambulatorial da FCECON no período escolhido para análise;
- 3- Muitas pacientes faleceram durante este período devido ao câncer de mama em nossa região ter taxa de mortalidade alta em consequência do diagnóstico tardio e ao estadiamento avançado ao diagnóstico;
- 4- Muitas pacientes moram no interior do estado e outras fora do estado do Amazonas;
- 5- Dados cadastrais dos mesmos estarem desatualizados nas fonte de dados do FCECON;
- 6- As informações fornecidas pelo banco de dados do laboratório de patologia do FCECON estimam um grande número de pacientes, em torno de 1000.

Por todas as razões citadas acima, o estudo possui limitações de acesso aos pacientes muito grandes que inviabilizam o contato aos mesmos.

É importante ressaltar o fato de ser um estudo inédito no estado e de suma importância para embasamento para atividades clínicas, acadêmicas e de planejamento de ações para o combate ao câncer de mama em nossa região, tendo a equipe de pesquisa o compromisso com o cuidado e anonimato dos dados coletados, venho solicitar a isenção do TCLE.

Atenciosamente,

Bruno Monção Paolino

APÊNDICE F - Ficha Individual de Investigação

Projeto: Análise de subtipos imunoistoquímicos de pacientes atendidas na FCECON, Manaus/AM

1. Ficha: _____

2. Iniciais: _____ **3. Prontuário** _____

4. Idade: _____

5. LHP diagnóstico de CA de mama: () sim Data ____/____/____ () não

6. Subtipo

a. () Carcinoma Ductal infiltrante

b. () Carcinoma lobular infiltrante

c. () carcinoma lobular in situ

d. () Carcinoma ductal in situ

e. () outro qual? _____

7. Grau histológico: I () II () III ()

8. Imunohistoquímica: () Sim. Data __/__/__ () Não

9. R. Estrogênio ()- ()+. Quanto _____

10. R. Progesterona ()- ()+. Quanto _____

11. HER2 ()- ()+ ()++ ()+++

12. FISH teste: () positivo () inconclusivo () negativo

13. KI67 () < 14% () > 14%

14. Subtipo: () luminal A () luminal B () luminal híbrido () Tipo Her2 () triplo negativo

Observações:

DATA: ____/____/____

Investigador

APÊNDICE G - Carta de anuência

Termo de Anuência Mastologia

De: Bruno Monção Paolino

Para: Vossa excelência Sr. Elias Carvalho

Chefe do Departamento de Mastologia da FCECON

Assunto: Solicitação de Anuência

Senhor Secretário,

Eu, Bruno Monção Paolino, aluno de residência médica em Mastologia da FCECON, responsável pelo estudo intitulado " PERFIL ANATOMOPATOLÓGICO E IMUNOHISTOQUIMICO DAS PACIENTES COM CANCER DE MAMA ATENDIDAS NO FCECON", data vênia, solicito a Vossa senhoria a ANUÊNCIA para executar a coleta de dados para minha pesquisa, junto a este departamento, sob sua gestão.

Na expectativa de um pronunciamento favorável, antecipadamente agradeço.

Atenciosamente,

Bruno Monção Paolino
Bruno Monção Paolino

*NA DIA 10/04/2010
TRABALHO*

Elias Carvalho
Dr. Elias Carvalho
IGOAM
CRM 1536

APÊNDICE H - Termo de compromisso de utilização de dados

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS INSTITUCIONAIS

Título do projeto: PERFIL ANATOMOPATOLÓGICO E IMUNOHISTOQUIMICO DAS PACIENTES COM CANCER DE MAMA ATENDIDAS NO FCECON

Pesquisador responsável: BRUNO MONCAO PAOLINO

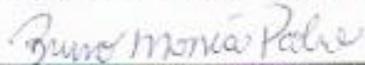
Setor/departamento: MASTOLOGIA

Instituição: FCECON

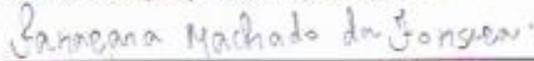
Telefone para contato: 92 99466-1778

Os pesquisadores responsáveis pelo projeto supracitado se comprometem a preservar a privacidade dos sujeitos cujos dados serão obtidos em prontuários digitais e físicos assim como nos banco de dados do setor de patologia da FCECON . Os pesquisadores concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do presente projeto, não podendo ser utilizadas para nenhum outro fim, sem a autorização individual e expressa dos sujeitos envolvidos. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima, garantindo o sigilo dos participantes e informantes.

Manaus, 08 de Novembro de 2015.



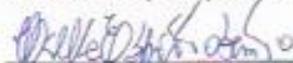
Assinatura do pesquisador responsável CPF



Assinatura do participante da equipe CPF



Assinatura do participante da equipe CPF



Assinatura do participante da equipe CPF