

**IMPACTO DO ESTADIAMENTO CLÍNICO,  
PATOLÓGICO E PROGNÓSTICO NA  
SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE  
MAMA ESTÁDIO IV TRATADAS NO A.C.  
CAMARGO *CANCER CENTER* NO PERÍODO DE  
2000 A 2012**

**FERNANDA PEREZ MAGNANI LEITE**

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio  
Prudente para obtenção do Título de Mestre em  
Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

**Orientador: Fabiana Baroni Alves Makdissi**

**Co-Orientadores: Maria Paula Curado, Solange  
Moraes Sanches**

**São Paulo**

**2021**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Leite, Fernanda Perez Magnani

**Impacto do Estadiamento Clínico, Patológico e Prognóstico na sobrevida de pacientes com câncer de mama Estádio IV tratadas no AC Camargo Cancer Center no período de 2000 a 2012** / Fernanda Perez Magnani Leite - São Paulo,

2021.

46p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:

Oncologia.

Orientador: Fabiana Baroni Alves Makdissi

Descritores: 1. câncer de mama; 2. metástase; 3. sobrevida; 4. fatores prognósticos; 5. estadiamento

## **DEDICATÓRIA**

Dedico essa dissertação de mestrado ao meu marido Eric e ao nosso filho Pedro, que me deram tanto suporte, carinho e tiveram paciência em todas as horas de estudo. Vocês são presentes de Deus em minha vida e os amo profundamente.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a agradeço a Deus por me iluminar e dar sabedoria para seguir com este trabalho.

À Dra. Fabiana Baroni Alves Makdissi, pela orientação, sua grande generosidade e amor em me ajudar, pela amizade sincera, pelo incentivo que com certeza me fez concluir. Muito obrigada Dra, não tenho nem palavras para agradecer, obrigada por TUDO. Sem a sua ajuda essa defesa não seria possível.

À Dra Maria Paula Curado pelo incentivo e grande ajuda com toda parte estatística para a realização deste trabalho e na produção do artigo científico. A senhora foi anjo em todos os momentos, obrigada pela paciência.

Agradeço à Dra Gisele Aparecida Fernandes por toda ajuda com a estatística, produção da aula, artigo. Por toda disponibilidade e carinho em ensinar, por horas e horas. Muito obrigada Gi.

À Dra Solange Moraes Sanches por ajudar com sugestões para discussão e artigo.

Agradeço à Silvana Soares dos Santos, enfermeira de pesquisa do Departamento de Mastologia, por toda ajuda, pelo material, revisão e todos ensinamentos.

Agradeço ao Dr Fabio Makdissi pela dica no final do trabalho que ajudou demais no entendimento dos resultados e me possibilitou aprender mais uma técnica de estatística.

Agradeço a Dra Rossana que me ensinou com toda paciência e carinho a ultima análise do trabalho que foi motivado pelo Dr Fabio Makdissi. Muito obrigada aos dois.

Agradeço aos meus sogros, Junez e Aparecida, por ficarem com meu bebê para que eu pudesse fazer as reuniões. Sem essa ajuda não seria possível.

Agradeço a minha mãe, Conceição, exemplo de mulher guerreira a quem me inspiro na força e agradeço toda dedicação e superação para me ver formada médica.

## RESUMO

Leite, FPM. **Impacto do Estadiamento Clínico, Patológico e Prognóstico na sobrevida de pacientes com câncer de mama estágio IV tratadas no AC Camargo Cancer Center no período de 2000 a 2012.** São Paulo, 2021. [São Paulo; 2021. [Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente].

**Introdução:** O câncer de mama é a causa mais frequente de morte por câncer entre as mulheres no mundo. É a segunda causa de morte entre as mulheres, depois das doenças cardiovasculares. O tratamento do câncer de mama é multidisciplinar e exige cuidado em centros que possam oferecer tratamento terciário, mas a dificuldade de acesso a esses locais onde todos os tratamentos são realizados em um mesmo centro, dificulta a análise de dados de sobrevida. O conhecimento dos fatores prognósticos é de fundamental importância na determinação da terapêutica. **Objetivo:** Analisar os fatores prognósticos associados a sobrevida das pacientes com câncer de mama metastático de novo. **Material e Métodos:** Trata-se de coorte retrospectiva de mulheres portadoras de câncer de mama metastático de novo tratadas no A.C. Camargo Cancer Center no período 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2012. Os casos foram identificados no Registro Hospitalar de Cancer. Foi estimada a sobrevida global (SG) em cinco anos com o estimador produto-limite Kaplan-Meier e o teste de Log-Rank para testar diferenças entre as curvas, e a regressão múltipla de Cox e todos os testes foram considerados significantes com  $p < 0,05$ . **Resultados:** Das 265 pacientes analisadas a estimativa de sobrevida em cinco anos foi 31,3%. Houve diferença na sobrevida, segundo idade categorizada ( $\leq 50$  anos, 51-70 anos;  $\geq 71$  anos) ( $p < 0,046$ ), cirurgia do tumor primário da mama (mastectomia e quadrantectomia) ( $p < 0,001$ ), hormonioterapia exclusiva ou como tratamento multimodal ( $p < 0,001$ ), quimioterapia simultânea a radioterapia, hormonioterapia, terapia alvo ou cirurgia ( $p < 0,088$ ), período de início do tratamento 2000-2005 e 2006-2012 ( $p < 0,004$ ), escolaridade ( $p < 0,001$ ), tumores luminais ( $p < 0,003$ ) e ter sido tratada no período de 2006 a 2012 ( $p = 0,043$ ). No modelo múltiplo ajustado por escolaridade permaneceram como fatores preditores de melhor prognóstico ter feito cirurgia (HR 0,46 IC 95% 0,32 - 0,66), tumores luminais (HR 0,34 IC 95% 0,23 - 0,50) e terapia alvo (HR 0,27 IC 95% 0,15 - 0,46). **Conclusão:** A sobrevida das pacientes com câncer de mama metastática de novo foi maior quando a paciente teve um tumor luminal, quando teve tumor HER2 (+) e teve acesso ao tratamento com terapia alvo, e quando a cirurgia foi incluída no tratamento multimodal.

**Palavras-Chave:** câncer de mama, sobrevida, metástase.

## SUMMARY

Leite, FPM. **Impact of Clinical, Pathological and Prognostic Staging on the survival of patients with stage IV breast cancer treated at the AC Camargo Cancer Center from 2000 to 2012.** São Paulo, 2021. [São Paulo; 2021. [Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente].

**Introduction:** Breast cancer is the most frequent cause of cancer death among women worldwide. It is the second leading cause of death among women, after cardiovascular disease. The treatment of breast cancer is multidisciplinary and requires care in centers that can offer tertiary treatment, but the difficulty of accessing these places where not all treatments are carried out in the same center makes the analysis of survival data difficult. The knowledge of prognostic factors is of fundamental importance in determining the therapy. **Objective:** To analyze the prognostic factors associated with survival of patients with de novo metastatic breast cancer. **Material and Methods:** This is a retrospective cohort of women with de novo metastatic breast cancer treated at the AC Camargo Cancer Center in the period January 1, 2000 to December 31, 2012. Cases were identified in the Hospital Cancer Registry. The five-year overall survival (OS) was estimated with the Kaplan-Meier product-limit estimator and the Log-Rank test to test differences between the curves, and Cox multiple regression and all tests were considered significant with  $p < 0.05$ . **Results:** Of the 265 patients analyzed, the estimated five-year survival was 31.3%. There was a difference in survival according to categorized age ( $\leq 50$  years, 51-70 years;  $\geq 71$  years) ( $p < 0.046$ ), primary breast tumor surgery (mastectomy and quadrantectomy) ( $p < 0.001$ ), hormone therapy alone or as treatment multimodal ( $p < 0.001$ ), simultaneous chemotherapy with radiotherapy, hormone therapy, target therapy or surgery ( $p < 0.088$ ), treatment initiation period 2000-2005 and 2006-2012 ( $p < 0.004$ ), education ( $p < 0.001$ ), tumors luminal ( $p < 0.003$ ) and having been treated in the period from 2006 to 2012 ( $p = 0.043$ ). In the multiple model adjusted for education, having had surgery (HR 0.46 95% CI 0.32 - 0.66), luminal tumors (HR 0.34 95% CI 0.23 - 0.50) remained as predictors of better prognosis) and target therapy (HR 0.27 95% CI 0.15 - 0.46). **Conclusion:** The survival of patients with de novo metastatic breast cancer was higher when the patient had a luminal tumor, when she had HER2 (+) tumor and had access to treatment with targeted therapy, and when surgery was included in the multimodal treatment.

**Keywords:** breast cancer, survival, metastasis

## LISTA DE FIGURA

<b>Figura 1</b>	Sobrevida global estimada em 60 meses das pacientes com câncer de mama metastático de novo.	14
-----------------	---	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características sócio-demográficas, estadiamento clínico e subtipo moleculares das pacientes portadoras de câncer de mama metastático tratadas no A C Camargo Cancer Center no período de 2000 a 2012.	10
<b>Tabela 2</b>	Tipo de tratamento das pacientes portadoras de câncer de mama metastáticas no A C Camargo no período de 2000 a 2012.	12
<b>Tabela 3</b>	Sobrevida de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas de 265 pacientes com câncer de mama metastático de novo.	15
<b>Tabela 4</b>	Fatores prognósticos associados a sobrevida das pacientes portadoras de câncer de mama metastáticas no A C Camargo no período de 2000 a 2012.	18

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>BLS</b>	Biópsia do Linfonodo Sentinela
<b>CONCORD</b>	Global surveillance of cancer survival
<b>CONS</b>	Cirurgia Conservadora
<b>EAX</b>	Linfadenectomia axilar (esvaziamento)
<b>EP</b>	Estadiamento patológico
<b>EPr</b>	Estadiamento prognóstico
<b>GH</b>	Grau histológico
<b>HER2</b>	Human Epidermal growth factor Receptor-type 2
<b>HT</b>	Hormonioterapia
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>M</b>	Metástase
<b>MAST</b>	Mastectomia
<b>N</b>	Linfonodo
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>QYHT</b>	Quimioterapia + Hormonioterapia
<b>RE</b>	Receptor de estrógeno
<b>RDT</b>	Radioterapia
<b>RHC</b>	Registro Hospitalar
<b>RP</b>	Receptor de progesterona
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>T</b>	Tumor
<b>TA</b>	Terapia Alvo
<b>TNM</b>	Tumor/Linfonodo/Metástase

# ÍNDICE

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	5
2.1	Objetivos Específicos.....	5
3	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	6
3.1	Tipo de Estudo e População .....	6
3.2	Critérios de Seleção .....	6
3.2.1	Critérios de Inclusão .....	6
3.2.2	Critérios de Exclusão .....	6
3.3	Coleta de dados .....	7
3.4	Análise estatística .....	8
3.5	Aspectos éticos .....	8
4	<b>RESULTADOS</b> .....	10
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	19
6	<b>CONCLUSÃO</b> .....	24
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	25
	<b>ANEXOS</b>	
	<b>Anexo 1</b> Parecer Consubstanciado.....	30
	<b>Anexo 2</b> Aprovação CEP.....	34

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a causa mais frequente de mortes por câncer entre mulheres no mundo<sup>1</sup>. Em 2020, estima-se globalmente que mais de dois milhões de mulheres foram diagnosticadas com câncer de mama anualmente e, pelo menos, 694.996 mulheres morreram da doença, representando 15,5% do total de mortes por câncer<sup>1,2</sup>. No Brasil a estimativa de câncer de mama no ano de 2020, foi de 66.680 novos casos. É a segunda causa de morte entre as mulheres, depois das doenças cardiovasculares, segundo o Instituto Nacional do Câncer (2020)<sup>3</sup>. Nos Estados Unidos e na Europa a mortalidade por câncer de mama está em declínio devido ao diagnóstico precoce e tratamentos protocolares<sup>4,5</sup>. Entretanto, no Brasil a taxa de mortalidade se mantém alta, 56,2 casos para cada 100 mil mulheres, e a incidência variável entre as regiões brasileiras com taxas elevadas na região sul/sudeste e baixa na região norte<sup>6,7</sup>.

Dentre os fatores de risco associados ao aumento do risco de câncer de mama feminino destacam-se: idade (acima dos 50 anos), história familiar de câncer de mama, menarca precoce, menopausa tardia, terapia de reposição hormonal, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais e exposição à radiação ionizante (durante a puberdade), obesidade<sup>8,9,10</sup>. Já dentre os que reduzem está a atividade física, alimentação saudável e amamentação<sup>9,10</sup>.

A sobrevida global é o parâmetro mais utilizado para avaliar resultados do tratamento do câncer de mama e alguns dos fatores prognósticos mais importantes são: tamanho do tumor, status dos linfonodos e dos receptores hormonais, grau histológico

e idade ao diagnóstico<sup>8,9</sup>. No entanto, sabemos que a heterogeneidade de acesso aos locais de tratamento quanto a possibilidade de utilização dos vários tipos de tratamento de acordo com o subtipo de câncer podem ser decisivos nesta sobrevida status dos linfonodos e dos receptores hormonais, grau histológico e idade<sup>9</sup>.

São várias as características tumorais avaliadas na sobrevida das pacientes e entre as mais conhecidas estão o tipo histológico, a classificação do TMN (tamanho do tumor, número de linfonodos comprometidos, presença de metástases a distância), o grau nuclear, o grau de proliferação celular (Ki67), os receptores hormonais (estrógeno e progesterona), o receptor de protooncogene HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-type 2), o envolvimento de linfonodos axilares, a presença de multifocalidade, a invasão perineural, linfática e vascular, e o extravasamento capsular linfonodal<sup>9,11</sup>. E ainda, não somente a presença de receptores, mas seus níveis de expressão e positividade têm influência no tratamento e assim, na sobrevida das pacientes. Pacientes com receptores de estrógeno fortemente positivas, mas com baixa expressão de receptor de progesterona podem vir a responder de forma variada aos bloqueios hormonais<sup>8,9</sup>. Segundo dados CONCORD (Global surveillance of cancer survival) a sobrevida global do câncer de mama inicial em 5 anos é maior que 80% na maior parte dos países<sup>11</sup>. No Brasil infelizmente, nossa realidade é pior e estamos com 73,6% de sobrevida neste grupo de pacientes<sup>11,12</sup>. No entanto, são poucos os estudos com análise de sobrevida e existem variações. Em Goiânia por exemplo, em um estudo realizado por Freitas et al, em 2017, a sobrevida global em 5 anos, no período de 1995 a 2003 foi 72,1% quando analisou a sobrevida das pacientes com câncer de todos os estadios no estado de Goiânia, já no ACCamargo *Cancer Center* a sobrevida para o câncer de mama, em 5 anos quando se analisou pacientes de todos os estadios,

atendidas em um único centro de referência, no período de 2000 a 2012 foi 93,1% para estágio I e II<sup>12,13</sup>.

Neste mesmo estudo do ACCamargo de 2018 observamos um aumento de sobrevida de 20% para 40,8% nas pacientes portadoras de câncer de mama metastático de novo, porém o estudo não avaliou os fatores que influenciaram esta melhora de sobrevida<sup>13</sup>.

O câncer de mama metastático de novo é assim denominado quando a metástase é diagnosticada no mesmo momento que o tumor primário. Afeta aproximadamente 3,5% – 10% das pacientes com câncer de mama.<sup>14,15,16</sup> A sobrevida do câncer metastático de novo é em torno de 25% em 5 anos no mundo<sup>16,17</sup>, no Brasil essa probabilidade está em 17% e 19,9%<sup>12,14</sup>.

O câncer de mama metastático de novo já não é mais uma doença locorregional, sendo assim, não segue a mesma regra de tratamento de uma doença inicial<sup>16</sup>. Por ser considerada uma doença sistêmica, não tem no tratamento cirúrgico a sua base, como acontece nas pacientes com doenças iniciais<sup>18</sup>, e é classificada em grupos clinicamente relevantes para o tratamento, de acordo com a positividade ou negatividade dos receptores de estrogênio, progesterona e HER2 que necessita de tratamento multimodal no local primário e metástase<sup>19,20,21</sup>. Os locais mais frequentes de metástases são ossos, pulmão, fígado e sistema nervoso central<sup>20,21</sup>

Por ser uma doença heterogênea com evolução diversa, vários estudos foram desenvolvidos para conhecimento da biologia tumoral, avanços nos diagnósticos e criação de novos medicamentos, assim aumentando a sobrevida global das pacientes metastáticas<sup>22,23,24</sup>.

Portanto torna-se importante investigar os fatores prognósticos implicados na sobrevida das pacientes com câncer de mama metastático de novo bem como identificar fatores preditivos pois é uma doença com alta mortalidade e que possui mais mutações e maior complexidade que os estádios iniciais, sendo assim a identificação destas mutações também ajudaria na condução de um tratamento individualizado<sup>20</sup>.

Dessa forma, observando o aumento de sobrevida das pacientes metastáticas de novo no AC Camargo *Cancer Center* optamos por estudar este grupo para analisar as características tumorais, os tratamentos realizados e melhora da sobrevida.

## 2 OBJETIVOS

Avaliar a sobrevida global das pacientes com câncer de mama metastático de novo e os fatores prognósticos associados, em uma coorte retrospectiva no AC Camargo Cancer Center no período de 2000 a 2012.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sócio demográficas
- Descrever o perfil dos receptores de estrógeno, progesterona e HER2, grau histológico, Ki67
- Descrever as terapêuticas adotadas;
- Análise da sobrevida quanto aos tratamentos;
- Análise da sobrevida das pacientes quanto ao acesso ao tratamento (saúde pública e saúde suplementar);

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO**

Estudo de coorte retrospectiva de base hospitalar de mulheres portadoras de câncer de mama metastático de novo diagnosticadas no período 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2012, tratadas no A.C. Camargo Cancer Center.

#### **3.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO**

##### **3.2.1 Critérios de Inclusão**

Pacientes com câncer de mama metastático de novo tratadas no Hospital AC Camargo Cancer Center no período de 2000 a 2012.

##### **3.2.2 Critérios de Exclusão**

Câncer de mama metastático ao longo do tratamento ou recidivas.

### **3.3 COLETA DE DADOS**

Os casos foram extraídos do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do A.C. Camargo Cancer Center (RHC – ACCamargo).

As variáveis sócio-demográficas analisadas foram faixa etária ( $\leq 50$  anos, 51-69 anos,  $\geq 70$  anos), escolaridade (ensino fundamental completo e incompleto, ensino médio completo, ensino superior, ignorado), atendimento (convênio, sistema público de saúde - SUS). Também foram analisados os subtipos moleculares (Luminal, Luminal B, Luminal B Her 2 positivo, Her2 superexpresso e triplo negativo), grau histológico (1,2,3), número de linhas de quimioterapia e hormonioterapia, sítio de metástases. O tratamento foi estratificado de acordo com as combinações, cirurgia conservadora (ressecção segmentar e quadrantectomia), mastectomia, pesquisa de linfonodo sentinela axilar (sim e não) e esvaziamento axilar (sim e não); quimioterapia (sim e não); radioterapia (sim e não); hormonioterapia (sim e não) e terapia alvo (sim e não).

Os casos foram estadiados conforme a classificação do TNM 8 edição, AJCC, 2018 (American Joint Commission of Cancer) que acrescentou a avaliação do grau histológico, biomarcadores como receptor de estrógeno/ progesterona/ HER2 e painel de múltiplos genes<sup>25</sup>

### **3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para as variáveis qualitativas foram avaliadas a frequência absoluta (n) e relativa (%). O tempo de sobrevivência foi calculado subtraindo a data da última informação (segundo o status da última informação: vivo e óbito) pela data do diagnóstico. Foi utilizado o estimador do produto limite de Kaplan-Meier e para a comparação entre as curvas de sobrevivência foi aplicado o teste de *log rank*. O modelo de risco proporcional semiparamétrico de Cox foi utilizado para avaliar o potencial prognóstico para todas as variáveis. O Hazard Ratio (HR) e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados para todas as variáveis. Para o modelo múltiplo foram selecionadas as variáveis a partir do teste de Long Rank, do maior para o menor nível de significância estatística. A suposição de riscos proporcionais foi baseada nos resíduos de Schoenfeld. O nível de significância de todos os testes foi fixado em 0.05. O modelo múltiplo de Cox foi ajustado por escolaridade e faixa-etária. Todas as análises estatísticas foram realizadas no STATA 15 (College Station, Texas, 2015).

### **3.5 ASPECTOS ETICOS**

Esta pesquisa foi aprovada pelo Conselho de ética em pesquisa (CEP) sob número 2660/19. A pesquisa utilizará dados de um banco de dados institucional do A C Camargo Cancer Center. Este procedimento não irá alterar o acompanhamento das pacientes.

Foi respeitado o sigilo das informações. Foram respeitados os princípios enunciados na declaração de Helsinki e cumpridos os termos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Esta análise dos prontuários, por se tratar de uma análise retrospectiva, não modificará o padrão de tratamento já instituído e há ainda o fato de que muitas pacientes podem ter falecido ou abandonado o serviço, dificultando o uso de consentimento livre e esclarecido. Assim, solicitamos dispensa dele ao Comitê de Ética em pesquisa na impossibilidade de não termos conseguido contactar alguns pacientes.

## 5 RESULTADOS

No período de 2000 a 2012 foram identificados 265 pacientes com câncer de mama metastático de novo. Destas 33,8% (n=90), tem idade abaixo de 50 anos, 28,9% (n= 77) tinham ensino médio e superior completos e 78,5% (n= 208) receberam atendimento pelo convênio. Quanto ao estadiamento clínico, 51,4% (n= 136) das pacientes eram T4 e 40,8% (n= 108) eram T4b (invasão de pele), 34,3% (n=91) eram N1 (Tabela 1)

**Tabela 1** –Características sócio-demográficas, estadiamento clínico e subtipo moleculares das pacientes portadoras de câncer de mama metastático tratadas no A C Camargo Cancer Center no período de 2000 a 2012.

<b>Variável</b>	<b>n=265</b>	<b>%</b>
<b>Faixa etária</b>		
≤ 50	90	33,8
51 - 60	63	23,7
≥ 61	112	42,5
<b>T - Tamanho do tumor clínico</b>		
Tx	4	1,5
T1	12	4,5
T2	68	25,7
T3	43	16,2
T4A/C/D	28	10,6
T4B	108	40,8
Não informado	2	0,8
<b>N - Status linfonodal</b>		
N0	61	23
N1	91	34,3
N2	83	31,3
N3	28	10,5
Não informado	2	0,7
<b>Escolaridade</b>		
Ensino fundamental completo e incompleto	47	18,1

Ensino médio completo e superior	77	28,9
Ignorado	141	53
<b>Atendimento</b>		
Saúde pública	50	18,8
Saúde suplementar	208	78,5
Não informado	7	2,6
<b>Ano do diagnóstico</b>		
2000 - 2005	90	33,8
2006 - 2012	175	66,2
<b>Metástases n=324</b>		
Óssea	199	99,4
Pulmonar	97	64
Hepática	86	56,1
Sistema nervoso central	40	28,5
Outros*	76	66,1
<b>Subtipo molecular</b>		
Luminal	153	58
Luminal B Her 2 positivo	57	21
Her2 superexpresso	25	9,4
Triplo Negativo	19	7,1
Sem Informação	12	4,5
<b>Receptor HER 2</b>		
Negativo	171	64,5
Positivo	82	31
Não informado	12	4,3
<b>Receptor de estrógeno</b>		
Negativo	56	21
Positivo	202	76
Sem Informação	7	3
<b>Receptor de progesterona</b>		
Negativo	85	32
Positivo	170	64
Sem Informação	10	4
<b>Grau Histológico</b>		
1	15	5,6
2	126	47,5
3	106	40
Não informado	18	6,8

\*C16/C79/C25/C39/C42/C44/C47/C48/C56/C64/C69/C70/C72/C74/C78/C9

O subtipo molecular luminal ocorreu em 58% (n=153), 21% (n=56) luminal B HER 2 positivo, 9,4% (n= 25) Her2 superexpresso e 7,1% (n=19) triplo negativo. Dos

luminais 76% (202) tinham receptor de estrogênio positivo e 64% (n=170) receptor de progesterona positivo. O grau histológico 2 foi o mais frequente 47,5% (n=126).(Tabela 1).

Na avaliação das metástases todas as pacientes têm acometimento em múltiplos órgãos sendo o osso (CID C40 e C41) o mais acometido, seguido de pulmão (CID C34) e fígado (CID C22). (Tabela 1)

No tratamento multimodal das pacientes, dentre todos os tipos a quimioterapia foi realizada em 81,9% (n=217), radioterapia 76,7% (n=204), hormonioterapia 66,8% (n=177), terapia alvo 15,8% (n=42) e cirurgia 32,5% (n=86). Das pacientes submetidas a quimioterapia e hormonioterapia em 43,3% (n=115) foi utilizada uma ou duas linhas de quimioterapia e 42,5% (n=113) utilizaram entre 1-2 linhas de hormonioterapia. (Tabela 2)

**Tabela 2** – Tipo de tratamento das pacientes portadoras de câncer de mama metastáticas no A C Camargo no período de 2000 a 2012.

<b>Tratamento</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cirurgia do primário - mama</b>	86	32,5
<b>Tipo cirurgia mama - primário</b>		
Mastectomia	71	82,5
Cirurgia Conservadora	15	17,4
<b>Tipo cirurgia axilar</b>		
Esvaziamento axilar	76	96,2
Linfonodo sentinela	3	3,8
<b>Quimioterapia</b>		
Sim	217	81,9
Não	48	18,1
<b>Hormonioterapia</b>		
Sim	177	66,8

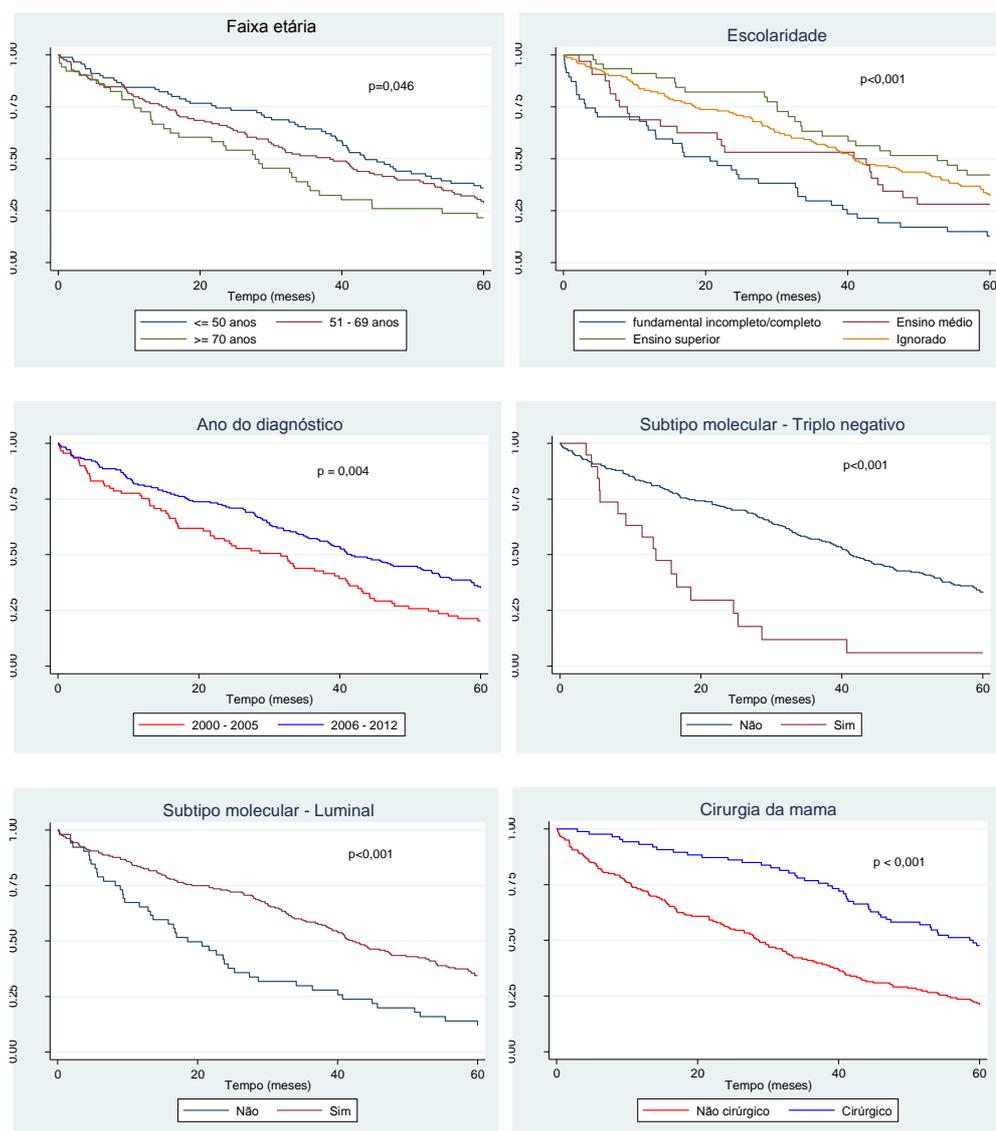
Não	88	33,2
<b>Terapia Alvo</b>		
Sim	42	15,8
Não	223	84,2
<b>Radioterapia da lesão primária - mama</b>	68	25,6
<b>Radioterapia das metástases</b>		
Não fez radioterapia	108	40,7
Óssea	76	28,6
Crânio total	40	15,1
Outros*	20	7,4
<b>Número de linhas de Quimioterapia</b>		
Não usou quimioterapia	51	19,2
1	69	26
2	46	17,3
3	19	7,1
4	23	9
5	19	7,1
6 - 9	13	5
Não informado	25	9,4
<b>Número de linhas de Hormonioterapia</b>		
Não usou hormonioterapia	84	32
1	59	22,2
2	54	20,3
3	40	15
4 - 6	16	6
Não informado	12	4,5

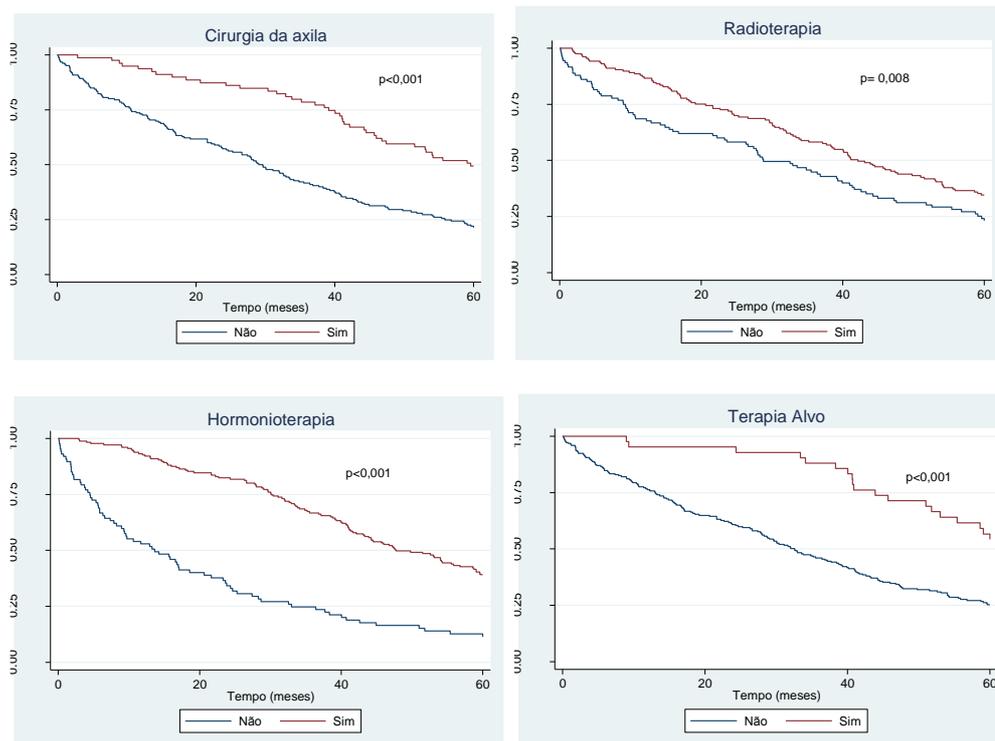
\* plastrão/ neuroeixo/ ocular/ linfonodos

A sobrevida global em 5 anos, no período de 2000 a 2012, foi de 31,3% nas pacientes com câncer de mama metastático de novo. Houve diferenças nas curvas de sobrevida para faixa-etária com maior sobrevida para mulheres com 50 anos ou menos (35,89%) e com ensino superior (42,2%), naquelas com subtipo molecular luminal (34,4%), nas que realizaram tratamento cirúrgico da mama e da axila (47,7% e 49,3%), radioterapia (34,5%), terapia alvo (54,2%), hormonioterapia (39,1). (Tabela 3 e Figura 1).

A estimativa da sobrevida de acordo com o ano do diagnóstico demonstrou melhora significativa no período de 2006-2012 sendo 20,22% de 2000-2005 e 34,95% de 2006-2012 ( $p < 0,01$ ). (Tabela 3 e Figura 1).

**Figura 1.** Sobrevida global estimada em 60 meses das pacientes com câncer de mama metastático de novo.





Houve redução de risco de morte nas pacientes que foram submetidas a tratamento cirúrgico (HR= 0,46 IC 95% 0,32-0,66), pacientes com tumores luminais (HR= 0,34 IC 95% 0,23-0,50), aquelas com tumores HER2 em uso de terapia alvo (HR= 0,27 IC 95% 0,15-0,46), observamos o aumento do risco de morte nas pacientes com comprometimento axilar N2 e N3 (HR= 1,71 IC 95% 1,12-2,62) (Tabela 4).

**Tabela 3.** Sobrevida de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas de 265 pacientes com câncer de mama metastático de novo.

Variável	Óbito/total	OS - 5y	p
<b>Faixa etária</b>			
≤ 50	68 (89)	35,89	
51 - 69	103 (124)	28,79	0,046
≥ 70	41 (51)	21,65	
<b>Acesso</b>			
SUS	41 (50)	26,18	
Convênio	164 (208)	31,82	0,897

Não avaliado	7		
<b>Escolaridade</b>			
fundamental incompleto/ completo	41 (47)	12,77	
Médio	23 (32)	28,13	<0,001
Superior	25(45)	42,2	
Ignorado	141		
<b>Ano do diagnóstico</b>			
2000-2005	71(89)	20,22	0,004
2006-2012	111(176)	34,95	
<b>Estadiamento clínico - cT</b>			
T0/1	9(16)	43,75	
T2	40(68)	39,93	
T3	25(43)	38,03	0,016
T4 A/C/D	21(28)	25	
T4B	85(108)	20,01	
Não avaliado	2		
<b>Estadiamento clínico - cN</b>			
N0	34(63)	44,18	
N1	56(91)	36,44	
N2	69(82)	15,85	<0,001
N3	21(27)	22,22	
Não avaliado	2		
<b>Principais metástases</b>			
Osso	101 (152)	31,92	
Pulmão	30(45)	32,15	0,466
Fígado/Sistema nervoso central	51 (69)	23,92	
<b>Luminal</b>			
Sim	136 (212)	34,44	<0,001
Não	46 (52)	11,92	
Não avaliado	1		
<b>Her 2</b>			
Sim	54(82)	33,84	0,496
Não	116 (171)	30,09	
Não avaliado	12		
<b>Triplo negativo</b>			
Sim	17 (19)	5,92	<0,001
Não	156 (237)	32,87	
Não avaliado	9		
<b>Grau histológico</b>			
1	11 (15)	25,28	
2	95 (126)	35,62	0,223
3	88 (106)	28,62	
Não avaliado	18		
<b>Cirurgia da mama</b>			

Sim	57 (86)	47,67	<0,001
Não	137(179)	21,05	
<b>Tipo de cirurgia da mama</b>			
Mastectomia	36(71)	49,3	0,586
Cirurgia conservadora	9(15)	40	
<b>Cirurgia da axila</b>			
Sim	51 (79)	49,37	<0,001
Não	142 (186)	21,33	
<b>Tipo de cirurgia da axila</b>			
Esvaziamento axilar	38(76)	50,00	0,801
Linfonodo sentinela	2(3)	33,33	
<b>Quimioterapia</b>			
Sim	173 (217)	30,77	0,088
Não	35 (48)	25,89	
<b>Radioterapia</b>			
Sim	124 (157)	34,53	0,008
Não	101 (108)	23,12	
<b>Terapia alvo</b>			
Sim	26 (42)	54,19	<0,001
Não	163 (223)	25,23	
<b>Hormonioterapia</b>			
Sim	135 (177)	39,11	<0,001
Não	76 (88)	11,41	
Não avaliado	1		
<b>Linhas de hormonioterapia</b>			
0	74 (74)	10,6	<0,001
1	43 (59)	39,07	
2	43 (54)	32,67	
3 -7	40 (56)	52,8	
Não avaliado	12		
<b>Linhas de quimioterapia</b>			
0	42 (44)	24,31	0,016
1	50 (69)	36,79	
2	36 (46)	30,09	
3 - 9	60 (74)	35,91	
Não avaliado	25		

Desta forma o manejo com quimioterapias sistêmicas, hormonioterapia, terapias alvos, cirurgia do primário demonstraram benefícios notáveis na sobrevida deste grupo.

**Tabela 4.** Análise multivariada da sobrevida das pacientes portadoras de câncer de mama metastáticas no A C Camargo no período de 2000 a 2012.

<b>Variável</b>	<b>HR</b>	<b>HRa* (IC 95%)</b>
<b>Cirurgia da mama</b>		
Não	1,00	1,00
Sim	0,42 (0,29 - 0,59)	0,46 (0,32 - 0,66)
<b>Luminal</b>		
Não	1,00	1,00
Sim	0,46 (0,33 - 0,65)	0,34 (0,23 - 0,50)
<b>Terapia alvo</b>		
Não	1,00	1,00
Sim	0,38 (0,23 - 0,61)	0,27 (0,15 - 0,46)
<b>cN</b>		
N0	1,00	1,00
N1	1,25 (0,81 - 1,91)	1,21 (0,78 - 1,87)
N2	2,15 (1,42 - 3,25)	1,71 (1,12 - 2,62)
N3	1,80 (1,04 - 3,10)	1,87 (1,06 - 3,28)
<b>Faixa etária</b>		
≤ 50 anos	1,00	1,00
51 - 69 anos	1,25 (0,89 - 1,74)	0,90 (0,62 - 1,29)
≥ 70 anos	1,67 (1,11 - 2,53)	0,98 (0,62 - 1,55)
<b>ESCOLARIDADE</b>		
Analfabeto	1,00	1,00
fundamental incompleto/ completo	0,59(0,35 - 0,98)	0,72 (0,41 - 1,27)
Médio	0,36 (0,22 - 0,60)	0,50 (0,29 - 0,85)
Superior	0,48 (0,33 - 0,69)	0,73 (0,48 - 1,09)

\*Test of proportional-hazards assumption p = 0,218

Ajustado por escolaridade e faixa-etária

## 6 DISCUSSÃO

O câncer de mama metastático é uma doença incurável, no entanto, mesmo incurável, para que a paciente tenha qualidade de vida mesmo em vigência de doença, existe a indicação de tratamento multimodal<sup>22,26</sup>. O perfil das pacientes metastáticas é variável nos estudos, já que é dependente de inúmeras características tanto tumorais quanto individuais e sociodemográficas<sup>26</sup>. Cada centro oferece atendimento a um tipo de paciente e um cenário de realidade cultural ou social. Sendo assim, as características sócio-demográficas vão variar de acordo com isso. Neste estudo, que tem como base o atendimento de pacientes de uma grande metrópole, cuja entrada de pacientes é eminentemente por operadoras de saúde cerca de 35,89% das pacientes tinham idade abaixo dos 50 anos, 80% pertenciam ao subtipo luminal e em relação ao tratamento combinado de quimioterapia, radioterapia e cirurgia a quimioterapia foi realizada por 81,9% e a cirurgia por 32,5%. Este perfil de pacientes foi similar às estudadas no ECOG - ACRIN 2108 que avaliou a sobrevida e a influência do tratamento cirúrgico em pacientes metastáticas de novo e não observou diferença na sobrevida global ou livre de progressão em 3 anos<sup>27</sup>.

Em relação ao acesso para atendimento, em nossa casuística verificamos que não houve diferença estatística na sobrevida das pacientes atendidas pelo sistema de saúde pública em comparação a saúde suplementar demonstrando que é importante ter um protocolo de atendimento baseado em evidências independente da fonte pagadora. Avaliando a sobrevida dos trabalhos brasileiros que verificaram somente pacientes atendidas pelo sistema de saúde pública e metastáticas com todos os subtipos moleculares podemos observar que a sobrevida em 5 anos destas é de 19,9%<sup>14</sup>. No

estudo AMAZONAS III, que é uma coorte prospectiva, de âmbito nacional, que fez a análise epidemiológica do cancer mama de todos os estadios e avaliou a diferença entre as pacientes atendidas pelo SUS e pós convênio ou particular foi observado que as pacientes atendidas no sistema público apresentam tumores em estadios mais avançados e mais dificuldade de acesso aos exames de rastreamento o que impacta no prognostico destas pacientes<sup>28</sup>.

A sobrevida global neste estudo foi de 31,3% em 5 anos maior que a aquela estimada de 25% em 5 anos identificado na literatura internacional<sup>16,17</sup> e 19,9% na da população brasileira do estado de Goiás atendida pelo sistema público de saúde.<sup>13,14</sup> Nossa casuística é de base hospitalar realizada em um centro de referência para tratamento do câncer, com maior número de atendimentos por convênio, com protocolos institucionais semelhantes entre as fontes pagadoras excetuando algumas medicações que não são disponibilizadas pelo sistema público. Avaliando o estadio das pacientes, 40,8% tinham tumores T4 com invasão de pele além de axila comprometida, sendo 80% tumores luminais. Assim como visto no estudo de Soran et al 2016 (estudo turco) onde 85,5% das pacientes tinham tumores luminais entretanto apenas 17,4% eram T429. Já no estudo de Badwe et al 2015 (estudo indiano) 60% eram luminais e foi avaliado estadiamento clinico<sup>30</sup>.

A quimioterapia foi o tratamento realizado por 81,9% e a cirurgia por 32,5% das pacientes analisadas. Assim como nos estudos turco e indiano em que parte da população avaliada foi submetida a tratamento cirúrgico e a grande maioria recebeu quimioterapia, sendo no estudo indiano 96,5% quimioterapia e 24,2% cirurgia, já no estudo turco 50,3% fizeram cirurgia e 100% foram submetidas a quimioterapia<sup>29,30</sup>.

Em nosso estudo todas as pacientes são multi-metastáticas, sendo os principais sítios ossos, pulmão, fígado e sistema nervoso central e não foi observado diferença na sobrevida quando avaliado os sítios de metástases. Já no trabalho de Tian et al 2021 que avaliou mutações e possíveis biomarcadores dos tumores metastáticas e correlacionou com impacto no tratamento e sobrevida, as metástases hepáticas tiveram um pior prognóstico em relação aos outros sítios<sup>31</sup>.

Dentre os tratamentos que as pacientes metastáticas são submetidas ao longo da doença, a cirurgia é uma possibilidade porém com indicação clássica para controle de complicações locais como sangramento e infecção<sup>18</sup>. Em nosso estudo observamos que as pacientes operadas tiveram uma sobrevida maior que as não operadas (47,67% e 21,05%).

E também identificamos que o momento para cirurgia não influenciou nesta melhora de sobrevida, ou seja, ser operada dentro da indicação clássica ou antes ou durante a quimioterapia não interferiu, mas o fato de ter o tumor primário removido aumentou a sobrevida em 26,62%.

Alguns estudos demonstram a melhora da sobrevida das pacientes metastáticas operadas entretanto ainda sem possibilidade de conclusão definitiva sobre o benefício real deste tratamento, principalmente por viés de seleção das pacientes. Badwe 2015 (estudo indiano) selecionou mulheres que responderam à quimioterapia de primeira linha à base de antraciclina e as randomizou para cirurgia de mama ou quimioterapia/hormonioterapia contínua<sup>30</sup>.

Ao excluir aquelas mulheres que não responderam à quimioterapia, Badwe 2015 (estudo indiano) excluiu os casos de pior prognóstico, já no estudo de Soran 2016

o grupo submetido à cirurgia de mama teve uma proporção maior de mulheres com tumores ER-positivos e HER2-negativos, menores de 55 anos e metástases ósseas isoladas em comparação com o grupo de terapia isolada sistêmica, conferindo um melhor prognóstico das pacientes cirúrgicas<sup>29,30,32</sup>.

As teorias sobre o impacto dos tratamentos locais citam a redução da carga tumoral, eliminação de células-tronco cancerígenas, reversão da imunossupressão induzida pelo tumor, diminuição da heterogeneidade clonal e redução da auto-propagação do tumor primário<sup>16,33</sup>. Na prática clínica, entretanto, o benefício na sobrevida dos tratamentos locais no câncer de mama metastático de novo é controverso. Estudos retrospectivos como de Soran 2016 mostraram que os tratamentos locais aumentam a sobrevida como em neste estudo<sup>29,30,33,34</sup>. Recentes ensaios clínicos randomizados que investigaram o benefício da sobrevida da cirurgia do local primário revelaram conclusões contraditórias como no ECOG ACRIN.

As razões para esta maior sobrevida precisam ser estudadas explorando as possíveis mutações e biomarcadores genéticos como identificado no estudo de Bertucci 2019 que verificou a presença de mutação em nove genes controladores como TP53, GATA3 entre outros, que impactam no prognóstico e sobrevida destas pacientes, concluíram que a doença metastática possui mais mutações e maior complexidade que as iniciais, sendo assim a identificação destas destas mutações ajudaria na condução de um tratamento individualizado e eficiente<sup>20</sup>.

Este estudo possui limitações inerentes aos estudos retrospectivos como falta de dados nos prontuários, não realização de testes como ki67 no período de 2000 a 2006 o que impactou na análise descritiva e não pode ser utilizado na análise múltipla

entretanto trata-se de um centro de referência especializado no tratamento de câncer onde os dados estão sistematicamente revisados e incluídos no registro hospitalar de câncer cuja a base de dados é supervisionada pelo Ministério da Saúde conforme portaria número 3.535/1998.

## 7 CONCLUSÃO

A sobrevida das pacientes com câncer de mama metastático de novo neste estudo foi de 31,3% em 5 anos. Os fatores prognósticos associados com maior sobrevida foram cirurgia do tumor primário, tumores luminais e uso de terapia alvo. Quanto as características sócio-demográficas tratou-se de pacientes em sua maioria abaixo de 50 anos, com pelo menos ensino médio completo e atendidas, na maior parte por convênios médicos.

O imunofenótipo mais comum foi o luminal, seguido do HER2 positivo, com grau histológico 2 mais prevalente e média de Ki67 de 36%.

Dentre os tratamentos aos quais as pacientes foram submetidas a grande maioria recebeu quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia e cirurgia. E naquelas com HER 2 positivo metade receberam terapia alvo. Pacientes submetidas a tratamento cirúrgico da mama tiveram maior sobrevida em relação aquelas que não tiveram a cirurgia do tumor primário incluído. Assim como a radioterapia, terapia alvo e hormonioterapia tiveram influencia com aumento de sobrevida naquelas pacientes que foram submetidas a estes tratamentos. Em relação ao acesso, fonte pagadora, não houve diferença de sobrevida sendo SUS ou convênio.

Observamos maior sobrevida nas pacientes metastáticas de novo cujo tratamento multimodal incluiu a cirurgia entretanto fatores como subtipo molecular luminal pode ter influenciado nestes resultados. Mais estudo são necessários explorando biomarcadores genéticos e moleculares para entendermos o perfil desta neoplasia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2018 Nov 1;4(11):1553-1568. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2706. PMID: 29860482; PMCID: PMC6248091.
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa /2020 Incidência de câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 05 Agosto 2021
4. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol*. 2014 Aug;25(8):1650-6. doi: 10.1093/annonc/mdu138. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24759568.
5. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, Stout NK, Alagoz O, Near AM, et al. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012. *JAMA*. 2018 Jan 9;319(2):154-164. doi: 10.1001/jama.2017.19130. Erratum in: *JAMA*. 2018 Feb 20;319(7):724. PMID: 29318276; PMCID: PMC5833658.
6. Azevedo E Silva G, de Moura L, Curado MP, Gomes Fda S, Otero U, Rezende LF. The Fraction of Cancer Attributable to Ways of Life, Infections, Occupation, and Environmental Agents in Brazil in 2020. *PLoS One*. 2016 Feb 10;11(2):e0148761. doi: 10.1371/journal.pone.0148761. PMID: 26863517; PMCID: PMC4749327.
7. Ayala, ALM, Dos Anjos JC, Cassol GA, Höfelmann DA. Sobrevida em 10 anos em mulheres com câncer de mama: coorte história de 2000-2014. *Ciência*

- & Saúde Coletiva [online]. 2019, v. 24, n. 4 [Acessado 5 Agosto 2021], pp. 1537-1550. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232018244.16722017>>. Epub 02 Maio 2019. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018244.16722017>.
8. Cedolini C, Bertozzi S, Londero AP, Bernardi S, Seriau L, Concina S. Type of breast cancer diagnosis, screening, and survival. *Clin Breast Cancer*. 2014 Aug;14(4):235-40. doi: 10.1016/j.clbc.2014.02.004. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24703317.
  9. Yan X, Han R, Zhou J, Yu H, Yang J, Wu M. Incidence, mortality and survival of female breast cancer during 2003-2011 in Jiangsu province, China. *Chin J Cancer Res*. 2016 Jun;28(3):321-9. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.03.06. PMID: 27478317; PMCID: PMC4949277.
  10. Befort CA, Kimler BF, Bantis LE, Phillips TA, Fabian CJ. Effects of Weight Loss and Weight Regain on Circulating Biomarkers in Overweight/Obese Breast Cancer Survivors Enrolled in a Weight Loss Trial in the Rural Midwest. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Jul;29(7):1321-1328. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1572. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32277008; PMCID: PMC7334095.
  11. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1023-1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29395269; PMCID: PMC5879496.
  12. Freitas, Ruffo de et al. Prognostic factors and overall survival of breast cancer in the city of Goiania, Brazil: a population-based study. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* [online]. 2017, v. 44, n. 05 [Acessado 5 Agosto 2021], pp. 435-443. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0100-69912017005003>>. ISSN 1809-4546. <https://doi.org/10.1590/0100-69912017005003>.

13. Makdissi FB, Leite FPM, Peres SV, Mendonça e Silva DR, De Oliveira MM, Lopez RVM, Sanches SM et al. Breast cancer survival in a Brazilian cancer center: a cohort study of 5,095 patients. *Mastology*. 2019; 29: 37- 46.
14. Soares LR, Freitas-Junior R, Curado MP, Paulinelli RR, Martins E, Oliveira JC. Low Overall Survival in Women With De Novo Metastatic Breast Cancer: Does This Reflect Tumor Biology or a Lack of Access to Health Care? *JCO Glob Oncol*. 2020 Apr;6:679-687. doi: 10.1200/JGO.19.00408. PMID: 32348160; PMCID: PMC7193803.
15. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*. 2017 Jan 1;28(1):16-33. doi: 10.1093/annonc/mdw544. Erratum in: *Ann Oncol*. 2017 Dec 1;28(12 ):3111. PMID: 28177437; PMCID: PMC5378224.
16. Zheng Y, Zhong G, Yu K, Lei K, Yang Q. Individualized Prediction of Survival Benefit From Locoregional Surgical Treatment for Patients With Metastatic Breast Cancer. *Front Oncol*. 2020 Feb 18;10:148. doi: 10.3389/fonc.2020.00148. Erratum in: *Front Oncol*. 2020 Apr 09;10:482. PMID: 32133290; PMCID: PMC7040087.
17. Eng LG, Dawood S, Sopik V, Haaland B, Tan PS, Bhoo-Pathy N, et al. Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treatment*. (2016) 160:145–52. doi: 10.1007/s10549-016-3974-x
18. Network. NCC. (NCCN) *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, Version 1. 2019*. Available online at: <https://www.nccn.org/about/permissions/reference.aspx> (2019). Acesso: 02/2020
19. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S; ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst*. 2010 Apr 7;102(7):456-63. doi: 10.1093/jnci/djq029. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20220104; PMCID: PMC3298957.
20. Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, Droin N, Piscuoglio S, Carbuccia N, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature*. 2019

- May;569(7757):560-564. doi: 10.1038/s41586-019-1056-z. Epub 2019 May 22. Erratum in: *Nature*. 2019 Aug;572(7767):E7. PMID: 31118521.
21. Morgan AJ, Giannoudis A, Palmieri C. The genomic landscape of breast cancer brain metastases: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):e7-e17. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30556-8. PMID: 33387511.
22. André F, Bachelot T, Commo F, Campone M, Arnedos M, Dieras V, et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):267-74. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70611-9. Epub 2014 Feb 7. PMID: 24508104.
23. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514-524. doi:10.1056/NEJMoa1911149
24. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116-124. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782
25. Hortobagyi GH, Connolly JL, D'Orsi CJ et al. Breast. In *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. Chicago, Springer, 2017 p.589-628.
26. Nguyen DHA, Truong PT, Lesperance M, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(1) 39-45 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.046> PMID: 22330986
27. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108) *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl):LBA2. doi: 10.1200/JCO.2020.38.18\_suppl.LBA2.

28. Rosa DD, Bines J, Werutsky G, Barrios CH, Cronemberger E, Queiroz GS, et al. The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Oct;183(3):749-757. doi: 10.1007/s10549-020-05831-y. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32728860
29. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01). *Journal of Clinical Oncology* 2016;34 (Suppl):Abstract 1005.
30. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2015;16:1380–8.
31. Tian C, Liu S, Wang Y, Song X. Prognosis and Genomic Landscape of Liver Metastasis in Patients With Breast Cancer. *Front. Oncol* 2021;11:588136.doi: 10.3389/fonc.2021.588136
32. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 15;3(3):CD011276. doi: 10.1002/14651858.CD011276.pub2. PMID: 29542106; PMCID: PMC6494198.
33. Danna EA, Sinha P, Gilbert M, Clements VK, Pulaski BA, OstrandRosenberg S. Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease. *Cancer Res.* (2004) 64:2205–11. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-03-2646
34. Lisboa A FCAP, Silva RB, de Andrade KRC, Veras LPC, Figueiredo ACMG, Pereira MG. Axillary surgical approach in metastatic breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ecancermedicalscience.* 2020 Oct 6;14:1117. doi: 10.3332/ecancer.2020.1117. PMID: 33209108; PMCID: PMC7652544.

## ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO



FUNDAÇÃO ANTÔNIO  
PRUDENTE - A.C. CAMARGO  
CANCER CENTER



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DO ESTADIAMENTO CLÍNICO, PATOLÓGICO E PROGNÓSTICO NA SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA ESTÁDIO IV TRATADAS NO AC CAMARGO CANCER CENTER NO PERÍODO DE 2000 A 2012.

**Pesquisador:** Fabiana Baroni Alves Makdissi

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 05704819.3.0000.5432

**Instituição Proponente:** FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.154.908

#### Apresentação do Projeto:

O câncer de mama é a causa mais frequente de morte por câncer entre as mulheres no mundo (Li, Mello-Thoms, Brennan 2016). É a segunda causa de morte entre as mulheres, depois das doenças cardiovasculares (INCA 2016). O tratamento do câncer de mama é multidisciplinar e exige cuidado em centros que possam oferecer tratamento terciário, mas a dificuldade de acesso a esses locais onde todos os tratamentos são

realizados em um mesmo centro, dificulta a análise de dados de sobrevida. O conhecimento dos fatores prognósticos é de fundamental importância na determinação da terapêutica. **Materiais e Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva de base hospitalar de mulheres portadoras de câncer de mama estadiado IV, diagnosticadas no período 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2012, tratadas no A.C. Camargo Cancer Center. Os casos serão descritos quanto ao TNM detalhado. A sobrevida global será truncada em 60 meses, estratificada por período e analisada para as variáveis: faixa etária, tratamento, T (tamanho do tumor), N (número de linfonodos), M (metástase), RE (receptor de estrogênio), RP (receptor de progesterona), HER 2, estadiamento clínico (EC), estadiamento patológico (EP) e estadiamento prognóstico (EP<sub>r</sub>). **Resultados Esperados:** Identificação da importância dos biomarcadores como impacto no tratamento e sobrevida das pacientes estadiado IV.

**Endereço:** Rua Professor Antônio Prudente, 211

**Bairro:** Liberdade

**CEP:** 01.509-900

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2189-5020

**Fax:** (11)2189-5020

**E-mail:** cep\_hcancer@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO  
PRUDENTE - A.C. CAMARGO  
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 3.154.908

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar a sobrevida das pacientes com câncer de mama estágio IV baseado no estadiamento AJCC 2018 no Hospital AC Camargo Cancer Center no período de 2000 a 2012;

Objetivo Secundário:

Identificar os receptores de estrogênio, progesterona e HER2, grau histológico, Ki67 e as terapêuticas adotadas; Avaliar o tratamento cirúrgico adotado e a sobrevida; Avaliar as diferenças de acesso (Sistema Único de Saúde/SUS ou convênio/particular); Verificar a realização de mamografia prévia ao diagnóstico.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Quanto aos riscos, há pequena probabilidade de perda de confidencialidade durante a coleta de dados.

Benefícios:

O benefício do estudo está no fato da possibilidade de maior compreensão do prognóstico e estratégias adequadas de tratamento das pacientes estágio IV em câncer de mama, especialmente considerando que as taxas de sobrevida das pacientes tratadas na instituição são melhores que as da literatura.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Se trata de um projeto de mestrado. Estudo de coorte retrospectiva de base hospitalar de mulheres portadoras de câncer de mama estágio IV, diagnosticadas no período 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2012, tratadas no A.C. Camargo Cancer Center. Os casos serão descritos quanto ao TNM detalhado. A sobrevida global será truncada em 60 meses, estratificada por período e analisada para as variáveis: faixa etária, tratamento, T (tamanho do tumor), N (número de linfonodos), M (metástase), RE (receptor de estrogênio), RP (receptor de progesterona), HER 2, estadiamento clínico (EC), estadiamento patológico (EP) e estadiamento prognóstico (EPr). Resultados Esperados: Identificação da importância dos biomarcadores como impacto no tratamento e sobrevida das pacientes estágio IV.

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

Todos os termos necessários foram apresentados. Termo de dispensa do TCLE foi incluído por ser um estudo de caráter retrospectivo.

**Endereço:** Rua Professor Antônio Prudente, 211

**Bairro:** Liberdade

**CEP:** 01.509-900

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2189-5020

**Fax:** (11)2189-5020

**E-mail:** cep\_hcancer@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO  
PRUDENTE - A.C. CAMARGO  
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 3.154.908

**Recomendações:**

- Definir melhor os critérios de inclusão (por exemplo, o que será feito com as síndromes familiares?).
- Incluir o número de casos no projeto

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

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Nota: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP).

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1283742.pdf	14/01/2019 12:37:23		Aceito
Outros	SUBMISSAO_FERNANDA.doc	14/01/2019 11:28:01	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_assinada_fernanda.PDF	14/01/2019 11:17:06	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito
Outros	lattes.pdf	09/01/2019 15:04:52	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito
Outros	usoedestino_matbiol.pdf	09/01/2019 15:04:44	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infra_mastologia.pdf	09/01/2019 15:04:24	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito
Outros	dadoscoletados_propriedadeinfo.pdf	09/01/2019 15:04:04	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito
Declaração de Pesquisadores	compromisso_pesquisador.pdf	09/01/2019 15:03:42	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito
Outros	ciencia_mastologia.pdf	09/01/2019 15:03:24	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito
Outros	ciencia_epidemiologia.pdf	09/01/2019 15:03:14	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito
Cronograma	cronograma_estudo.doc	09/01/2019 15:02:12	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	09/01/2019 15:01:25	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	dissetacao_mestrado_fernandaperez.doc	09/01/2019 15:01:13	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito

**Endereço:** Rua Professor Antônio Prudente, 211

**Bairro:** Liberdade

**CEP:** 01.509-900

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2189-5020

**Fax:** (11)2189-5020

**E-mail:** cep\_hccancer@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO  
PRUDENTE - A.C. CAMARGO  
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 3.154.908

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_tcle.pdf	09/01/2019 15:00:52	Fabiana Baroni Alves Makdissi	Aceito
---	-------------------	------------------------	----------------------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 19 de Fevereiro de 2019

---

**Assinado por:**  
**Sandra Caires Serrano**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Professor Antônio Prudente, 211

**Bairro:** Liberdade

**CEP:** 01.509-900

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2189-5020

**Fax:** (11)2189-5020

**E-mail:** cep\_hcancer@accamargo.org.br

**ANEXO 2 - APROVAÇÃO CEP**

**COMITÊ DE ÉTICA  
EM PESQUISA - CEP**

## APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de 12/02/2019, **aprovaram** a realização do projeto nº. 2660/19 intitulado: **“IMPACTO DO ESTADIAMENTO CLÍNICO, PATOLÓGICO E PROGNÓSTICO NA SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA ESTÁDIO IV TRATADAS NO A.C. CAMARGO CANCER CENTER NO PERÍODO DE 2000 A 2012.”**

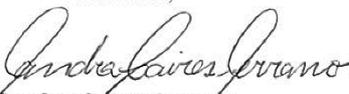
**Pesquisador Responsável:** Fabiana Baroni Alves Makdissi

**Aluna:** Fernanda Perez Magnani Leite (Mestrado)

**Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).**

São Paulo, 19 de fevereiro de 2019.

Atenciosamente,



**Dra. Sandra Cáires Serrano**

**1ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa**