

Guilherme Freire Angotti Carrara

Análise de fatores clínico-patológicos relacionados ao tratamento conservador e a recorrência ipsilateral de pacientes portadoras do carcinoma mamário localmente avançado, submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira

Barretos, SP

2015

Guilherme Freire Angotti Carrara

Análise de fatores clínico-patológicos relacionados ao tratamento conservador e a recorrência ipsilateral de pacientes portadoras do carcinoma mamário localmente avançado, submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Nível: Mestrado

Orientador: Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira

Barretos, SP

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Rafael de Paula Araujo CRB 8/9130
Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

C313a CARRARA, Guilherme Freire Angotti

Análise de fatores clínico-patológicos relacionados ao tratamento conservador e a recorrência ipsilateral de pacientes portadoras do carcinoma mamário localmente avançado, submetidas a quimioterapia neoadjuvante /
Guilherme Freire Angotti Carrara. - Barretos, SP 2015.

108 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. René Aloisio da Costa Vieira

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2015.

1. Neoplasia da Mama. 2. Terapia Neoadjuvante. 3. Cirurgia Conservadora da Mama. 4. Recorrência. 5. Taxa de Sobrevida
I. Autor. II. Vieira, René Aloisio da Costa

CDD 616.994 49

FOLHA DE APROVAÇÃO

Guilherme Freire Angotti Carrara

Análise de fatores clínico-patológicos relacionados ao tratamento conservador e a recorrência ipsilateral de pacientes portadoras do carcinoma mamário localmente avançado, submetidas a quimioterapia neoadjuvante

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 27/02/2015

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP

Prof. Dr. Daniel Guimarães Tiezzi

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo – FMRP/USP

Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira

Orientador – Presidente da Banca

SUPORTE À PESQUISA POR AGÊNCIA DE FOMENTO

Este trabalho recebeu apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) através de Auxílio à Pesquisa – Regular (processo número 2012/19.642-0).

As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

“Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos”.

“Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.”

Dedico este trabalho ao meu saudoso PAI

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira**, pelas conversas durante as cirurgias, conversas estas que me levaram a despertar o entusiasmo acadêmico. Agradeço imensamente o fato de ter estado sempre ao meu lado durante essa caminhada e agradeço principalmente nos momentos em que estive à minha frente, sempre me forçando e me puxando para que eu pudesse ser melhor.

À **Profa. Dra. Maria Aparecida Koike Folgueira**, pela disponibilidade, pelo respeito e pela serenidade em passar parte do seu vasto conhecimento nesta área.

Ao **Prof. Dr. Cristovam Scapulatempo Neto**, pela paciência e por todo o auxílio dado durante esses dois anos na pós-graduação e revisão das lâminas. Agradeço também a luta conjunta nas análises das peças de patologia.

À **minha esposa Luiza**, simplesmente pelo fato de existir. Graças à sua existência é que consigo estar sempre caminhando em frente. Te amo infinitamente.

Ao **meu pai Wandir**, o homem e o médico mais brilhante que conheci e que, com todo o seu altruísmo e sabedoria, sempre me forçou a ser melhor que ele foi. Nunca foi dito, mas te amo. Este trabalho é para o senhor. Muito obrigado. Saudade imensurável.

À **minha mãe, Miriam**, por essa mão invisível que sempre sinto sobre meus ombros. Obrigado por ser esse suporte sempre onipresente. Sou muito grato em ser seu filho. Amor eterno.

À **minha irmã, Paula, e à sua família tão amada**, me sinto premiado pela vida em ter vocês sempre ao meu lado. Tenho muito orgulho de todos vocês.

Aos meus amigos de especialidade, **Dr. Luiz Carlos Furtado de Almeida Jr. e Dra. Jane Monteiro de Godoi**, muito obrigado por suprirem minha ausência enquanto estive fora realizando este trabalho. A Oncologia muitas vezes é uma guerra injusta, mas tendo vocês

ao meu lado, eu enfrento essa batalha diariamente. Sou privilegiado em fazer parte dessa equipe.

À **Lina** e à **Izabel**, meus dois "dodóis". Obrigado por cuidarem sempre de mim, independentemente de qualquer coisa. Vocês são muito especiais.

Ao meu **tio Prof. Dr. Hélio Humberto Angotti Carrara**, por ser um exemplo médico e acadêmico dentro da nossa família.

Aos **amigos e familiares** pela torcida ininterrupta. Vibrações positivas sempre nos auxiliam durante a nossa jornada.

À **Larissa Kuil, Larissa Cristina e Paula Aguiar** pelas canetas e lápis gastos durante esses dois anos. Gratidão eterna.

À **Dra. Ligia Maria Kerr, Dra. Mariana Andozia Morini e Dr. Lucas Faria Abrahão-Machado** pela revisão sistemática das lâminas.

A **toda a equipe da pós-graduação do Hospital de Câncer de Barretos**, em especial **Brenda** e **Silvana**, por todo o suporte durante o processo, mesmo nos dias em que estava longe de Barretos.

Ao **NAP (Núcleo de Apoio ao Pesquisador)**: nunca vi uma equipe representar tão bem um nome. Obrigado pelo apoio com todas as fichas, na digitação e no manejo estatístico dos milhares de dados coletados.

À **Fundação PIO XII**, local onde me formei oncologista e responsável por possibilitar que eu fizesse uma pós-graduação de qualidade. Tenho muito orgulho de ser um ex-aluno dessa instituição onde fiz grandes amigos e onde me tornei capaz de ajudar as pessoas da maneira mais humana possível. Gratidão e admiração imensuráveis.

Ao **SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatística)**, em especial ao **Dante** e ao **Emerson**. Obrigado pela organização com a separação dos prontuários. Vocês também são responsáveis pela realização deste sonho.

Às **pacientes** que, apesar de todo o sofrimento pelo qual passaram e passam, nos ensinam uma lição nova a cada dia, sem ao menos perceberem que estão fazendo isso. Obrigado pelos grandes ensinamentos gratuitos e involuntários.

Aos **professores** da pós-graduação meus agradecimentos pelos ensinamentos e pela admiração que em mim despertaram.

A **Deus**, por me dar diariamente o necessário pra fazer com que os meus sonhos se transformem em realidade.

*" Por vezes sentimos que aquilo que fazemos
não é senão uma gota de água no mar.
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota. "*

Madre Teresa de Calcutá

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	O câncer de mama no Mundo e no Brasil	2
1.2	Resposta patológica	3
1.3	Tratamento cirúrgico e recorrência	5
2	OBJETIVOS	8
2.1	Objetivo geral	9
2.2	Objetivos específicos	9
3	MATERIAL E MÉTODOS	10
3.1	Desenho do estudo	11
3.2	Variáveis de interesse	12
3.3	Avaliação imuno-histoquímica	12
3.4	Análise estatística	13
4	RESULTADOS	15
4.1	Tratamento neoadjuvante e resposta	18
4.2	Seguimento	19
4.3	Fatores relacionados a recorrência local ipsilateral (IBRT)	21
4.4	Fatores relacionados a recorrência locorregional (RLR)	30
5	DISCUSSÃO	41
6	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS	60
	ANEXOS	69

Anexo 1. Carta de aprovação do CEP	70
Anexo 2. Artigo Submetido	71
Anexo 3. Ficha de dados clínicos	73
Anexo 4. Ficha de dados patológicos	81
Anexo 5. Termo de Outorga FAPESP	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Sobrevida atuarial das pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante e tratamento conservador	20
Figura 2	Sobrevida livre de doença geral, após o tratamento cirúrgico	20
Figura 3	Recorrência local. (a) Recorrência identificável sob a forma de microcalcificações; (b) Recorrência local sob a forma de nodulação hipervascularizada à ultrassonografia	22
Figura 4	Sobrevida livre de doença focal em função da presença de necrose ao diagnóstico ($p=0.04$)(a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco	26
Figura 5	Sobrevida livre de doença local em função do tipo de resposta RECIST à quimioterapia ($p=0.20$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco	27
Figura 6	Sobrevida livre de doença local e função do tipo de resposta morfológica à quimioterapia ($p=0.04$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco	28
Figura 7	Sobrevida livre de doença local e função do grau histológico prévio à quimioterapia ($p=0.13$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco	29
Figura 8	Padrões de recorrência: (a) mamária e esternal; (b) mamária e fossa supraclavicular; (c) Infiltração local e locorregional extensa com metástase em axila oposta e metástase pleural	32
Figura 9	Sobrevida livre de doença locorregional em função da resposta patológica RECIST ($p=0.004$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco	36

- Figura 10** Sobrevida livre de doença locorregional em função da presença de necrose prévia ao tratamento ($p=0.008$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco 37
- Figura 11** Sobrevida livre de doença locorregional em função do tipo de resposta mamária pela Classificação proposta pelo MD Anderson ($p=0.05$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco 38
- Figura 12** Sobrevida livre de doença locorregional em função do grau histológico ($p=0.07$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco 39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características relacionadas ao estadiamento e anatomia patológica	17
Tabela 2	Fatores relacionados à recidiva local avaliados pelo quiquadrado	23
Tabela 3	Regressão logística dos fatores associados à recorrência local (p<0.20)	24
Tabela 4	Análise univariada dos fatores relacionados à sobrevida livre de doença local	25
Tabela 5	Análise de Cox dos fatores relacionados à sobrevida livre de recorrência local (p<0.20)	30
Tabela 6	Fatores relacionados à recidiva locorregional avaliados pelo quiquadrado	33
Tabela 7	Regressão logística dos fatores associados à recidiva locorregional (p<0.20)	34
Tabela 8	Análise univariada dos fatores relacionados à sobrevida livre de doença locorregional	35
Tabela 9	Análise de Cox dos principais fatores associados à recidiva locorregional (p<0.20)	40

LISTA DE ABREVIATURAS

CMLA	Carcinoma de mama localmente avançado
QTN	Quimioterapia neoadjuvante
RPC	Resposta patológica completa
AP	Anátomo patológico
IBTR	Ipsilateral Breasts Tumor Recurrence – Recorrência Local
RLR	Recorrência locorregional

RESUMO

Carrara, GFA. *Análise de fatores clínico-patológicos relacionados ao tratamento conservador e a recorrência ipsilateral de pacientes portadoras do carcinoma mamário localmente avançado, submetidas a quimioterapia neoadjuvante. Dissertação (Mestrado)*. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2015

Justificativa: A neoplasia de mama é um problema de saúde pública. Grande parte das pacientes que chegam aos serviços brasileiros já se apresentam em estádios mais avançados. O anseio por um tratamento conservador torna-se uma constante. Faltam estudos com casuística expressiva, demonstrando a segurança do tratamento conservador para o carcinoma mamário localmente avançado.

Objetivo: Avaliar a segurança e efetividade da cirurgia conservadora para carcinoma de mama localmente avançado (CMLA) em mulheres submetidas a quimioterapia neoadjuvante (QTN), baseado na recorrência tumoral ipsilateral e locorregional.

Material e Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo em pacientes portadoras de CMLA submetidas a QTN e tratamento cirúrgico conservador durante 01/2006 a 06/2011. O principal regime quimioterápico proposto foi AC-T (4AC + 4T). De um total de 488 mulheres avaliadas, 98 foram submetidas a cirurgia conservadora de mama. Nós avaliamos os fatores clínicos, patológicos, imuno-histoquímicos e cirúrgicos que contribuíram para a recorrência ipsilateral além da recorrência locorregional. Foram utilizados a curva de Kaplan-Meier e o modelo de Cox para avaliar os fatores relacionados com sobrevida livre de doença.

Resultados: 88.8% se encontravam no estágio clínico III, 74.5% apresentavam tumores T3-T4, 80.5%, comprometimento axilar N1-N2, 89.8% portadoras de carcinoma ductal invasivo e 95.9% grau de Nottingham II e III. Avaliação imuno-histoquímica demonstrou que 40.8% eram luminal A/B1, 29.6% triplo negativo, 16.3% luminal B2 e 13.3% tumores Her2+. O esquema AC-T foi realizado em 92.8% das mulheres. Resposta patológica completa foi evidenciada em 23.5% dos tumores. 100% das pacientes apresentavam margens negativas. Radioterapia adjuvante, terapia hormonal e trastuzumab foram realizados em 97.9%, 57.1% e 2% das pacientes. Excluindo-se as mortes relacionadas à doença, a sobrevida global foi de 81.2% e o tempo médio de seguimento foi de 72.8 meses. A recidiva ipsilateral local e a recidiva locorregional foram de 11.2% e 16.3% respectivamente. Análise de Kaplan-Meier revelou que necrose ($p=0.07$) foi o fator principal relacionado com a recorrência ipsilateral local. Resposta RECIST ($p=0.02$) e necrose ($p=0.03$) foram os fatores relacionados com sobrevida livre de recorrência locorregional. A análise de sobrevida Cox mostrou que o fator principal relacionado com a recorrência locorregional foi a resposta patológica RECIST.

Conclusão: Resposta terapêutica, margens livres, aceitável relação mama/tumor, planejamento radiológico, intenção de ressecção de toda a área tumoral prévia a quimioterapia neoadjuvante e o tratamento multimodal são importantes passos para resultados favoráveis. A cirurgia conservadora de mama é uma terapia segura e eficaz para casos selecionados de CMLA.

Palavras-chave: neoplasia da mama; terapia neoadjuvante; cirurgia conservadora da mama; recorrência; taxa de sobrevida.

ABSTRACT

Carrara, GFA. *Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Security and effectiveness based on Ipsilateral Breast Tumor Recurrence (IBTR) and long follow up. Dissertation (Master's degree)*. Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2015

Background: Breast cancer is a public health issue. The majority of the patients that checks into public Brazilian cancer hospital usually presents an advanced clinical stage. Most of the patients are anxious about a conservative treatment. Medical literature doesn't show any consensus about the security of conservative treatment for locally advanced breast cancer.

Aim: Evaluate the security and effectiveness of breast conserving surgery for locally advanced breast cancer (LABC) in women submitted to neoadjuvant chemotherapy (NC), based on ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR).

Method: A retrospective study was performed in patients with LABC submitted to NC and conservative treatment during 01/2006 to 06/2011. The main regime proposed was AC-T (4 AC + 4 T). From the 488 women evaluated 98 were submitted to a breast conservative surgery (BCS). We evaluated the clinical, pathologic, immunohistochemistry and surgical factors that would contribute to IBTR and locoregional recurrence (LRR). A Kaplan-Meier curve and a Cox model were used to evaluate the main factors related to disease free recurrence survival (DFR).

Results: 88.8% were clinical stage III, 74.5% had T3-T4 tumors, 80.5% N1-N2 axilla, 89.8% invasive ductal carcinoma and 95.9% Nottingham grade II and III. Immunohistochemistry evaluation demonstrated that 40.8% were luminal A/B1, 29.6% triple negative, 16.3% luminal B2 and 13.3% Her2 tumors. The AC-T regime was performed in 92.8% of the women. The pathologic complete response was present in 23.5% of the tumors. 100.0% had free margins. Adjuvant radiotherapy, hormonal therapy and trastuzumab was performed in 97.9%, 57.1% and 2.0% of the patients. Excluding the deaths related to disease, the 5-year actuarial global survival was 81.2% and the mean follow up was 72.8 months. The IBTR and LRR was 11.2% and 16.3% respectively. Kaplan Meier analysis showed that necrosis ($p=0.07$) was the main factor related to IBTR. RECIST response ($p=0.02$) and necrosis ($p=0.03$) was the factors related to LRR free recurrence. Cox survival analysis showed that the main factor related to LRR was the RECIST pathologic response.

Conclusion: Therapeutic response, free margins, acceptable breast tumor relationship, radiologic planning, intent to resect the tumor area previous to neoadjuvant therapy and multimodality treatment are important steps for favorable results. The breast conserving surgery is safe and effective therapy for selected LABC tumors.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, conservative treatment, recurrence, survival.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer de mama é o tipo de câncer mais frequentemente diagnosticado, além de ser a principal causa de óbito por câncer na mulher. Estima-se 1.38 milhão de novos casos em todo o mundo, sendo que 60% das mortes relacionadas a este tipo de neoplasia ocorre em países em desenvolvimento¹. Quando se fala em Brasil, nota-se um aumento na incidência de câncer mamário, acompanhado por um aumento na taxa de mortalidade, o que ainda é uma condição atribuída, principalmente ao diagnóstico realizado em estádios mais avançados da doença². Nos Estados Unidos, na década passada o carcinoma avançado, estágio III e IV, representava 11.6% dos tumores. Em nosso meio, 56.1%, representando atualmente 36.6% dos casos, fato que torna o carcinoma avançado, um problema de saúde pública³.

O carcinoma mamário localmente avançado (CMLA), tanto do ponto de vista clínico quanto bio e patologicamente, representa um grupo relativamente heterogêneo. Quando se fala em CMLA não metastático, estamos falando de tumores que apresentam as seguintes características: diâmetro superior a 5cm, envolvimento linfonodal extenso (N2 ou N3), envolvimento direto da parede torácica (T4a) ou da pele (T4b) e carcinoma inflamatório (T4d)^{4,5}.

A quimioterapia neoadjuvante (QTN) para tratamento do CMLA foi primeiramente relatada na década de 1970, tendo sido empregada em pacientes inoperáveis com intuito de permitir uma melhor ressecção da lesão neoplásica⁶. Com um maior número de publicações nessa área nos anos subsequentes, ficou demonstrado um aumento na sobrevida das pacientes submetidas a esse tipo de tratamento, sendo tal fato mais evidente nas pacientes que apresentaram respostas patológicas completas (RPC)⁷.

Considera-se que a QTN oferece algumas vantagens em relação ao tratamento adjuvante, sendo: (1) administração das medicações através de sistema vascular-linfático intacto;⁸ (2) tratamento precoce da doença micrometastática; (3) avaliação *in vivo* da resposta ao tratamento; (4) oportunidade de avaliação da resposta à quimioterapia em relação a diversos parâmetros clínicos e patológicos; (5) avaliação de resposta à quimioterapia na identificação de subtipos tumorais genotípicos; (6) redução do volume tumoral, acarretando uma elevação no percentual de ressecabilidade, e elevação na taxa de cirurgias conservadoras; (7) oportunidade de avaliação de resposta a novos esquemas

quimioterápicos; (8) conhecimento prévio do prognóstico da paciente, em função da resposta clínico-patológica à quimioterapia.

Quando comparamos a QTN com a quimioterapia adjuvante, observamos que esta apresenta os mesmos resultados no que diz respeito à progressão de doença, sobrevida e recorrência local na mama ipsilateral (*Ipsilateral Breast Tumor Recurrence*; IBTR). No entanto, a utilização de QTN encontra-se relacionada a uma elevação das taxas de cirurgia conservadora (28-89%) e a um aumento na taxa de recorrência locorregional quando se utiliza radioterapia sem cirurgia⁹.

Vários esquemas de QTN já foram propostos. Atualmente, o esquema baseado em antraciclinas e taxanos é o mais aceito e utilizado na prática clínica. Utiliza-se o esquema de 4 ciclos de antraciclinas, visto que, quando se utilizaram oito ciclos da mesma droga, as respostas não foram superiores, indicando resistência tumoral¹⁰⁻¹². Quando administrados concomitantemente, antraciclina e taxano (doxorrubicina e paclitaxel) ou taxano e antracíclico (paclitaxel e cisplatina) induzem a altas taxas de resposta clínica objetiva (89-91%) e taxa de resposta patológica completa em 14 e 24% dos casos, respectivamente^{13,14}. O uso de antraciclinas e taxanos (paclitaxel ou docetaxel) de modo sequencial elevam a taxa de resposta objetiva, bem como de resposta patológica completa, esta última chegando a 26-34%, além de associar-se a uma menor taxa de pacientes com comprometimento ganglionar, quando se compara com o esquema baseado em antraciclinas^{10,15}.

Não é sempre que o achado clínico se associa com o achado anatomopatológico (AP)¹⁶. O que se percebe é que o exame clínico¹⁷⁻¹⁹ e os exames de imagem como a mamografia^{17,18}, a ultrassonografia mamária^{17,20} e a ressonância nuclear magnética^{19,21,22} apresentam uma correlação como o achado anatomopatológico; entretanto, tal correlação não é total²³, observando-se uma superioridade da ressonância nuclear magnética^{21,22,24}. Portanto, o que se tem notado é que os exames de imagem se tem mostrado insuficientes para se correlacionar com o achado anatomopatológico, e nem sempre uma resposta clínica ou radiológica completa significa que estamos diante de uma resposta completa quando se avalia o anatomopatológico⁵.

1.2 Resposta patológica

Frente à análise da peça a ser ressecada, discute-se se a diminuição do tumor, leva ao aparecimento de uma nova margem cirúrgica; porém, o tipo de resposta é adverso, e há

o risco da presença de microscópicos focos de células malignas no leito tumoral. Não há ainda método padrão para a identificação do tumor no pré-operatório, associado à ressecção de toda a área tumoral no pós-operatório. Os cirurgiões encontram-se sempre no dilema de avaliar se a ressecção da nova margem, clinicamente normal, pode conter focos microscópicos de doença^{25,26}. Chen *et al.* (2004), descrevem que a cirurgia conservadora foi baseada na massa macroscópica residual, associada à margem de tecido normal, sendo que na maioria dos casos a cirurgia não foi realizada em função do tamanho do tumor prévio à QTN²⁵.

A avaliação da RPC é um importante fator prognóstico após a realização de QTN, porém ainda faltam critérios universais de avaliação da mesma⁷. Existem diferentes classificações para a RPC, como a do MD Anderson, a de Chevalier, a de Sataloff e o NSABP²⁷⁻³⁰; atualmente, porém, a mais utilizada constitui a adotada pelo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)*, onde a RPC constitui a ausência de doença residual invasora na mama e nos gânglios^{31,32}, sendo atualmente consenso internacional^{32,33}. A resposta parcial considera a ausência de células tumorais invasivas e a presença de pequenos focos de células tumorais no estroma desmoplásico ou hialino¹⁶. O estudo NSABP-27 mostrou uma elevação da taxa de RPC de 13% no esquema AC para 26% no esquema AC-T. O uso do trastuzumabe eleva as taxas de RPC 65%³⁴.

A RPC é influenciada pela meticulosidade na avaliação. Deve-se ter em mente que a avaliação da secção completa do material proveniente do tratamento conservador não pode ser do mesmo tamanho daquela ressecada em pacientes sem QTN. Para avaliação da RPC, a avaliação de toda a área se torna obrigatória, independentemente do tamanho tumoral³², sendo que a forma da amostragem patológica pode modificar os resultados, gerando afirmações que podem não ser totalmente apropriadas, faltando critérios universais de avaliação e representação patológica²⁸. Na maioria dos grandes estudos, a RPC varia entre 3 e 30%. Tal variação é em virtude do tipo de classificação utilizado²⁹. Entre um terço, a metade das repostas clínicas completas será confirmada no anatomopatológico, enquanto 5% das repostas clínicas parciais serão RPC, após confirmar que a área residual palpável é atribuída exclusivamente à fibrose. Nas análises de longo prazo dos pacientes que obtiveram RPC após a QTN, foi identificada uma associação com melhores sobrevida livre de doença e sobrevida global, quando comparadas ao subgrupo de resposta parcial ou sem resposta^{10,12}.

Raros são os marcadores tumorais isolados que possam ser considerados como preditivos de resposta ao tratamento e quais pacientes individualmente serão beneficiadas com a quimioterapia. Os fatores relacionados a um risco elevado de RPC constituem o tamanho do tumor, histologia (ductal > lobular), tipo intrínseco do tumor (basal ou Her-2 > luminal), receptor hormonal (ER negativo > ER positivo) e grau (alto > baixo). A RPC não constitui uma meta, visto que muitos pacientes com RPC desenvolverão recorrência, necessitando de mais estudos sobre o assunto³¹. Da mesma forma, outros fatores se encontram relacionados à recorrência, como o envolvimento da pele, doença linfonodal, ausência de uso do tamoxifeno, extensão extracapsular e receptor de estrogênio negativo³⁵. No que se refere à RPC, temos a ausência de expressão de ER, histologia anaplásica, alto índice de proliferação e menor tamanho do tumor^{15,36}.

O câncer de mama é uma patologia bastante heterogênea em razão de suas alterações moleculares específicas que levam a uma carcinogênese com vários subtipos moleculares. Frente a este fato, os subtipos moleculares de câncer de mama apresentam um prognóstico e uma resposta à terapia diferente. Segundo estudo realizado por Kneubil *et al.*, observou-se uma maior recorrência em pacientes que apresentavam tipo molecular luminal B/HER2 positivo e triplo basal³⁷. Pacientes com tumores apresentando hiperexpressão de HER2/neu, quando submetidas à QTN associada à trastuzumabe, apresentaram alta taxa de RPC, isto é, 65%³⁴. Hoje, portanto, torna-se necessária uma análise imuno-histoquímica antes de se realizar um tratamento cirúrgico personalizado nas pacientes com câncer de mama.

1.3 Tratamento cirúrgico e recorrência

A possibilidade de cirurgia conservadora em pacientes submetidas à QTN diminui quanto maior for o tamanho tumoral, sendo da ordem de 57.9%, 50.0% e 31.3% para tumores de 3.01-4cm, 4.01-5cm e > 5cm, respectivamente³⁸. A taxa de cirurgia conservadora varia de 37 a 82%, porém frequentemente o CMLA representa de 1.7% a 28% das casuísticas³, constituindo um subgrupo de pacientes. Somente serão candidatas a tratamento conservador as pacientes com ausência de envolvimento da pele e parede torácica, tumor menor que 5cm, possibilidade de localização tumoral, ausência de doença multicêntrica ou microcalcificações extensas, ausência de contraindicação de radioterapia, margens negativas, desejo da paciente em preservar a mama³⁹. Nos dias atuais, além da quadrantectomia clássica, técnicas de cirurgia oncoplástica e a mastectomia poupadora de

pele (Skin Sparing Mastectomy) permitem a ampliação dos critérios de preservação cutânea ou mamária desde que toda a área acometida pelo tumor pré QTN seja ressecada na cirurgia, permitindo em até 34% a conservação da mama ou da pele mamária em pacientes acometidas com CMLA, favorecendo a cirurgia conservadora em um subgrupo de pacientes com envolvimento cutâneo localizado e tumores maiores que 5cm, desde que a pele seja íntegra pré QTN e a relação mama-tumor seja favorável⁴⁰, podendo também utilizar-se da mastectomia poupadora de pele^{4,41}.

Uma das formas de se avaliar a segurança da cirurgia conservadora após QTN constitui a análise da taxa de recorrência. Na literatura, há dificuldade de se avaliar este quesito, visto que muitos trabalhos não separam a taxa de recorrência locorregional (RLR) em relação à taxa de recorrência da mama submetida a cirurgia conservadora [*Ipsilateral Breast Tumor Recurrence (IBTR)*]. Ao se avaliar a taxa de recorrência ipsilateral, observou-se que esta é de 12.7% em pacientes com margens livres, 15% em pacientes com margem inferior a 15 mm e de 20.3% em pacientes com margens comprometidas⁴². Em pacientes onde se observa a presença de múltiplos focos tumorais, o risco de IBTR é 3.3 vezes em relação àquelas com resposta completa ou com diminuição concêntrica do tumor⁴³.

Frente à avaliação anatomopatológica, Chen (2004) descreve que a identificação de doença residual multifocal constitui um risco para IBTR, relatando que tal fato ocorre geralmente em tumores grandes, possivelmente devido à fragmentação irregular do tecido mamário, o que pode acarretar a ressecção incompleta, mesmo que margens se mostrem negativas. Desta forma, a fragmentação tumoral dificulta uma avaliação precisa da margem cirúrgica, principalmente em pacientes onde não se obteve resposta completa²⁵.

A marcação da tatuagem cutânea é fácil, simples e de baixo custo. Tem como inconveniente a marcação de pontos cutâneos na projeção do tumor, necessitando da remoção da pele na quadrantectomia, sendo segura e apresentando baixa incidência de margem comprometida. A não marcação do tumor dificulta a avaliação e segurança das margens, elevando a taxa de margens comprometidas⁴⁶. A marcação do leito tumoral na fase pré-tratamento leva à diminuição na taxa de recorrência⁴⁷, havendo consenso frente à necessidade de marcação do tumor prévia à quimioterapia³³. Fato é que esta não é realizada de maneira rotineira na maioria dos serviços, havendo limitados estudos caso-controle que avaliem a influência na ausência de marcação tumoral e sua relação com a recorrência no CMLA⁴⁷.

Outro ponto de estudo atual consiste na margem cirúrgica e o subtipo molecular, que pode ser avaliado identificando-se a expressão imuno-histoquímica (IMH) dos receptores de estrogênio (RE), progesterona (RP) e Her-2 de pacientes submetidas à quadrantectomia. Carey *et al.* (2006) propuseram um modelo de classificação através da técnica de IMH baseada nos receptores de estrógeno e progesterona, HER2 e citoqueratinas, visando a uma aproximação dos subtipos moleculares identificados pelo método de microarray, sendo dividido em Luminal A (RE e/ou RP positivos, HER2 negativo), Luminal B (RE e/ou RP positivos, HER2 positivo), HER2 superexpresso (HER2 positivo, RE e RP negativos), Basal-like (HER2 negativo, RE e RP negativos, CK 5/6 positivas) e não classificável (RE, RP, HER2 e CK 5/6 negativos)⁴⁸. Os tumores classificados como Luminal A têm melhor resposta à endocrinoterapia e apresentam-se como tumores geralmente de baixo grau histológico, poucas mitoses e baixo índice de proliferação celular. Em contrapartida, os tumores classificados como Luminal B apresentam alta proliferação celular (Ki67), tem melhor resposta à quimioterapia⁴⁹. O risco de IBTR foi de 0.8% para tumores luminal A (ER ou PR positivo, Her-2 negativo), 1.5% para o luminal B (ER ou PR positivo, HER-2 positivo), 8.4% para tumores RE negativo/ Her-2 positivo e 7.1% para tumores do subtipo basal⁵⁰, necessitando estudos que avaliem o papel do subtipo molecular na recorrência de pacientes com CMLA submetidos à QTN e cirurgia conservadora.

A segurança no tratamento conservador no CMLA pode ser avaliada pela taxa de IBTR e locorregional. Na seleção de pacientes ao tratamento conservador, há a influência das características do tumor³⁸, a correlação clínica-radiológica pré e pós-quimioterapia, o tipo de quimioterapia, a marcação e ressecção do leito tumoral⁴⁷, a margem⁴², o tipo de resposta à quimioterapia^{25,43} e o subtipo molecular^{37,50}. As recidivas locais e locorregionais são influenciadas pelas características do tumor^{25,36,38,50}, a forma da resposta à QTN²⁵, o tempo de seguimento⁵¹ e a expressão de marcadores pela imuno-histoquímica^{35, 43, 52} e o subtipo molecular⁵³. Contudo, faltam estudos com casuística elevada que avaliem os fatores clínicos, patológicos e moleculares relacionados a IBTR e RLR em pacientes portadoras de CMLA submetidas ao mesmo regime quimioterápico (antraciclina-taxane) e tratamento conservador.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

- Avaliar os fatores clínicos e patológicos relacionados a IBTR e RLR em pacientes com o CMLA submetidos a QTN e tratamento conservador.

2.2 Objetivo secundário

- Avaliar o papel da forma de avaliação do leito tumoral (marcação pré-operatória do leito tumoral, ressecção completa do leito tumoral), forma de fragmentação do tumor, margem cirúrgica e subtipo molecular (avaliado pela IMH) na IBTR e RLR de pacientes portadoras de CMLA, submetidas a QTN e tratamento conservador.

MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Desenho de estudo

Estudo retrospectivo de pacientes matriculadas na Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, portadoras de carcinoma mamário localmente avançado, invasor, não metastático, subtipos preferenciais ductal e lobular, que foram submetidas a QTN, utilizando um mesmo esquema proposto de tratamento quimioterápico, no período de 10/2005 a 12/2011. O Projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa, protocolo número 135/2008. Nesse período, a proposta geral de tratamento foi preferencialmente baseada no tratamento quimioterápico sequencial composto do esquema AC-T, sendo 4 ciclos AC (doxorubicina 60mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m²), seguido de 4 ciclos de T (Taxol (paclitaxel) 175mg/m²). O tratamento cirúrgico padrão foi da quadrantectomia associado a linfadenectomia axilar nível III, sendo todas as pacientes encaminhadas para radioterapia adjuvante mamária (5.040cGy), associada a *boost* no leito cirúrgico (1.000cGy), podendo encontrar-se associada à radioterapia em fossa supraclavicular. As pacientes com tumores RE/ RP positivo foram encaminhadas para 5 anos de hormonioterapia adjuvante.

Avaliaram-se os dados clínicos, cirúrgicos, histológicos e a expressão dos marcadores pela técnica de imuno-histoquímica, sendo todos avaliados em ficha padronizada. As lâminas foram revisadas pelos patologistas (CSN, LFAM, LMK, MAM). Utilizou-se o estado clínico TNM (7^a edição, 2010). Previamente ao início da quimioterapia, todas as pacientes foram submetidas a estadiamento clínico-radiológico e avaliação sistemática da mama. Na classificação patológica frente à resposta à quimioterapia, utilizou-se a classificação de resposta morfológica proposta por Chen *et al.*²⁵, que considera a resposta em massa sólida, doença multifocal residual e ausência de doença residual; e a classificação radiológica RECIST adaptada para avaliação patológica, sendo os pontos de corte de 30% para resposta parcial e 20% para progressão de doença, sendo que a resposta patológica completa foi definida como ausência de doença invasora na mama e axila. A necrose foi um dado obtido através da descrição do patologista nas peças anátomo-patológicas.

As pacientes foram selecionadas do ponto de vista clínico e radiológico pré e pós à QTN. Estas foram selecionadas e submetidas a cirurgia por uma equipe de cinco cirurgiões oncológicos e um mastologista, em que a filosofia da equipe visa preferencialmente à ressecção de toda a área da doença prévia à QTN⁴⁰. O exame de congelamento

intraoperatório encontrava-se disponível no transoperatório em todos os casos. No leito cirúrgico, frequentemente são colocados cliques metálicos no leito tumoral, visando à realização de “*boost* radioterápico”. Todas as pacientes são avaliadas por equipe multidisciplinar no pós-operatório.

As pacientes foram acompanhadas de maneira semestral durante cinco anos, e após, anualmente. O período de seguimento foi considerado desde a primeira consulta até a último dia disponível. O seguimento total foi considerado o tempo entre a primeira e a última consulta. O tempo livre de doença foi considerado o tempo da quadrantectomia até a recorrência ou última data de seguimento. Considerou-se perda de seguimento a paciente que não retornou duas vezes no período solicitado.

Avaliou-se a resposta à quimioterapia a IBTR (IBTR), recorrência locorregional (RLR). IBTR foi definida como recorrência mamária, mesmo que secundária a infiltração local. RLR foi definida como IBTR, associada à doença linfonodal regional. Tumor mamário metacrônico na mama contralateral não foi considerado como recorrência.

3.2 Variáveis de interesse

As variáveis analisadas encontram-se nos Anexos 3 e 4, sendo as principais características avaliadas:

- Na avaliação do tumor, foram utilizados os dados clínicos e patológicos no pré-tratamento, incluindo a marcação cutânea.
- No que se refere ao preparo macroscópico da peça cirúrgica, foram avaliadas características em função da ressecção de todo o leito tumoral, representação de todo o material na parafina. Complementando esta avaliação, foi verificado o peso da peça cirúrgica e o número de blocos e lâminas processados.
- Na resposta patológica, foi avaliada a forma de resposta à QTN (forma de fragmentação do tumor, margem cirúrgica e subtipo molecular).
- Na classificação de resposta patológica à QTN, foram avaliados os critérios RECIST.
- Na recorrência, foi avaliada a mama homolateral (IBRT) e locorregional.

3.3. Avaliação Imuno-histoquímica

Os passos técnicos realizados para a reação de imuno-histoquímica são os já tradicionalmente descritos na literatura⁵⁴. Foi realizada recuperação antigênica em panela

de pressão em todos os casos. Os cortes histológicos que foram tratados sofreram o bloqueio da atividade da peroxidase endógena, seguido pelas reações overnight a 4^o C com os anticorpos indicados. Os anticorpos secundários utilizados foram marcados com biotina, contra imunoglobulinas (Ig) dos animais, dos quais foram obtidos os anticorpos primários, sendo utilizados os reagentes Novolink Erviegas ou Advance HRP Link. As reações serão reveladas com substrato cromógeno Diaminobenzidina (DAB, Sigma®) e água oxigenada e contra-coradas com hematoxilina de Harris. As reações foram acompanhadas de controles positivos e negativos. Utilizaram-se antígenos da rotina do serviço de anatomia patológica. Na análise microscópica das reações de IMH, os cortes foram analisados em microscópio óptico, com varredura das lâminas em aumento de 40X, aplicando-se o método semiquantitativo. A análise semiquantitativa foi feita quanto à positividade ou negatividade do marcador.

Os RE e RP foram considerados positivos quando houve marcação nuclear em mais de 1% das células tumorais. Os marcadores de membrana como o Her2 foram avaliados com um *score* semiquantitativo e definidas como negativa a marcação de 0 - 1+, e como positiva a marcação intensa 3+. (Herceptest). Os casos com moderada marcação (++) foram encaminhados para o teste de FISH e, na ausência de avaliação, foram considerados como negativos. Para o teste de FISH, utilizou-se a sonda HER2 DAKO catálogo k5331, sendo que na leitura das lâminas foi contado o número de sinais fluorescentes presentes em 60 núcleos não sobrepostos, aleatoriamente escolhidos em pelo menos duas áreas diferentes na mesma secção. A amplificação foi registrada com um valor absoluto. Casos com número médio de cópias do HER2/célula <4 foram classificados como não amplificados (negativos) e casos com número médio de cópias do HER2/célula >4 foram referidos como amplificados (positivos). Optou-se por agrupar os tumores luminais A e B1, não sendo avaliado o Ki67 das pacientes. Assim, frente à classificação molecular, foram definidos quatro grupos: luminal AB1 (RE/RP positivo, Her2 negativo), luminal B2 (RE/RP positivo, Her2 positivo), Her2 (RE/RP negativo, Her2 positivo), triplo negativo (RE/RP negativo, Her2 negativo).

3.4 Análise estatística

Os dados foram coletados em ficha padronizada, tabulados e analisados no programa SPSS 20.0 for Mac®.

A estatística descritiva foi utilizada para a caracterização da amostra. Inicialmente foi realizado o teste do quiquadrado ou o teste exato de Fisher para a comparação entre as variáveis categóricas, dependendo dos valores esperados nas tabelas de contingência. Foi realizada análise de regressão logística univariada dos fatores relacionados a RLR e IBTR, em que as variáveis de interesse ou o $p < 0.10$, foram apresentados na forma de razão de risco. A análise de regressão logística multivariada foi realizada nas variáveis com significância estatística de $p < 0.10$. Na impossibilidade de realização da regressão logística devido ao limitado número de eventos, foi apresentado apenas o teste do quiquadrado. As variáveis contínuas foram avaliadas pelo modelo de regressão logística.

Outra avaliação foi realizada considerando o tempo como fator que pode influenciar o desfecho final. Neste sentido, foi avaliada a sobrevida livre de doença locorregional e local. Na análise da sobrevida livre de doença locorregional, foi considerado o tempo entre o início do tratamento e o aparecimento da doença locorregional, sendo o evento a RLR. Na análise da sobrevida livre de doença local foi considerado o tempo entre o início do tratamento e o aparecimento da doença locorregional, sendo o evento a IBTR. Para este cálculo foi utilizado o método de Kaplan e Meier. As variáveis de interesse e as que se mostraram com $p < 0.10$, entraram no modelo multivariado e realizado através do modelo de Cox. As variáveis contínuas foram avaliadas exclusivamente pelo modelo de COX. Foi considerado significativo o nível de 5%.

4. RESULTADOS

De 486 pacientes submetidas a QTN, 98 foram submetidas a tratamento conservador da mama, fazendo parte deste estudo. A idade média foi de 48.5 anos (21.3 a 76 anos), sendo o tempo médio de queixa de 8 meses (1 a 60 meses) e mediana de 6 meses. O diâmetro médio dos tumores foi de 5.3cm (2 a 8,5cm). Do total de pacientes, 58.2% apresentavam escolaridade inferior a 8 anos. As principais características relacionadas ao estadiamento e tratamento encontram-se na Tabela 1, sendo que na presença de tumores bilaterais sincrônicos (2.0%) avaliou-se o tumor de maior tamanho. Avaliando o grupo, a maioria dos tumores eram do lado direito (51.0%), estágio clínico III (88.8%), tumores T-TNM T3 (54.1%), N-TNM N1 (57.1%), M-TNM M0 (100.0%). Todas as pacientes foram estadiadas, sendo os exames mínimos a radiografia de tórax, a ultrassonografia abdominal e a cintilografia óssea, realizados em 58.2% das pacientes; porém em 41.8% o estadiamento foi realizado com tomografia abdominal, torácica e cintilografia óssea. A mamografia foi realizada em todas as pacientes, sendo associada à ultrassonografia mamária (64.3%) ou a ultrassonografia e ressonância magnética (23.5%). A marcação pré-operatória da lesão foi realizada através de tatuagem cutânea (20.4%) ou marcação no prontuário (3.1%).

No que se refere à patologia, o carcinoma ductal invasivo foi o mais frequente (89.8%). A avaliação sistemática das biópsias foi possível em 96 pacientes, visto que em um caso o material foi retirado do laboratório pela paciente e um caso a quimioterapia foi realizado apenas com avaliação citológica. A revisão sistemática patológica mostrou como principais resultados: o grau histológico 2 e 3 de Nottingham (95.9%), grau nuclear 2 e 3 (93.8%), necrose ausente (62.5%), desmoplasia moderada (40.6%), infiltrado perineural moderado (36.5%) e 26.5% apresentavam componente *in situ* associado. Frente à avaliação pela imuno-histoquímica, 54.9% apresentavam RE positivo, 55.1% RP negativo e 29.6% Her2 positivo. A avaliação molecular pela imuno-histoquímica mostrou que 40.8% eram luminal AB1, 16.3% luminal B2, 13.3% Her-2 e 29.6% triplo negativo (Tabela 1).

Tabela 1. Características relacionadas ao estadiamento e à anatomia patológica

Categoria	Variável	n	%
Pré-tratamento			
EC - TNM	II	11	11.2
	III	89	88.9
ECT-TNM	T2	25	25.5
	T3	53	54.1
	T4	20	20.4
ECN-TNM	N0	17	17.3
	N1	56	57.1
	N2	22	22.4
	N3	3	3.1
Anatomopatológico Pré-QTN			
Tipo histológico	CDI	90	89.8
	CLI	4	4.1
	Outro	4	4.1
Grau histológico de Nottingham	G1	4	4.2
	G2	52	54.2
	G3	40	41.7
Grau nuclear	G1	6	6.3
	G2	26	27.1
	G3	64	66.7
Embolização linfática	Ausente	85	88.5
	Presente	11	11.5
Embolização Perineural	Ausente	94	97.9
	Presente	2	2.1
Demoplasia	Ausente	9	9.4
	Leve	37	38.5
	Moderado	39	40.6
	Intenso	11	11.5
Receptor de Estrogênio	Positivo	53	54.1
	Negativo	45	45.9
Receptor de Progesterona	Positivo	44	44.9
	Negativo	54	55.1
Her-2	Negativo	69	70.4
	Positivo	29	29.6
Subtipo molecular	Luminal AB1	40	40.8
	Luminal B2	16	16.3
	Her2	13	13.3
	Triplo negativo	29	29.6

4.1 Tratamento neoadjuvante e resposta

Frente ao tratamento quimioterápico, utilizou-se o esquema 4AC+4T (81.6%) e o esquema 4AC+12T (11.2%), sendo modificado o esquema padrão em 7.1% das pacientes devido a toxicidade (4.1%) ou progressão de doença (3.1%). O tamanho mediano clínico dos tumores após o primeiro e último ciclo foi de 4 cm (0 a 8.8cm) e 1.6cm (0 a 5cm), respectivamente. A cirurgia ocorreu em média de 43 dias (11 a 111 dias) após o término da quimioterapia. O tempo médio desde a primeira consulta até a cirurgia foi de 8.3 meses (6.2 a 15.9).

A anatomia patológica o tamanho médio foi de 1.7cm (0 a 7cm), sendo que a taxa de resposta patológica completa na mama, axila e mama + axila foi de 26.5%, 64.3% e 23.5%, respectivamente. Pelo RECIST adaptado, a taxa de resposta completa, parcial e doença estável foi de 26.5%, 70.4% e 3.1%, respectivamente. Avaliando-se a forma da morfologia da resposta mamária, 55.1% apresentavam-se como massa sólida, 25.5% com ausência de doença residual (8.2% carcinoma *in situ*), 14.3% com doença residual multifocal e 5.1% com doença estável.

No que se refere à cirurgia, todas as pacientes foram submetidas à quadrantectomia, sendo que a cirurgia oncoplástica foi realizada em 26.5%, distribuídas em quadrantectomia central (8.1%), rotação de retalho (7.1%), periareolar (5.1%), pedículo inferior (4.1%) e pedículo superior (2.0%). A linfadenectomia axilar nível III foi realizada em 97.0% das pacientes, sendo que a pesquisa de linfonodo sentinela foi realizada em 2.0% e ausência de abordagem axilar em 1.0%. Cirurgia contralateral foi realizada em 17.3%, sendo devido a tumor (2.0%) e alteração benigna (15.3%).

A margem foi descrita como livre em 100% dos casos, porém o tamanho encontra-se descrito em 78.6% dos dados anatomopatológicos, encontrando-se com média de 12mm (1 a 40mm). O peso médio da peça cirúrgica foi de 233g (41.5g a 980g). O número médio de linfonodos dissecados foi de 18.4g (0 a 42).

A quimioterapia adjuvante não foi realizada em nenhum paciente, sendo que seu uso foi realizado apenas após a recorrência da doença em caráter paliativo. 98% receberam radioterapia adjuvante em plastrão mamário (5.040cGy), sendo também contemplado *boost* mamário (1.000cGy) junto à incisão e, em função do caso, a adição da fossa supraclavicular. Duas pacientes não receberam radioterapia, uma em virtude da rápida progressão da doença e uma, em função de claustrofobia, negou-se a tratamento. A hormonioterapia

adjuvante foi realizada em 57.1% das pacientes, sendo tamoxifeno exclusivo, anastrozol exclusivo ou esquema combinado em 35.7%, 3% e 18.4%, respectivamente. O trastuzumabe adjuvante foi realizado em apenas 3.1% das pacientes.

4.2 Seguimento

O tempo médio total de seguimento foi de 64.1 meses (13.4 a 105.7), sendo que após o tratamento cirúrgico esse tempo foi de 55.8 meses (3.6 a 95.7). Excluindo-se os óbitos pela doença, o tempo médio total foi de 72.8 meses (34.4 a 105.7 meses) e após a cirurgia o tempo foi de 64.1 meses (26.3 a 95.9).

No final do seguimento, 19.5% morreram pela neoplasia, 5.1% por outras causas, 7.1% encontram-se vivas e com doença e 68.4% encontram-se vivas e sem doença. Os principais sítios de metástase foram os ossos (16.3%), pulmão (13.3%), fígado (8.2%) e cérebro (4.1%). A sobrevida atuarial global nos 36, 60 e 96 meses foi de 87.7%, 81.2% e 71.4%, respectivamente (Figura 1).

Considerando-se o tempo de IBTR ou sistêmica, iniciado na data da cirurgia, observa-se que o tempo médio de recorrência geral, local e locorregional foi de 26.4 meses, 26.8 e 27.1 meses, respectivamente, com variação de 1.8 a 61.3 meses. Das recorrências ocorridas (geral, local e locorregional), tivemos uma proporção de 72.4%, 83.3% e 76.5% respectivamente, no período de 36 meses. A sobrevida atuarial livre de recorrência global nos 36, 60, 96 meses foi de 77.9%, 68.9%, 67% respectivamente (Figura 2).

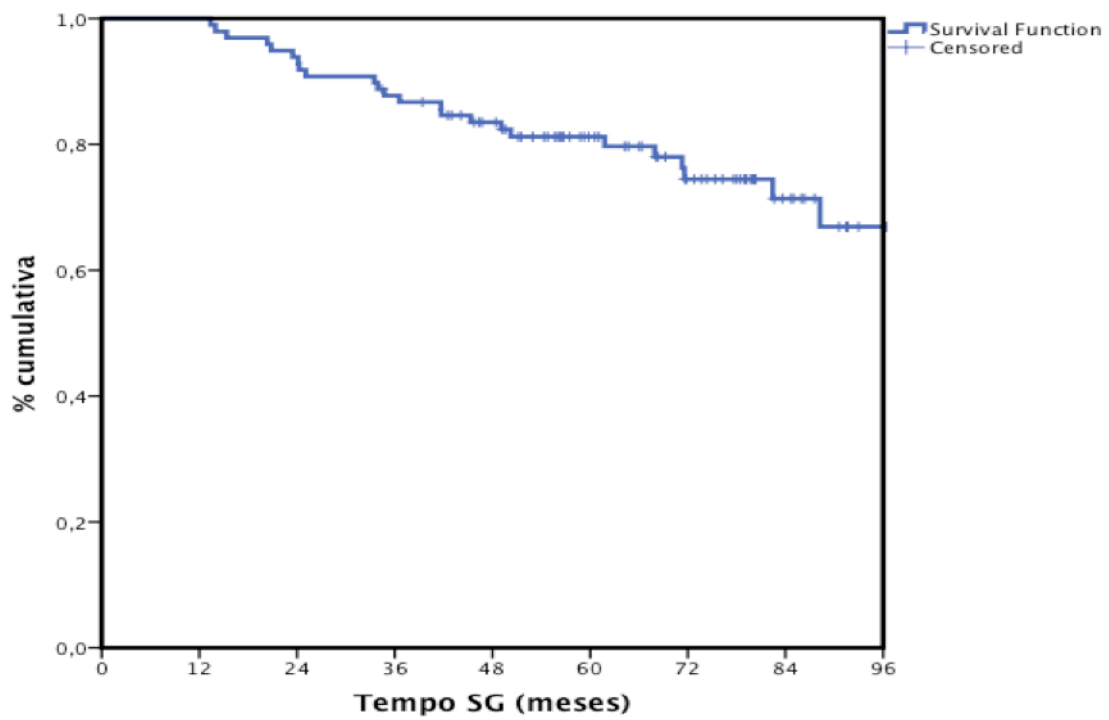


Figura 1. Sobrevida atuarial das pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante e tratamento conservador.

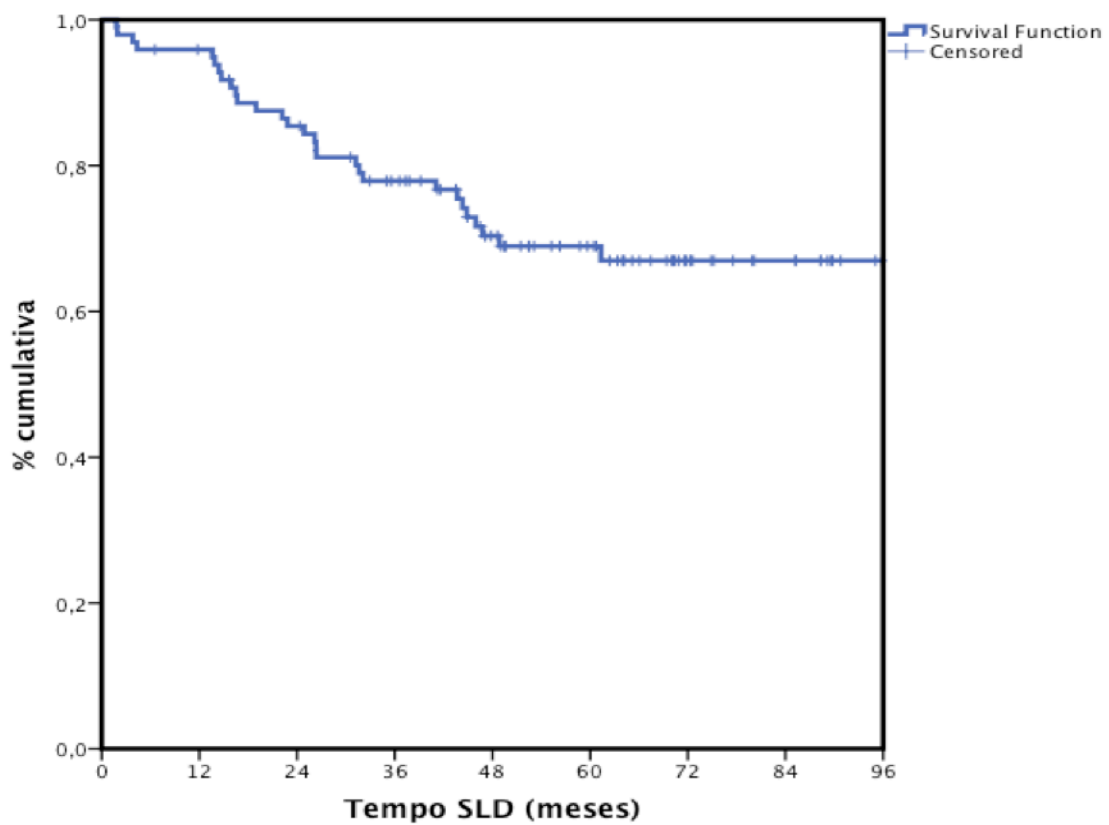


Figura 2. Sobrevida livre de doença geral após o tratamento cirúrgico

4.3 Fatores relacionados à recorrência local ipsilateral (IBTR)

A taxa de IBTR foi de 11.2%. Em relação à concomitância de outros sítios, a IBTR pode ser classificada como IBTR e sistêmica (3.1%), IBTR e locorregional (3.1%), recorrência mamária exclusiva (3.1%), recorrência mamária e esternal (2.0%). Avaliando-se a evolução da doença, observou-se doença rapidamente progressiva com recorrência precoce local e locorregional (2.0%), recorrência esternal (2.0%) que se estendeu para a mama, recorrência mamária exclusiva (3.1%) e recorrência múltipla local e locorregional (4.1%). Assim, considerando-se a ausência de doença local que determinou a invasão mamária, a taxa de recorrência primária na mama foi de 8.1%. Para a análise dos fatores relacionados a IBTR, utilizou-se a taxa geral de recorrência. A Figura 3 exemplifica casos de IBTR.

Na análise pelo quiquadrado o único fator que se associou à IBTR foi a ausência de necrose ($p=0.05$), visto que a taxa de recorrência na ausência e presença de necrose foi de 16.7% e 2.8%, respectivamente (Tabela 2).

Realizada a regressão logística dos fatores associados à IBTR que apresentaram $p<0.20$, nenhum dos dois fatores, necrose e morfologia MDA, mostraram uma significância estatística (Tabela 3) com $p=0.07$ e $p=0.09$, respectivamente. No entanto, analisando os números, observamos um risco sete vezes maior de recorrência naquelas pacientes que não apresentaram necrose. Em relação à morfologia MDA, foi observado que as pacientes que tinham doença estável ou multifocal apresentavam um risco de 4.46 vezes maior de recorrência, em relação às pacientes sem doença.

A análise univariada dos fatores relacionados à sobrevida livre de doença local (Tabela 4) mostrou que a ausência de necrose ($p=0.039$) e a morfologia de resposta à quimioterapia caracterizada como doença multifocal e doença estável estiveram associadas à pior sobrevida ($p=0.036$). A idade ($p=0.33$, razão de risco 1.01, IC 0.99-1.03) e o tamanho do tumor inicial ($p=0.35$, razão de risco 1.06, IC 0.93-1.20) não influenciaram a sobrevida livre de IBTR. Na análise de Cox dos fatores relacionados à sobrevida livre de IBTR ($p<0.10$) evidenciou (Tabela 5) que o principal fator associado constituiu a ausência de necrose, embora de maneira não significativa ($p=0.07$). Mais uma vez, apesar de não serem estatisticamente significativas, necrose, RECIST (doença estável), ausência de resposta patológica completa e presença de doença multifocal/estável apresentaram riscos aumentados na ordem de 6.54, 7.29, 1.54 e 4.27 vezes, respectivamente (Tabela 5). As

Figuras de 4 a 7 mostram as curvas de recorrência livre de doença em relação às principais variáveis analisadas.

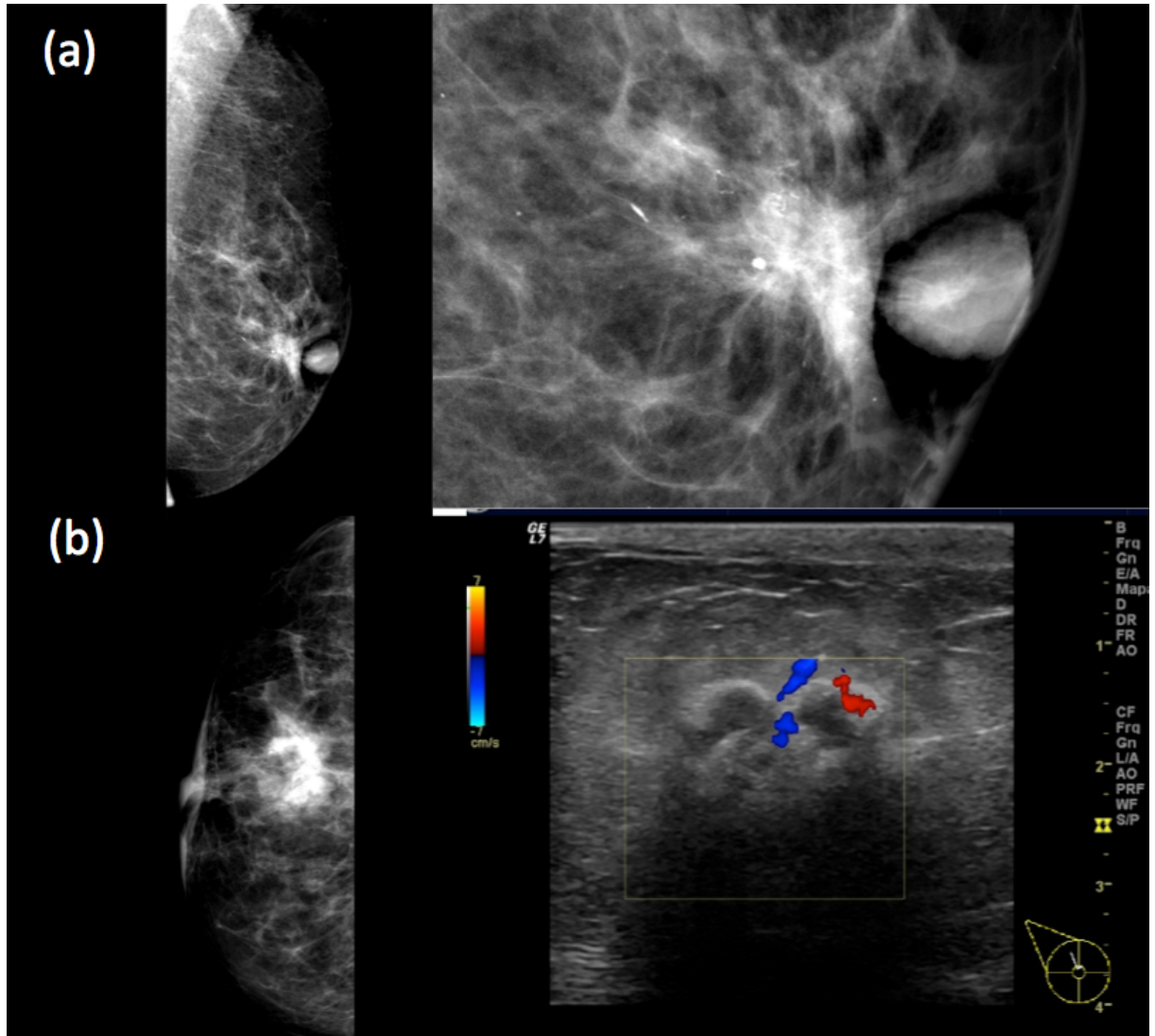


Figura 3. Recorrência local. (a) Recorrência identificável sob a forma de microcalcificações; (b) IBTR sob a forma de nodulação hipervascularizada à ultrassonografia.

Tabela 2. Fatores relacionados à recidiva local avaliados pelo quiquadrado.

Categoria	Variável	n (%)		p
		Ausente	Presente	
EC TNM	II	9 (81.8)	2 (18.2)	0.61
	III	78 (89.7)	9 (10.3)	
ECT - TNM	T2	21 (84.0)	4 (16.0)	0.63
	T3	48 (90.6)	5 (9.4)	
	T4	18 (90.0)	2 (10.0)	
ECN - TNM	N0	16 (94.1)	1 (5.9)	0.82
	N1	49 (87.5)	7 (12.5)	
	N2-3	22 (88.0)	3 (12.0)	
Tatuagem	Ausente	66 (88.0)	9 (12.0)	1.00
	Presente	21 (91.3)	2 (8.7)	
Tipo	CDI	81 (90.0)	9 (10.0)	0.22
Histológico	CLI+ outro	6 (75.0)	2 (25.0)	
Grau	G1+2	48 (85.7)	8 (14.3)	0.35
Histológico	G3	37 (92.5)	3 (7.5)	
Grau	G1+2	27 (84.4)	5 (15.6)	0.50
Nuclear	G3	58 (90.6)	6 (9.4)	
Desmoplasia	Ausente/ Leve	41 (89.1)	5 (10.9)	1.00
	Mod./Intensa	44 (88.0)	6 (12.0)	
Necrose	Ausente	50 (83.3)	10 (16.7)	0.05
	Presente	35 (97.2)	1 (2.8)	
Infiltrado	Leve	50 (89.3)	6 (10.7)	1.00
Peritumoral	Mod./ Intenso	35 (87.5)	5 (12.5)	
Inv. Vascular	Ausente	74 (87.1)	11 (12.9)	0.35
Linfática	Presente	11 (100.0)	0 (00)	
RE	Negativo	40 (88.9)	5 (11.1)	1.00
	Positivo	47 (88.7)	6 (11.3)	
RP	Negativo	49 (90.7)	5 (9.3)	0.53
	Positivo	38 (86.4)	6 (13.6)	
Her2	Positivo	26 (89.7)	3 (10.3)	1.00
	Negativo	61 (88.4)	8 (11.6)	
Subtipo	Luminal AB1	34 (85.0)	6 (15.0)	0.70
Agrupado	Luminal B2	15 (93.8)	1 (6.2)	
	Her2	11 (84.6)	2 (15.4)	
	Triplo negativo	27 (93.1)	2 (6.9)	
Cirurgia	Ausente	63 (87.5)	9 (12.5)	0.72
Oncoplástica	Presente	24 (92.3)	2 (7.7)	
RECIST	Resp. completa	24 (92.3)	2 (7.7)	0.34
	Resp. parcial	61 (88.4)	8 (11.6)	
	Doença estável	2 (66.7)	1 (33.3)	
Morfologia	D. Multifocal + DE	50 (92.6)	4 (7.4)	0.10
	Massa Sólida	14 (73.7)	5 (26.3)	
	Sem doença	23 (92.0)	2 (18.2)	
RPC	Ausente	66 (88.0)	9 (12.0)	1.00
	Presente	21 (91.3)	2 (8.7)	

Tabela 3. Regressão logística dos fatores associados à recorrência local ($p < 0.20$)

Variável	Categoria	OR	IC	p subgrupo	p geral
Necrose	Presente	1.00	Ref.	-	0.07
	Ausente	7.00	0.85-57.19		
Morfologia	Sem doença	1.00	Ref.	-	0.09
MDA	Massa sólida	1.09	0.19-6.37	0.92	
	D. multifocal + DE	4.46	1.05-18.83	0.04	

Tabela 4. Análise univariada dos fatores relacionados à sobrevida livre de doença local

Categoria	Variável	36 meses	60 meses	p
EC TNM	II	87.5	70.0	0.34
	III	89.8	89.8	
ECT - TNM	T2	85.1	78.6	0.53
	T3	89.2	89.2	
	T4	95.0	95.0	
ECN - TNM	N0	100.0	100.0	0.71
	N1	88.0	85.2	
	N2-3	87.2	87.2	
Tatuagem	Ausente	87.9	86.0	0.68
	Presente	95.0	95.0	
Tipo	CDI	91.2	89.5	0.13
Histológico	CLI+ outro	70.0	70.0	0.29
Grau	G1+2	85.1	85.1	
Histológico	G3	91.2	91.2	0.50
Grau	G1+2	89.5	85.2	
Nuclear	G3	89.5	89.5	0.77
Desmoplasia	Ausente/ Leve	89.8	89.8	
	Mod./Intensa	88.9	85.8	0.039
Necrose	Ausente	84.6	81.9	
	Presente	97.1	97.1	0.80
Infiltrado	Leve	89.9	89.9	
Peritumoral	Mod./ Intenso	88.9	85.0	0.29
Inv. Vascular	Ausente	88.3	86.6	
	Linfática	100.0	100.0	0.50
RE	Negativo	90.4	86.9	
	Positivo	88.9	88.9	0.46
RP	Negativo	90.1	90.1	
	Positivo	88.6	84.9	0.84
Her2	Positivo	90.0	87.8	
	Negativo	88.7	88.7	0.58
Subtipo	Luminal AB1	87.5	83.5	
Agrupado	Luminal B2	93.8	93.8	0.50
	Her2	81.8	81.8	
	Triplo negativo	93.0	93.0	
Cirurgia	Ausente	87.2	85.0	0.50
	Oncoplástica	96.0	96.0	0.20
RECIST	Resp. completa	91.5	91.5	
	Resp. parcial	90.0	87.7	0.036
Morfologia	Doença estável	66.7	66.7	
	D. Multifocal + DE	76.1	76.1	0.58
	Massa Sólida	93.6	90.7	
RPC	Sem doença	90.9	90.9	0.58
	Ausente	89.5	87.3	
	Presente	90.4	90.4	

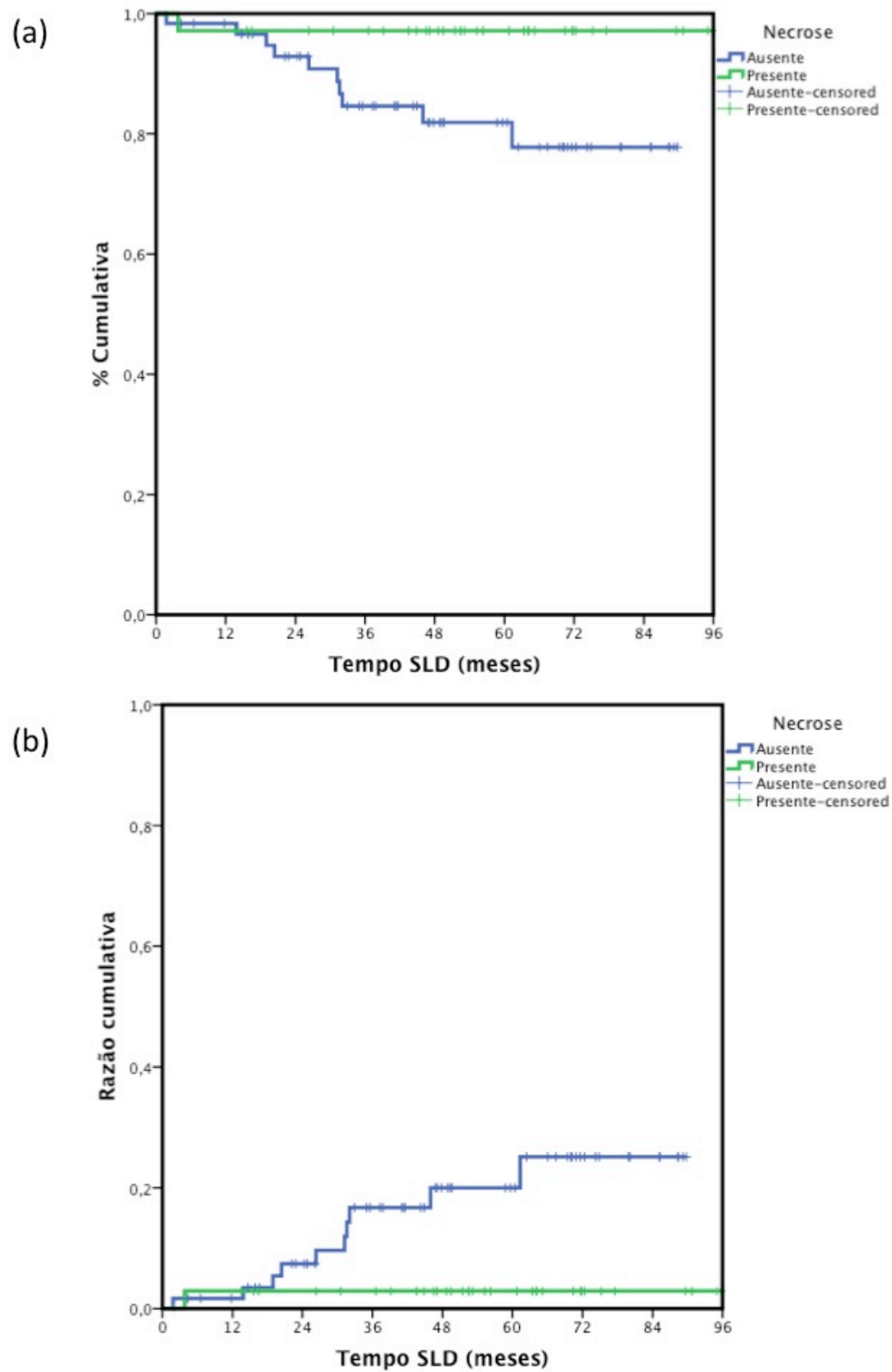


Figura 4. Sobrevida livre de doença local em função da presença de necrose ao diagnóstico ($p=0.04$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco

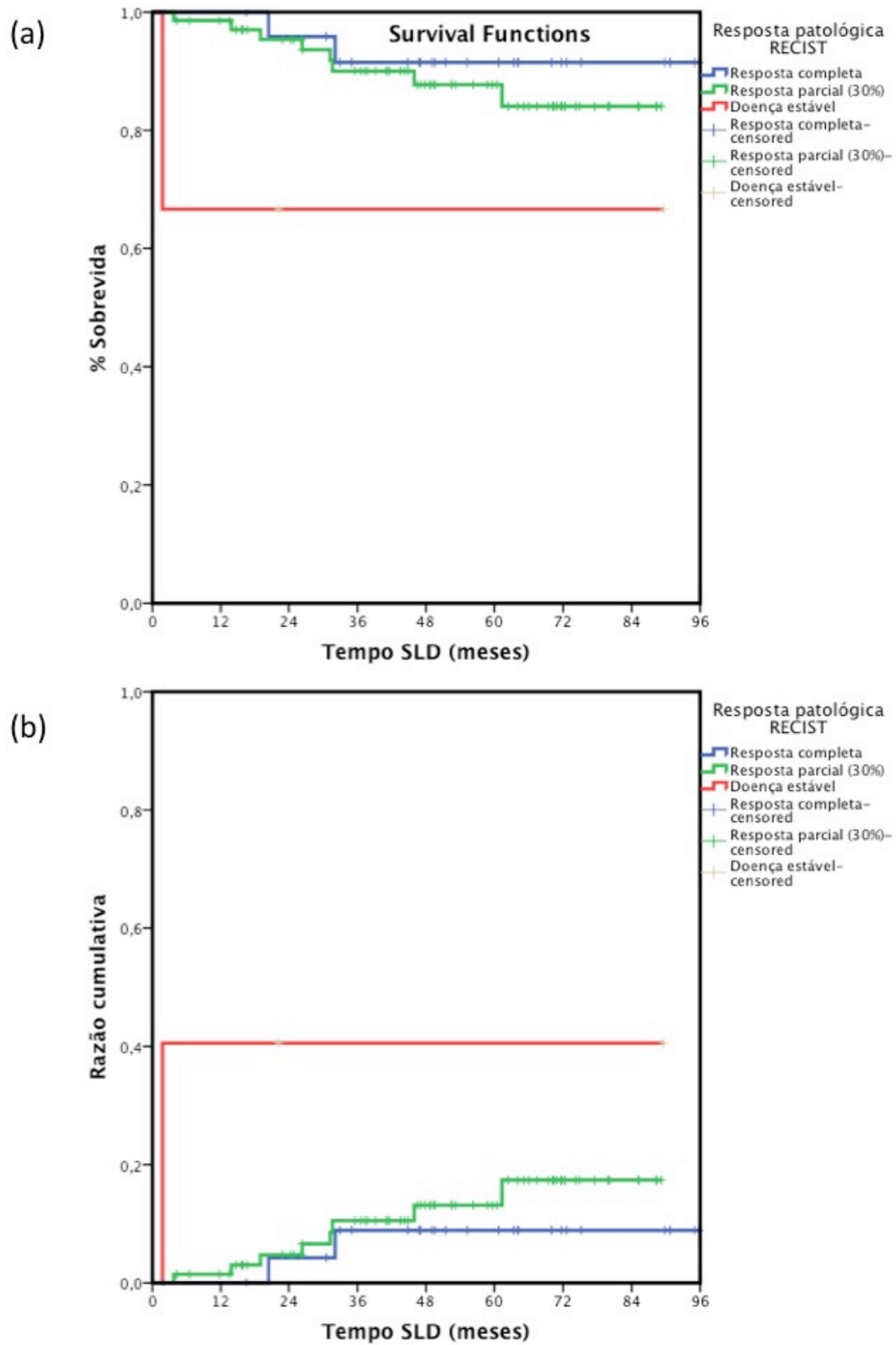


Figura 5. Sobrevida livre de doença local em função do tipo de resposta RECIST à quimioterapia ($p=0.02$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco

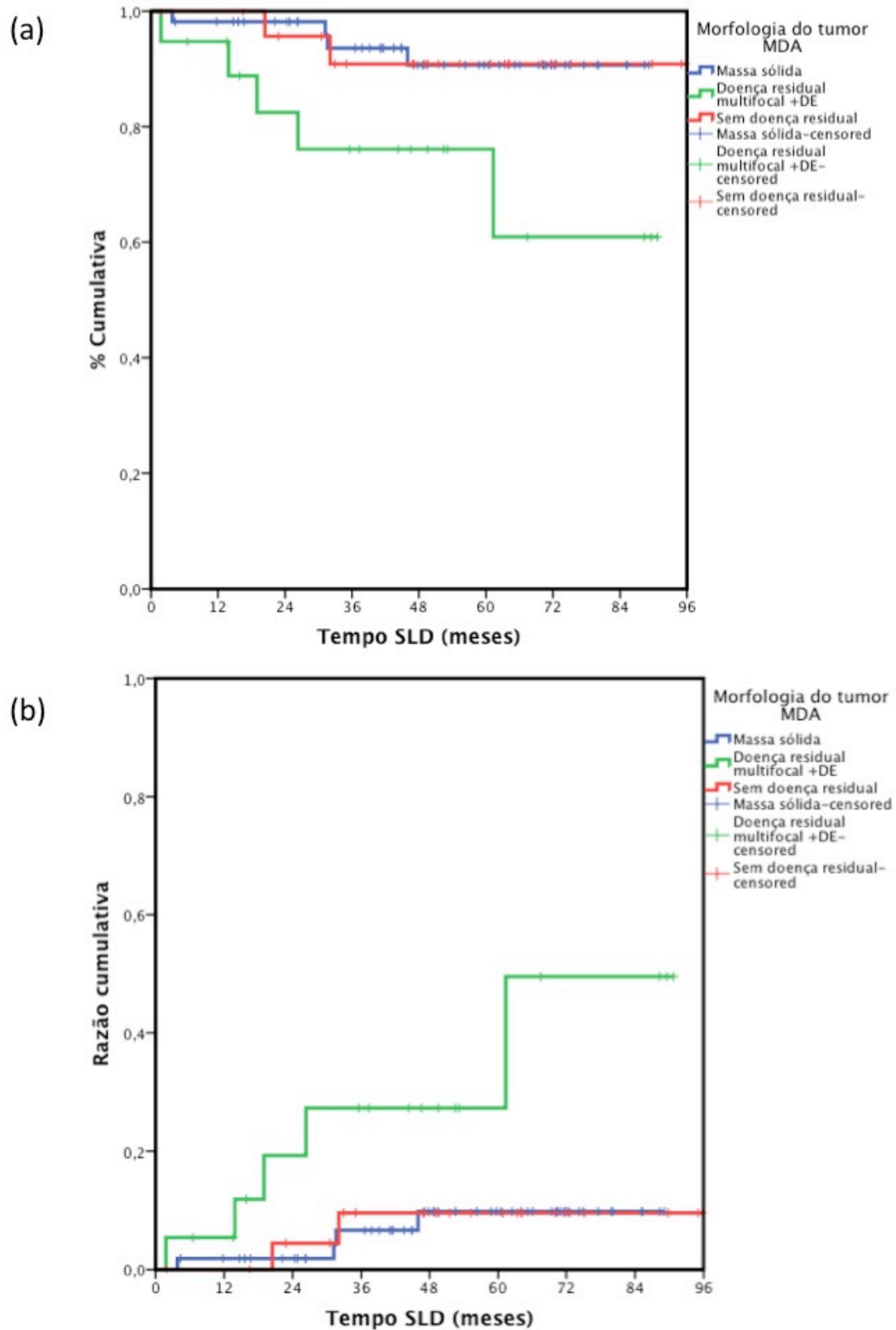


Figura 6. Sobrevida livre de doença local em função do tipo de resposta morfológica à quimioterapia ($p=0.04$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco

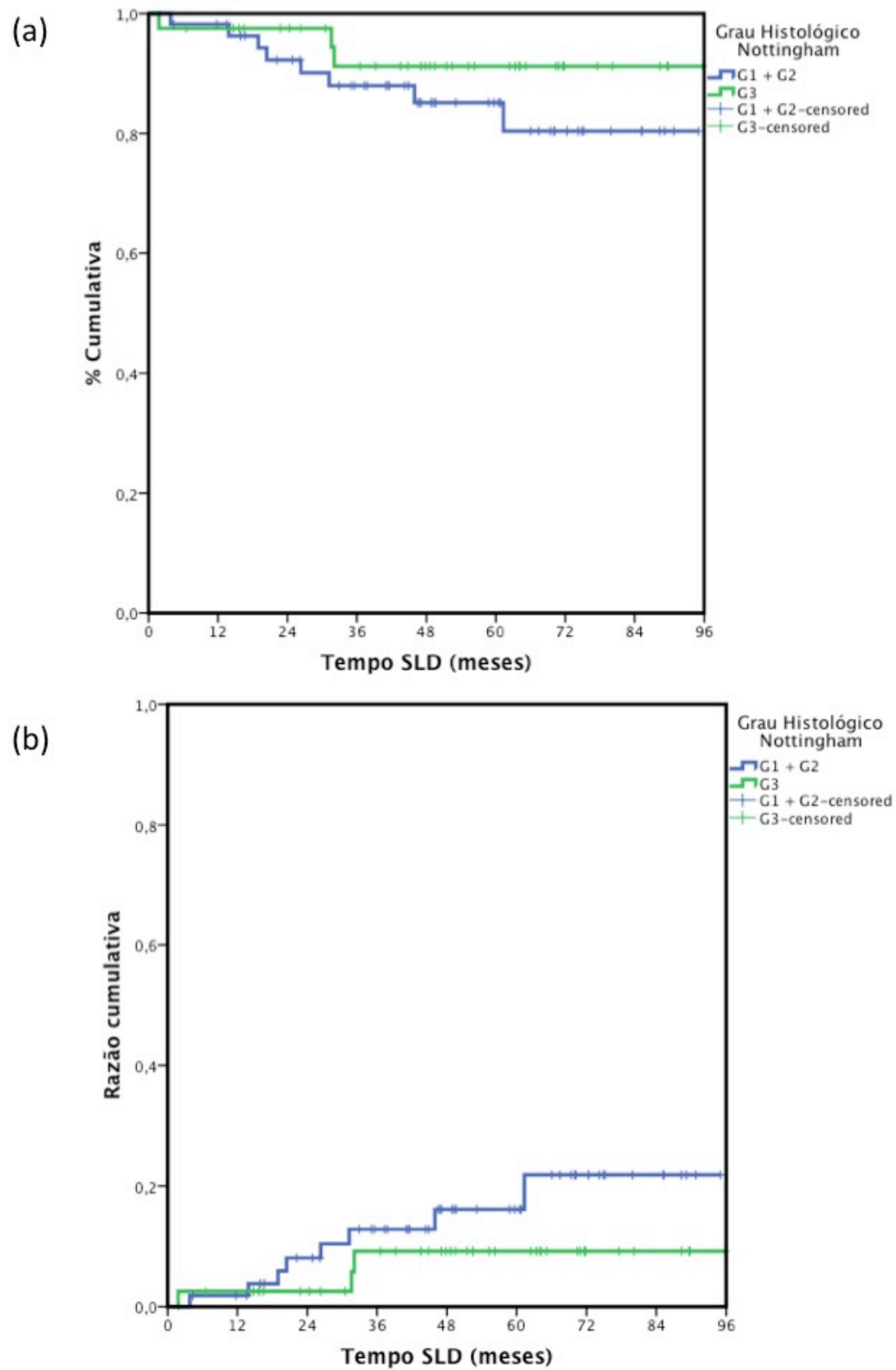


Figura 7. Sobrevida livre de doença local em função do grau histológico prévio à quimioterapia ($p=0.13$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco

Tabela 5. Análise de Cox dos fatores relacionados à sobrevida livre de recorrência local (p<0.20)

Variável	Categoria	OR	IC	p subgrupo	p geral
Necrose	Presente	1.00	Ref.		0.07
	Ausente	6.54	0.84-51.17	-	
RECIST	R. Completa	1.00	Ref.		0.26
	R. Parcial	1.67	0.35-7.86	0.52	
	D. Estável	7.29	0.65-81.07	0.11	
Grau	G1+2	1.00	Ref.		0.30
Histológico	G3	0.50	0.13-1.87	-	
RPC	Presente	1.00	Ref.		0.58
	Ausente	1.54	0.33-7.14	-	
Morfologia	Sem doença	1.00	Ref.		0.60
MDA	Massa sólida	1.05	0.19-5.72	0.96	
	D. multifocal + DE	4.27	1.14-15.92	0.03	

4.4 Fatores relacionados à recorrência locorregional (RLR)

A taxa de RLR foi de 16.3%, sendo dividida em RLR inicial (7.2%), IBTR e sistêmica (3.1%), recorrência mamária exclusiva (3.1%) e recorrência mamária e esternal (2.0%). Na análise pelo qui-quadrado, os fatores que se associaram à RLR foram a ausência de necrose (p=0.008) e a resposta patológica RECIST (p=0.05). Na ausência e presença de necrose, a taxa de recorrência foi de 23.3% e 2.8%, respectivamente. Na presença de resposta completa, resposta parcial e doença estável, as taxas de recorrência foram de 7.7%, 15.9% e 66.7%, respectivamente (Tabela 6). Regressão logística dos fatores associados à RLR mostrou que o único fator determinante foi a necrose (p=0.03) observada previamente à quimioterapia (Tabela 7).

A análise univariada da sobrevida livre de RLR (Tabela 8) mostrou que a resposta patológica RECIST, caracterizada como doença estável (p=0.004), a ausência de necrose (p=0.008) e a morfologia da resposta, caracterizada como doença multifocal e doença estável (p=0.046), estiveram associadas a uma pior sobrevida. A idade (p=0.41, razão de risco 1.00, IC 0.98-1.03) e o tamanho do tumor inicial (p=0.27, razão de risco 1.08, IC 0.94-

1.23) não influenciaram a sobrevida livre de RLR. Análise de Cox dos principais fatores associados à recidiva locorregional evidenciou que a forma de resposta RECIST($p=0.02$) e a necrose ($p=0.03$) se mostraram fator independente relacionado à recidiva locorregional (Tabela 9). A figura 8 exemplifica diferentes padrões de recorrência à tomografia. As figuras de 9 a 12 mostram as curvas de sobrevida e a razão de risco de recorrência de acordo com os fatores de risco que apresentaram significância estatística.

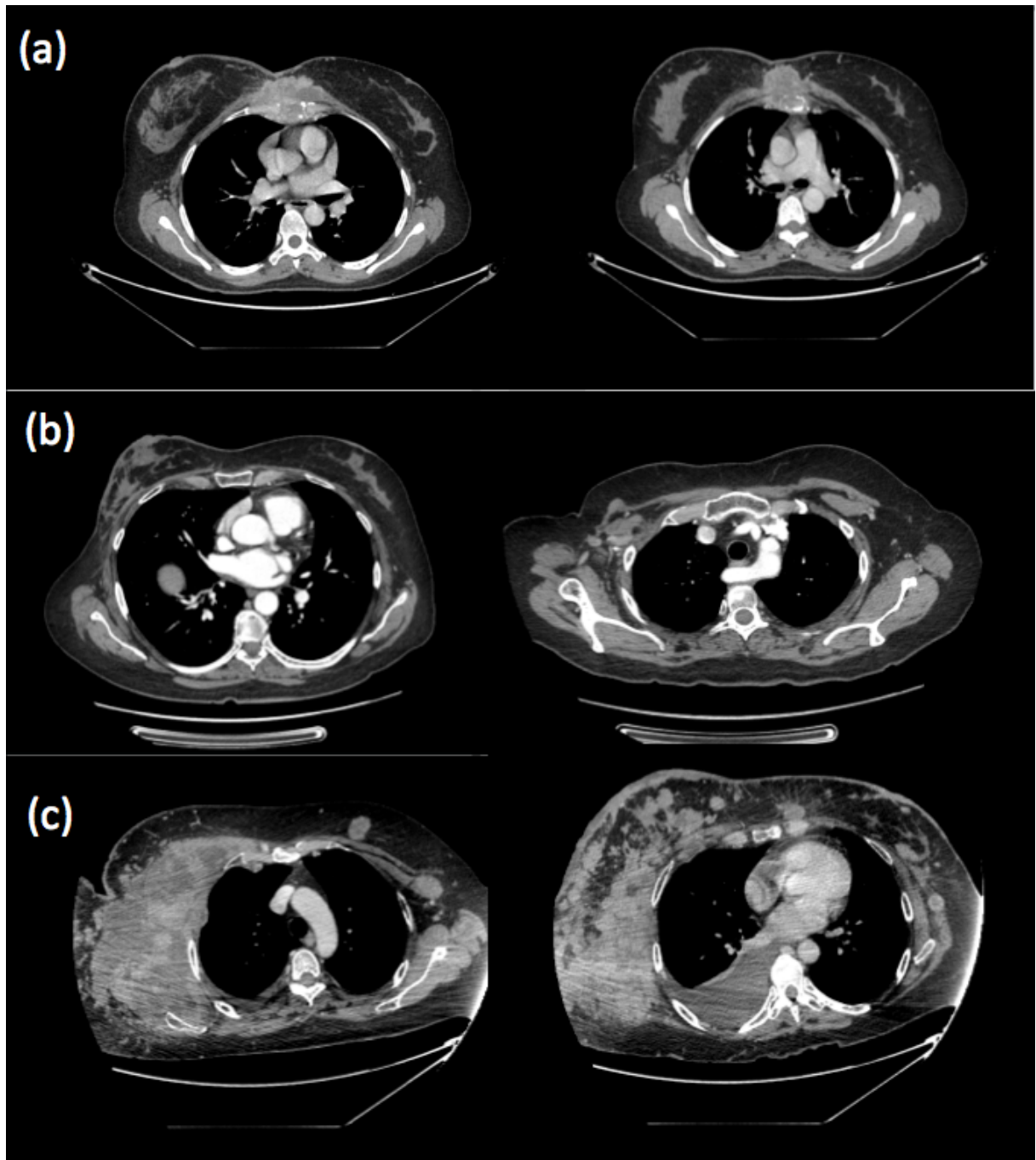


Figura 8. Padrões de recorrência: (a) mamária e esternal; (b) mamária e fossa supraclavicular; (c) Infiltração local e locorregional extensa com metástase em axila oposta e metástase pleural.

Tabela 6. Fatores relacionados à recidiva locorregional avaliados pelo quiquadrado.

Categoria	Variável	n (%)	n (%)	p
		Ausente	Presente	
EC TNM	II	8 (72.7)	3 (27.3)	0.37
	III	75 (86.2)	12 (13.8)	
ECT - TNM	T2	19 (76.0)	6 (24.0)	0.42
	T3	46 (86.8)	7 (13.2)	
	T4	18 (90.0)	2 (10.0)	
ECN - TNM	N0	16 (94.1)	1 (5.9)	0.47
	N1	47 (83.9)	9 (16.1)	
	N2-3	20 (80.0)	5 (20.0)	
Tatuagem	Ausente	62 (82.7)	13 (17.3)	0.51
	Presente	21 (91.3)	2 (8.7)	
Tipo	CDI	77 (85.6)	13 (14.4)	0.60
Histológico	CLI+ outro	6 (75.0)	2 (25.0)	
Grau	G1+2	44 (78.6)	12 (21.4)	0.09
Histológico	G3	37 (92.5)	3 (7.5)	
Grau	G1+2	27 (84.4)	5 (15.6)	1.00
Nuclear	G3	54 (84.4)	10 (15.6)	
Desmoplasia	Ausente/ Leve	39 (84.8)	7 (15.2)	1.00
	Mod./Intensa	42 (84.0)	8 (16.0)	
Necrose	Ausente	46 (76.7)	14 (23.3)	0.008
	Presente	35 (97.2)	1 (2.8)	
Infiltrado	Leve	48 (85.7)	8 (14.3)	0.78
Peritumoral	Mod./ Intenso	33 (82.5)	7 (17.5)	
Inv. Vascular	Ausente	71 (83.5)	14 (16.5)	1.00
Linfática	Presente	10 (90.9)	1 (9.1)	
RE	Negativo	38 (84.4)	7 (15.6)	1.00
	Positivo	45 (84.9)	8 (15.1)	
RP	Negativo	47 (87.0)	7 (13.0)	0.58
	Positivo	36 (81.8)	8 (18.2)	
Her2	Positivo	57 (82.6)	12 (17.4)	0.54
	Negativo	26 (89.7)	3 (10.3)	
Subtipo	Luminal AB1	32 (80.0)	8 (20.2)	0.71
Agrupado	Luminal B2	15 (93.8)	1 (6.2)	
	Her2	11 (84.6)	2 (15.4)	
	Tripla negativo	25 (86.2)	4 (13.8)	
Cirurgia	Ausente	60 (83.3)	12 (16.7)	0.75
Oncoplástica	Presente	23 (85.5)	3 (11.5)	
RECIST	Resp. completa	24 (92.3)	2 (7.7)	0.053
	Resp. parcial	58 (84.1)	11 (15.9)	
	Doença estável	1 (33.3)	2 (66.7)	
Morfologia	D. Multifocal + DE	47 (87.0)	7 (13.0)	0.09
	Massa Sólida	13 (68.4)	6 (31.6)	
	Sem doença	23 (92.0)	2 (8.0)	
RPC	Ausente	62 (82.7)	13 (17.3)	0.51
	Presente	21 (91.3)	2 (8.7)	

Tabela 7. Regressão logística dos fatores associados à recidiva locorregional ($p < 0.20$).

Categoria	Variável	OR	IC	p subgrupo	p grupo
Necrose	Presente	1.00	Ref.	-	0.03
	Ausente	10.65	1.37-84.91		
RECSIT	R. Completa	1.00	Ref.	-	0.08
	R. Parcial	2.28	0.47-11.05	0.31	
	D. Estável	24.0	1.59-394.88	0.03	
Grau	G1+2	1.00	Ref.	-	0.08
Histológico	G3	0.30	0.08-1.13		
Morfologia	Sem Doença	1.00	Ref.	-	0.09
	Massa sólida	0.58	0.11-3.04	0.52	
	D. Residual/ DE	3.10	0.89-10.83	0.08	

Tabela 8. Análise univariada dos fatores relacionados à sobrevida livre de doença locorregional

Categoria	Variável	36 meses	60 meses	p
EC TNM	II	87.5	58.3	0.18
	III	87.6	85.7	
ECT - TNM	T2	85.8	66.8	0.23
	T3	85.6	85.6	
	T4	95.0	95.0	
ECN - TNM	N0	100.0	100.0	0.40
	N1	86.2	81.0	
	N2-3	83.8	77.8	
Tatuagem	Ausente	85.3	79.9	0.37
	Presente	95.0	95.0	
Tipo Histológico	CDI	89.1	84.1	0.31
	CLI+ outro	70.0	70.0	
Grau Histológico	G1+2	84.5	76.4	0.07
	G3	91.2	91.2	
Grau Nuclear	G1+2	89.6	85.3	0.87
	G3	86.3	81.5	
Desmoplasia	Ausente/ Leve	85.6	85.6	0.81
	Mod./Intensa	89.1	79.6	
Necrose	Ausente	81.6	73.7	0.008
	Presente	97.1	97.1	
Infiltrado Peritumoral	Leve	88.1	85.2	0.68
	Mod./ Intenso	86.6	79.4	
Inv. Vascular Linfática	Ausente	87.1	82.1	0.75
	Presente	90.9	90.9	
RE	Negativo	86.0	82.7	0.90
	Positivo	88.9	83.4	
RP	Negativo	86.5	86.5	0.46
	Positivo	88.6	77.9	
Her2	Positivo	87.1	80.8	0.41
	Negativo	89.0	89.0	
Subtipo Agrupado	Luminal AB1	87.5	76.3	0.62
	Luminal B2	93.8	93.8	
	Her2	82.5	82.5	
	Triplo negativo	85.8	85.8	
Cirurgia Oncoplástica	Ausente	86.1	79.7	0.52
	Presente	92.0	92.0	
RECIST patológico	Resp. completa	91.6	91.6	0.004
	Resp. parcial	88.7	81.8	
	Doença estável	33.3	33.3	
Morfologia	D. Multifocal + DE	76.1	68.5	0.046
	Massa Sólida	89.9	84.0	
	Sem doença	91.0	91.0	
RPC	Ausente	86.8	80.6	0.28
	Presente	90.4	90.4	

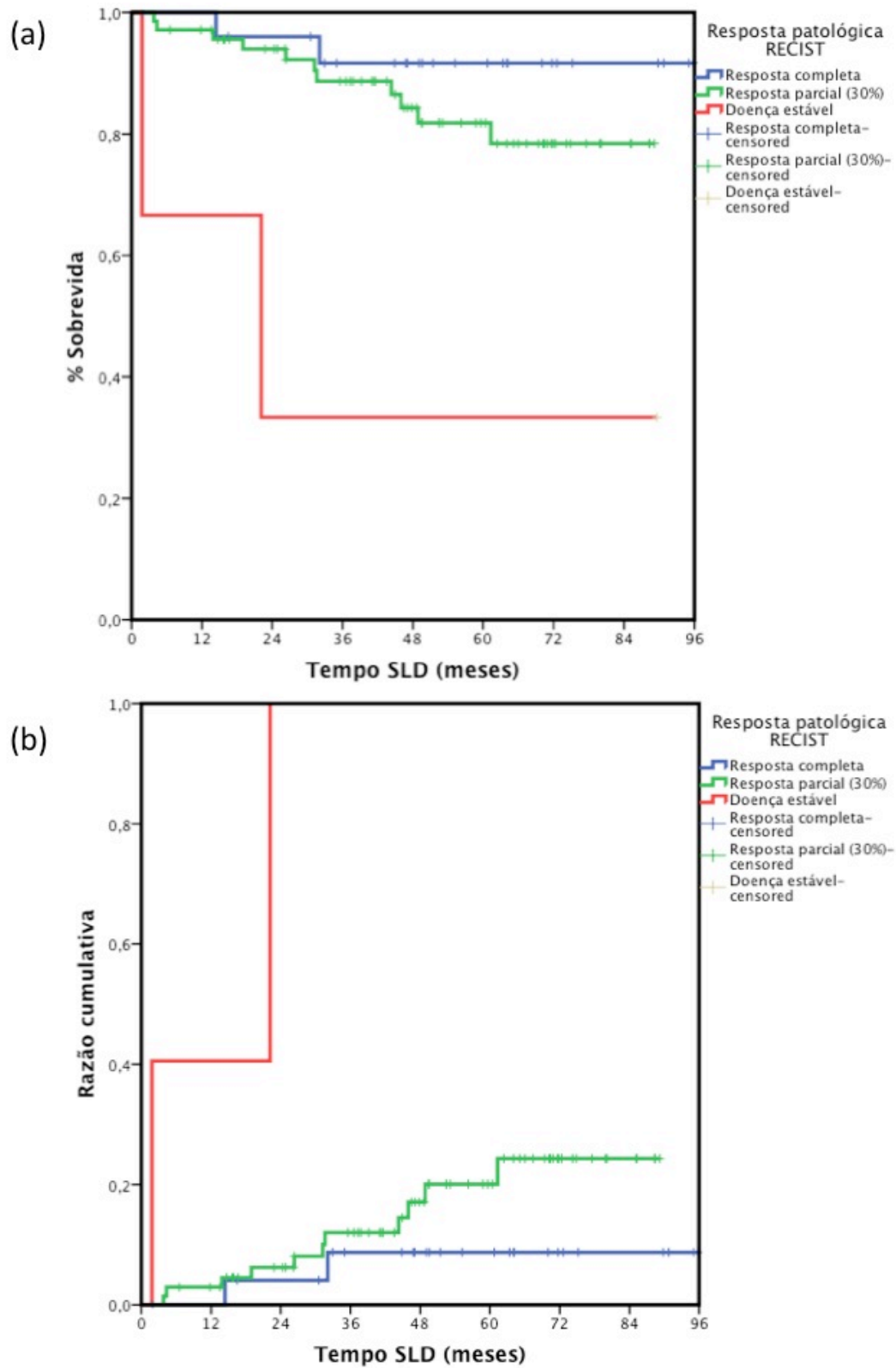


Figura 9. Sobrevida livre de doença locorregional em função da resposta patológica RECIST ($p=0.004$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco.

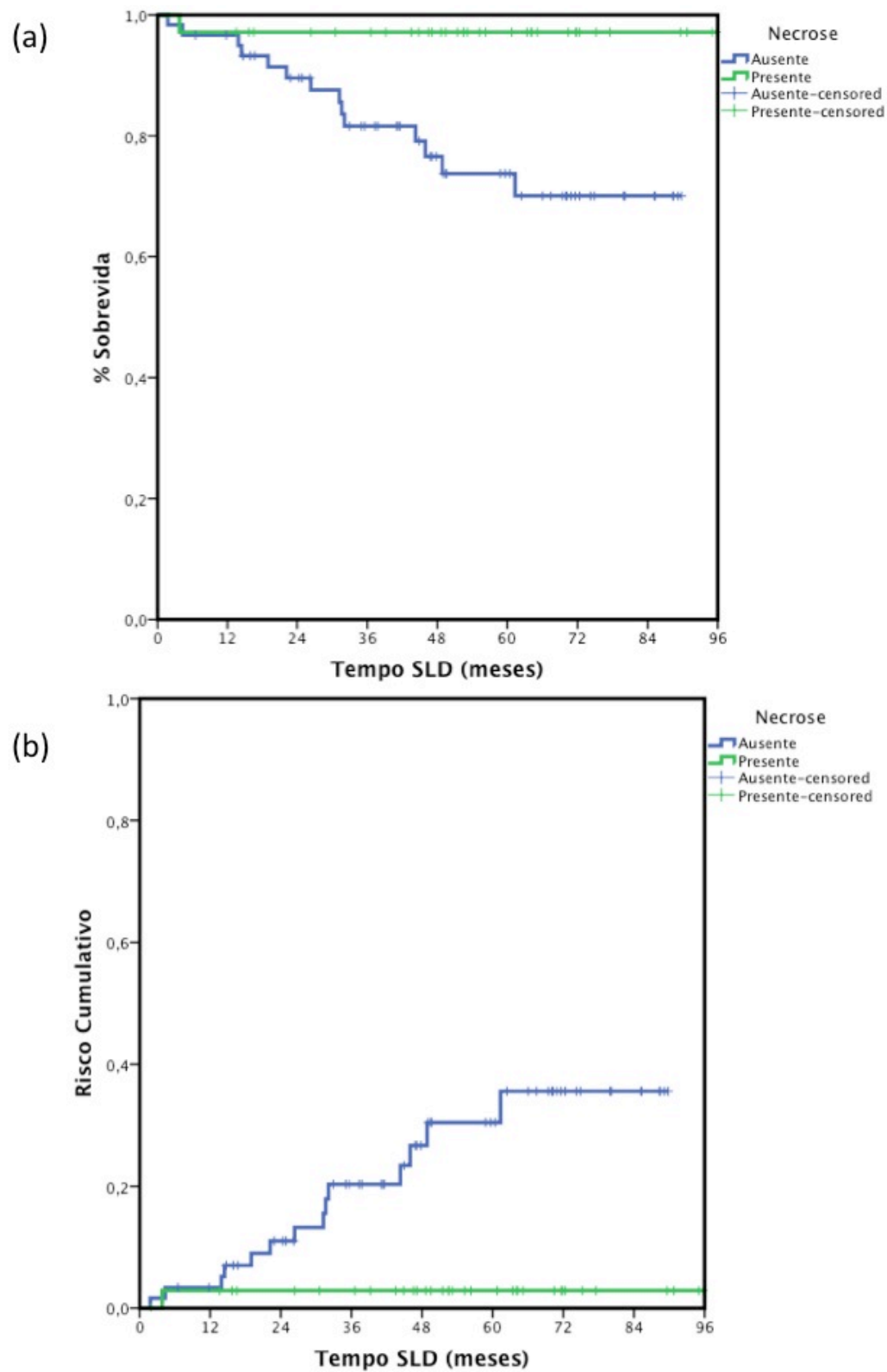


Figura 10. Sobrevida livre de doença locorregional em função da presença de necrose prévia ao tratamento ($p=0.008$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco

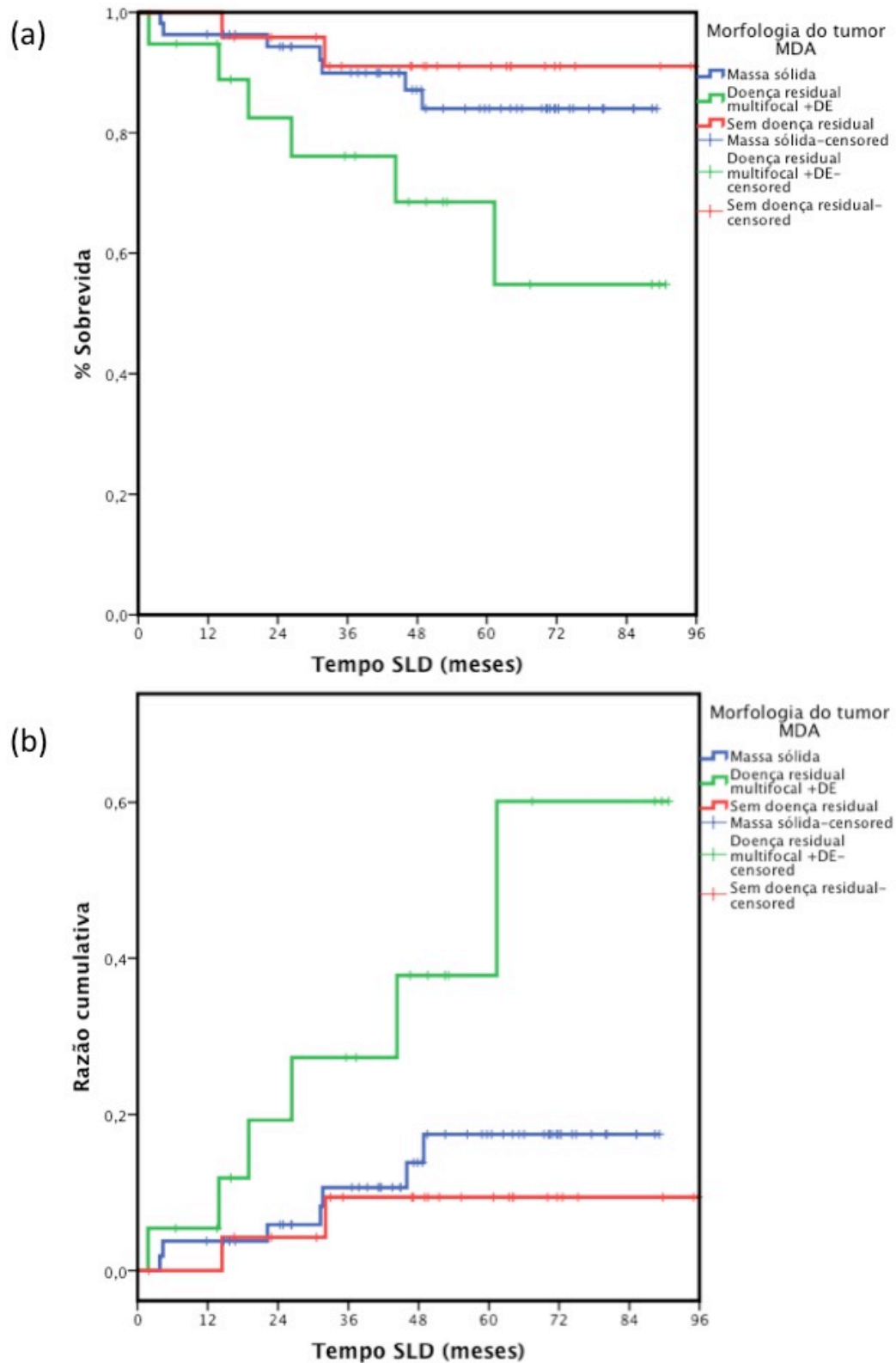


Figura 11. Sobrevida livre de doença locorregional em função do tipo de resposta mamária pela classificação proposta pelo M.D.Anderson ($p=0.05$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco

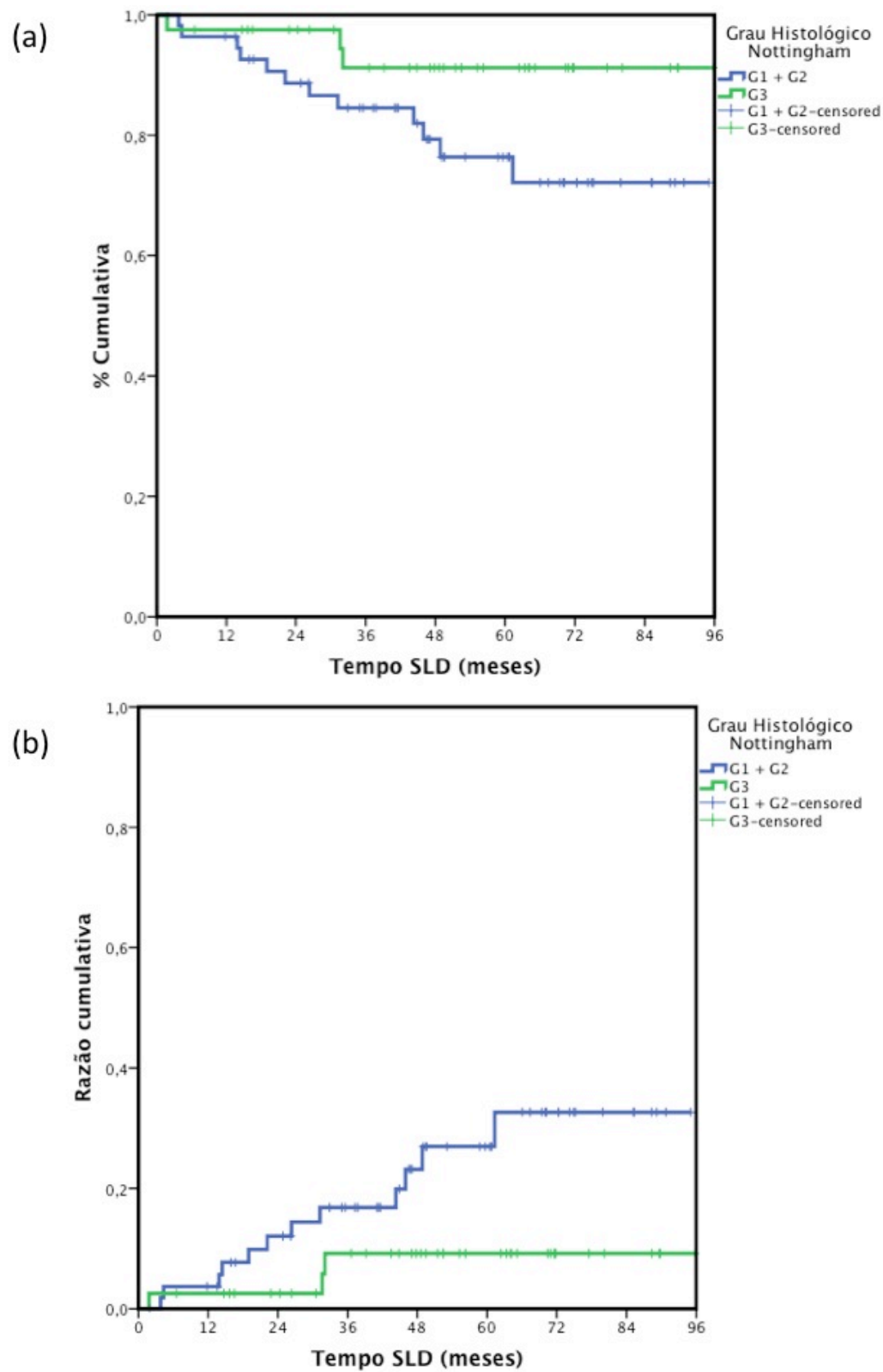


Figura 12. Sobrevida livre de doença locorregional em função do grau histológico ($p=0.07$) (a) sobrevida atuarial, (b) razão de risco

Tabela 9. Análise de Cox dos principais fatores associados à recidiva locorregional ($p < 0.20$).

Categoria	Variável	OR	IC	p subgrupo	p grupo
RECSIT	R. Completa	1.00	Ref.	-	0.02
	R. Parcial	2.29	0.51-10.35	0.28	
	D. Estável	14.61	2.04-104.30	0.008	
Necrose	Presente	1.00	Ref.	-	0.03
	Ausente	9.33	1.23-71.03		
Morfologia	Sem Doença	1.00	Ref.	-	0.07
	D. Residual/ DE	2.90	0.97-8.64	0.06	
	Massa sólida	0.60	0.14-2.90	0.52	
Grau Histológico	G1+2	1.00	Ref.	-	0.08
	G3	0.33	0.09-1.16		

5. DISCUSSÃO

A neoplasia mamária é atualmente um problema de saúde pública, sendo esta a neoplasia mais comum em mulheres e também a principal causa de óbito por câncer na mulher¹. Entretanto, em meados da década de 1970, a história natural dessa neoplasia mudou drasticamente com o advento do tratamento multimodal, através da introdução do tratamento sistêmico quimioterápico e da radioterapia⁶. Foi através da introdução da QTN que tumores inicialmente considerados inoperáveis passaram a ser passíveis de ressecção, associado ao fato das pacientes apresentarem maior sobrevida, principalmente quando tiveram respostas patológicas completas⁷. Este estudo torna-se particularmente importante em mostrar que o uso de QTN pouco aumenta o risco de IBTR e locorregional após tratamento conservador em carcinoma de mama, principalmente naqueles que são localmente avançados, foco de nosso estudo. Assim, atualmente, a QTN é realizada em tumores de maior tamanho, bem como com maior taxa de comprometimento linfonodal pré-tratamento. Vale a pena ressaltar que vários outros trabalhos já foram publicados em que os níveis de recorrência foram maiores em pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante, porém em muitas dessas pacientes nenhum tratamento com intenção de ressecção do tumor primário foi realizado, mas somente radioterapia isolada foi feita após a neoadjuvância⁵⁵⁻⁵⁸. Geralmente, os índices observados no tempo livre de recidiva locorregional e recidiva local são altamente encorajadores e favoráveis em relação às pacientes que foram submetidas ao tratamento conservador da mama sem nenhuma terapia neoadjuvante⁵⁹. Além disso, Chen *et al.* já comprovaram que o fato do tumor ser T3 ou T4, não está associado a um aumento nas taxas de recorrência ipsilateral, não sendo, portanto, uma contraindicação para o tratamento conservador da mama, desde que critérios de seleção rigorosos e apropriados sejam utilizados²⁵. Não podemos esquecer o fato de que, mesmo em pacientes com tumores inicialmente operáveis, a QTN possibilita um maior número de cirurgias conservadoras. Sendo assim, um tratamento anteriormente focado em um controle local baseado em cirurgia, transformou-se em um tratamento multidisciplinar.

Em estudos não randomizados comparando pacientes submetidas à quadrantectomia após QTN e terapia adjuvante, observa-se que as pacientes submetidas à QTN e tratamento conservador frequentemente são mais jovens, apresentam estadiamento inicial mais

elevado, maior taxa de tumores RE negativo, RP negativo, triplo negativo e Her2 positivo⁶⁰. Comparando pacientes submetidas à QTN e tratamento conservador em relação às pacientes submetidas à mastectomia, as primeiras apresentam menor estágio T-TNM inicial, maior taxa de resposta patológica completa, maior taxa de tumores RE negativo, RP negativo e triplo negativo, havendo então um viés na análise desse subgrupo, fato que pode influenciar nas taxas de recorrência⁶⁰. Tal fato também foi observado em nossa série onde apenas 20.1% das pacientes submetidas à QTN, foram selecionadas para tratamento conservador, fato presente em tumores de menor tamanho, associado a maior taxa de resposta patológica objetiva.

O tratamento neoadjuvante implica em uma terapia de iniciação sistêmica antes do manejo locorregional definitivo. Vários esquemas de QTN já foram propostos. Hoje, o esquema mais aceito universalmente, é baseado em antraciclinas e taxanos. Comparações já foram feitas no que diz respeito ao modo de administração dos quimioterápicos, e estes estudos comprovaram que quando se utilizaram oito ciclos de antraciclinas em vez de quatro ciclos, a resposta apresentada não foi superior, fato esse que nos indica uma possível resistência tumoral em relação ao fármaco¹⁰⁻¹². Neste estudo em específico, todas as pacientes foram submetidas a tratamento sistêmico neoadjuvante com esquema baseado em antraciclinas e taxanos. Foram indicados para a grande maioria de nossas pacientes (89.7%), quatro ciclos de AC (Doxorrubicina 60mg/m² + Ciclofosfamida 600mg/m²), seguidos de quatro ciclos de T (Taxol (Paclitaxel) 175mg/m²), sendo que para o restante das pacientes foi proposto o esquema com Taxol semanal (12 semanas). A grande maioria das pacientes, 81.6% completou o esquema inicialmente proposto, sendo que oito delas tiveram o esquema quimioterápico trocado. As trocas ocorreram por duas razões principais: por intolerância da paciente ao esquema proposto ou por progressão da doença. Vale a pena ressaltar que, neste estudo em específico, a maioria das pacientes teve seus esquemas trocados devido à intolerância ao esquema, sendo que todas as pacientes foram submetidas a tratamento conservador, e, para fazê-lo, as pacientes deveriam apresentar melhor resposta ao tratamento neoadjuvante, ou seja, melhor taxa de resposta clínica objetiva. Portanto, temos aí um possível viés de bons respondedores. A resposta clínica após o primeiro ciclo foi em média de 51.3%, sendo o tamanho mediano após o primeiro ciclo de 4 cm (0 a 8.8cm), e 1.6cm (0 a 5cm) após o segundo ciclo. Estas boas respostas ao tratamento neoadjuvante são esperadas em pacientes que compõem a população deste estudo, pois

todas elas foram submetidas a tratamento conservador. Associados a esse tratamento multimodal, temos ainda a terapia alvo dirigida e a hormonioterapia. A hormonioterapia com tamoxifeno constitui uma terapia consagrada no tratamento do câncer de mama⁶¹, em pacientes onde tumores expressavam o receptor de estrogênio permitindo uma diminuição de recidivas locais na ordem de 39%, associadas à queda de 31% na mortalidade^{62, 63}. O benefício do tamoxifeno é independente da idade, envolvimento linfonodal, estado da menopausa e uso de quimioterapia⁶². Do total de 98 pacientes, 59 foram submetidas à hormonioterapia adjuvante, sendo este um percentual de 57.1% do total de pacientes. Pacientes com tumores apresentando hiperexpressão de HER2/neu, quando são submetidas a tratamento neoadjuvante associado à trastuzumabe, apresentam alta taxa de resposta patológica completa, sendo esta de aproximadamente 65%³⁴. Nesta casuística as pacientes não receberam a terapia alvo dirigida. Discussão sobre tal fato será feita posteriormente.

A mastologia oncológica sofreu um grande avanço nas décadas de 1970 e 1980, com a realização de cirurgias conservadoras em pacientes portadoras de neoplasias mamárias iniciais, mantendo uma segurança oncológica adequada, no que diz respeito à probabilidade de recorrência. Estudos avaliando pacientes submetidas à QTN e tratamento conservador do carcinoma mamário, observaram uma taxa de tratamento conservador de 20 a 82%; porém, a taxa de tumores localmente avançados (T3/T4b) nestes estudos é relativamente baixa, oscilando de 1,7% a 32%²⁵.

O tratamento conservador da mama é seguro desde que apresente margens livres e se encontre associado à radioterapia mamária adjuvante^{64,65}, sendo inicialmente utilizado para tumores com tamanho inferior a 3cm, associados a uma margem de 1cm. Tal fato vem se modificando, sendo atualmente aceitas margens menores, desde que livres⁶⁶, bem como a relação mama/tumor deve permitir a realização de tratamento conservador. Da mesma forma, as indicações inicialmente propostas para o tratamento conservador em pacientes submetidas à QTN se ampliaram, sendo inicialmente candidatas as pacientes com ausência de envolvimento na pele ou parede torácica, ausência de doença multicêntrica ou microcalcificações extensas, tumores menores que 5cm, localização do tumor, ausência de contraindicação à radioterapia, margens negativas³⁹ e carcinoma inflamatório, fato que se ampliou com o uso da cirurgia oncoplástica⁴⁰. Nesta casuística, observa-se no diagnóstico a presença de tumores de 5.3cm em média (variação de 2 a 8.5cm), porém 100% das margens cirúrgicas encontravam-se livres, sendo a distância média da margem de 12mm (variação de

1 a 40mm), fato este corroborado pelo peso médio da peça cirúrgica de 233g (variação de 41.5 a 980g), além do fato de uso de técnicas de oncoplastia presentes em 26.5% das pacientes, justificando a possibilidade da realização do tratamento conservador para tumores localmente avançados, em casos selecionados. Assim, os critérios de infiltração cutânea foram flexibilizados para infiltração cutânea localizada, desde que a ressecção cirúrgica permita a conservação mamária e o tamanho do tumor for modificado para a relação mama/volume tumoral, fato esse passível desde que associado à presença de resposta clínica e radiológica que permitisse a ressecção da área tumoral.

A marcação do leito tumoral pré-quimioterapia constitui importante etapa no planejamento prévio à QTN⁶⁷, não havendo consenso sobre o tipo de marcação, que pode ser realizado com um clipe metálico, marcação da projeção cutânea ou tatuagem. A ausência de marcação do leito tumoral leva a uma elevação na taxa de margem comprometida e recorrência^{46, 67}. No entanto, neste estudo, apesar da marcação pré-cirúrgica encontrar-se relatada no prontuário em 23.5% das pacientes, observa-se um viés de seleção, visto que pacientes com margem comprometida no transoperatório ou pós-operatório foram convertidas para mastectomia, não se encontrando nessa casuística. Associa-se a isso o fato de possuímos o planejamento pré-operatório baseado em dados clínico-radiológicos e o congelamento transoperatório, disponível no serviço, visto constituir-se hospital oncológico terciário, sendo descrita a necessidade de ampliação da margem em duas pacientes, e duas pacientes foram excluídas da casuística devido à margem comprometida transoperatória, levando a conversão cirúrgica para mastectomia.

A literatura não apresenta uma padronização clara dos achados patológicos após o tratamento neoadjuvante, fato este que leva a um certo desconforto no que diz respeito à indicação de um eventual tratamento conservador para esses casos. Desta forma, busca-se através dos exames de imagem predizer eventuais respostas que norteiem o tratamento cirúrgico a ser empregado em cada caso. Tratando-se de neoplasia de mama, a mamografia (MMG), a ultrassonografia (US) e a ressonância nuclear magnética (RNM) são exames hoje considerados padrões de indicação. A MMG é considerada o exame principal, possui boa sensibilidade, porém subestima as medidas de imagem, principalmente quando as mamas são densas. A US é excelente para diferenciar imagens sólidas de líquidas e facilita a realização de biópsias guiadas. Já a RNM apresenta alta acurácia e correlação com o anatomopatológico, além de permitir melhor detecção de lesões multicêntricas e

multifocais⁶⁸. Nesta casuística, a mamografia pré-operatória foi realizada em 100% dos casos, encontrando-se associada à ultrassonografia em 64.3% e a ressonância magnética em 23.5%. Não foi realizada nenhuma avaliação estatística no intuito de ver qual dos exames melhor se relaciona com os achados patológicos, pois um estudo pregresso foi realizado no serviço, observando que a RNM apresentou maior correlação com o exame físico pré-tratamento e com o anatomopatológico pós-tratamento⁵. Apesar de não haver consenso sobre qual exame deva ser solicitado além da mamografia, a adição de exames somente auxilia no planejamento terapêutico, visto que não há correlação entre os exames de imagem e o anatomopatológico, apesar de a ressonância magnética encontrar-se associada a maior correlação^{69, 70}. Tal fato possivelmente influenciou a seleção de pacientes para a realização de cirurgia conservadora pré-quimioterapia, bem como a realização de procedimentos bilaterais, presentes em 15.3% das pacientes, apesar da realização de biópsia core pré-tratamento, 2% apresentavam neoplasia sincrônica. Neste estudo, após a quimioterapia, a mamografia foi realizada em 82.7%, associada à ultrassonografia em 66.4% e à ressonância magnética em 23.5%. Em 14.2% das pacientes não foi realizado exame de imagem, porém a marcação cutânea havia sido realizada em 23.5% das pacientes, fato que não modifica a área a ser ressecada. Tais fatores visaram a segurança no procedimento cirúrgico conservador.

Como dito anteriormente, no tratamento conservador de mama a cirurgia conservadora tem seu papel definido, desde que associado ao tratamento radioterápico⁷¹. Neste estudo, 98% receberam radioterapia adjuvante em plastrão mamário (5.040cGy), sendo também contemplados *boost* mamário (1.000cGy) junto à incisão e, em função do caso, a adição da fossa supraclavicular. Duas pacientes não receberam radioterapia, uma em virtude da rápida progressão da doença e outra que, em função de claustrofobia, se negou ao tratamento.

Alguns trabalhos publicaram um aumento nas taxas de RLR naquelas pacientes tratadas com QTN e complementados com cirurgia. O Instituto Curie apresentou índices de 16% de recorrência ipsilateral em 5 anos e de 22% em 10 anos em pacientes que foram submetidas a tratamento neoadjuvante com posterior cirurgia conservadora⁴². Por outro lado, alguns estudos encontraram índices baixos aceitáveis, por volta dos 7%, de recidivas locorreionais e locais⁷². Um ponto a ser avaliado nesses estudos é que em ambos havia pacientes com estádios clínicos mais iniciais, diferentemente desta nossa casuística em

questão, cujo tratamento foi realizado em pacientes com carcinoma de mama localmente avançado, sendo nosso índice de RLR de 16.3%. Discussão sobre este índice será realizada posteriormente. Possivelmente os critérios de seleção são os maiores responsáveis por estas variações no que diz respeito a recorrências locais e locorregionais. Além do mais, as diferenças no manejo terapêutico podem ter contribuído para a discrepância evidenciada no desfecho dessas pacientes. Tal fato pode ser evidenciado com o estudo de Rouzier *et al.*, em que 11% das pacientes apresentavam margens positivas⁴².

Mauri *et al.*, através de uma metanálise, compararam o tratamento quimioterápico neoadjuvante com o tratamento adjuvante, sendo que tal estudo comprovou a semelhança dos dois modos de tratamento quando se trata de sobrevida global, sobrevida livre de doença e chance de desenvolvimento de metástases. Entretanto, o fato de se realizar uma QTN, revelou ser fator de risco para o desenvolvimento de IBTR⁹. Pressupõem-se porém, que as pacientes que foram submetidas a tratamento neoadjuvante, são aquelas que possuíam tumores maiores, apresentando, portanto, um estágio clínico mais avançado. Um possível viés pode estar presente nessa metanálise publicada no ano de 2005. Um outro estudo publicado 3 anos após o estudo anterior, não verificou diferença em relação à sobrevida global ou sobrevida livre de doença em mulheres tratadas com QTN, quando comparadas àquelas tratadas de maneira adjuvante. Esses achados persistem após 16 anos de seguimento⁷³.

Geralmente, tumores biologicamente mais agressivos estão associados a um índice mais elevado de resposta patológica completa pós-tratamento neoadjuvante. Por outro lado, em pacientes com um subtipo tumoral mais favorável, é menor a probabilidade de se alcançar uma resposta patológica completa. Destas, a avaliação da resposta patológica completa é um importante fator prognóstico após a realização de QTN, porém ainda faltam alguns critérios universais de avaliação da mesma⁷. Atualmente, o que em geral se aceita como definição de RPC, é a ausência de doença invasora tanto na mama quanto nos gânglios, sendo esta a referência utilizada neste estudo^{31,32}. Vale a pena ressaltar que é somente o componente residual invasor e não a presença de carcinoma *in situ* que influencia no prognóstico. Frente a tal fato, não nos restam dúvidas de que a resposta patológica completa (RPC) é influenciada pela meticulosidade na avaliação da espécime cirúrgica. Portanto, para avaliação da RPC, a avaliação de toda a área se torna obrigatória, independentemente do tamanho tumoral³². Em grandes estudos, a taxa de RPC varia de 3 a

30%, um grande hiato de variação que pode ser explicado pelo tipo de classificação utilizada, mostrando mais uma vez a falta de padronização universal referente a esse tema²⁹. Neste estudo, nossa taxa de RPC foi de 26.5%, estando de acordo com a literatura vigente. A maioria de nossas pacientes (55.7%) apresentou uma resposta parcial com diminuição concêntrica e nenhuma delas apresentou progressão tumoral, sempre lembrando que este estudo selecionou as pacientes com carcinoma de mama localmente avançado e que foram submetidas a tratamento conservador, portanto, somente aquelas pacientes que responderam bem ao tratamento neoadjuvante foram selecionadas para o tratamento conservador. Um possível viés de seleção pode ter ocorrido.

Nem todas as pacientes que apresentam a resposta clínica completa⁶⁴, atingem a resposta patológica completa, e a avaliação anatomopatológica nem sempre é uniforme²⁸. Neste sentido, a metodologia do Residual Cancer Burden constitui a melhor forma de avaliação da resposta tumoral, visto fazer-se necessário a ressecção de toda a área prévia à QTN, evidenciando padrões de resposta microscópica, apresentando informações prognósticas⁷⁴. Assim, temos diferentes formas de descrição fragmentação tumoral^{25,75}, sugeridas pelo M.D.Anderson como massa solitária, doença multifocal residual e ausência de doença residual, classificação utilizada nesta casuística²⁵, e a classificação utilizada em nosso serviço como diminuição concêntrica, microfragmentação, macrofragmentação, progressão de doença, carcinoma *in situ* e ausência de neoplasia residual, como já citada anteriormente⁷⁵. A proporção entre a forma de resposta nos faz entender melhor o significado da fragmentação. Assim, Chen²⁵ *et al.* observaram 53.5% de massa residual, 23.0% de doença multifocal e 23.5% com ausência de massa residual; Matthes *et al.* (42) observaram 44% de doença concêntrica, 12% de macrofragmentação, 14% de microfragmentação, 10% de doença estável, 6% de micro e macrofragmentação, 2% de carcinoma *in situ* e 2% de ausência de tumor; e o NSABP nos apresenta diferenças na resposta completa, separando a resposta completa com ausência de tumor, da presença de carcinoma *in situ*¹⁰, porém o mesmo avalia a doença mamária e linfonodal, enquanto as outras avaliam somente a doença mamária. Utilizando as diferentes classificações na mama observamos: (1) na classificação de Chen²⁵, 55.1% de massa sólida, 14.3% de doença residual multifocal, 25.5% com ausência de doença e 5.1% de doença estável⁸; na classificação utilizada no serviço, 55.1% de diminuição concêntrica, 24% de ausência de neoplasia residual, 8.2% com a presença de carcinoma *in situ*, 4% de microfragmentação e 4.1% de

macrofragmentação com carcinoma *in situ* associado. Sob este aspecto, nesta casuística teríamos de 14.3% a 16.4% de doença microscópica multifocal, fato este somente observado pela ressecção de toda a peça e sua avaliação sistemática. O fato é que a presença de doença microscópica, não avaliada nos exames de imagem e não identificada na microscopia, devido à impossibilidade da representação patológica de toda a peça, poderia inviabilizar a discussão sobre a diminuição da margem cirúrgica após a realização da QTN; entretanto, neste tipo de doença, a radioterapia possivelmente tem seu papel, determinando maior segurança ao procedimento cirúrgico. A amostragem patológica interfere na resposta, sendo que neste estudo a média de blocos por peça cirúrgica foi de 19,9 (5 a 65 blocos), todavia, não há consenso sobre a amostragem ideal, sendo esta variação de 6 a 50 por peça cirúrgica⁷⁶.

O câncer de mama é uma doença bastante heterogênea em virtude de suas alterações moleculares específicas que, conseqüentemente, levam a uma carcinogênese com vários subtipos moleculares. Frente a este fato conclui-se que, dependendo do tipo molecular do câncer de mama, este apresentará um prognóstico e uma resposta terapêutica diferente. Um estudo prévio observou maior tendência à recorrência em pacientes que apresentavam subtipo molecular luminal B/HER2+ e triplo negativo³⁷. Neste tópico relacionado a subtipos moleculares, tem-se observado a relação destes com RPC. Subtipo basal ou HER2 e receptores de estrógeno negativos apresentam maiores taxas de RPC³¹.

Em nosso estudo, reunimos os subtipos moleculares em quatro grupos principais: luminal AB1, luminal B2, HER2 e triplo negativo ou basal. Tal razão se deve ao fato de nem todos os exames de anatomopatológico terem sido submetidos à pesquisa de Ki67, pois não era rotina em nosso serviço no início dos anos 2000. Outro fato de relevância em nosso estudo, diz respeito à expressão tumoral de HER2. Atualmente, muito se tem falado em terapia alvo dirigida em oncologia. Na mastologia, em específico, atualmente dispomos de um arsenal de drogas que auxiliam no controle efetivo da doença, como a hormonioterapia e o uso de anticorpos monoclonais, sendo o trastuzumabe o de maior expressão. Trastuzumabe nada mais é que um anticorpo monoclonal humanizado com alvo contra o domínio receptor extracelular do HER2. Pacientes com tumores apresentando hiperexpressão de HER2/neu, quando submetidas à QTN associada ao trastuzumabe, apresentaram altas taxas de RPC, sendo esta por volta de 65%³⁴. Em nossa casuística, somente duas pacientes (2,1%) de um total de 29 (29.6%) com HER2 positivo, receberam o

trastuzumabe no decorrer do tratamento, sendo este número não expressivo em relação à população total do estudo. Isto se deve ao fato de que só recentemente, em 30 de janeiro de 2013, através da Portaria nº 73, publicada no Diário Oficial da União, o trastuzumabe passou a ser incorporado à terapia anticancerígena, através do Sistema Único de Saúde⁶⁷. Não temos atualmente estudos sistemáticos avaliando a associação do uso desses anticorpos monoclonais aos esquemas neoadjuvantes, em uma população de estudo significativa. No Brasil, um pequeno trial conduzido por Buzdar *et al.*, quando o trastuzumabe foi utilizado de maneira neoadjuvante em combinação com a quimioterapia, o aumento de resposta patológica completa cresceu drasticamente (65.2% x 26.3%, P.016), sendo que, após revisão sistemática, o grupo controle deste estudo fase III foi interrompido prematuramente^{34,77}. Portanto, provavelmente nosso número de resposta patológica completa seria maior que os 26.5% apresentados em nosso estudo, visto que 29 pacientes apresentaram HER2 positivo e não receberam complementação terapêutica com o trastuzumabe. Este nosso estudo, por outro lado, apresenta uma casuística relevante, provavelmente uma das últimas, antes da era da utilização do trastuzumabe no tratamento neoadjuvante da neoplasia mamária.

Como dito anteriormente, entre as várias vantagens que a terapia neoadjuvante proporciona, provavelmente a mais impactante seja a possibilidade de se realizar um tratamento conservador. Em 2002, foram publicados os resultados de 20 anos do tratamento cirúrgico mamário conservador em tumores iniciais, mostrando-se seguro e associado a taxas de recorrência por volta de 8%⁷¹. Neste estudo, nós focamos em pacientes com carcinoma de mama localmente avançado, simplesmente pelo fato de que mais de um terço das pacientes que são admitidas nos principais centros oncológicos no Brasil com o diagnóstico de neoplasia mamária já se apresentam em estádios mais avançados, ou seja, estádios III e IV. A falta de uniformidade nos métodos de tratamento no CMLA, muitas vezes faz com que alguns autores associem esta patologia a um pior prognóstico. O tratamento radical, mastectomia, acaba sendo o escolhido na maioria dos casos^{74,78-81}. No início, com resultado esteticamente pobre, era contraindicado para tratamento conservador⁸². No entanto, com a integração de técnicas de oncoplastia geral, ressecções mais amplas passaram a ser realizadas através de incisões alternativas que possibilitam a ressecção de um maior número de parênquimas mamários com bons resultados estéticos e mantendo um resultado oncológico aceitável⁴⁰. Todas as pacientes neste estudo apresentam carcinoma de

mama localmente avançado e não foram evidenciados focos metastáticos ao estadiamento. Do total, 88.9% se encontravam no estágio clínico III, sendo que o restante eram pacientes com estágio II. Estas últimas eram pacientes com tumores pequenos ($T < 5\text{cm}$) com comprometimento ganglionar ou apresentavam tumores maiores ($T > 5\text{cm}$), porém sem comprometimento ganglionar.

A segurança no tratamento conservador no CMLA pode ser avaliada pela taxa de IBTR e locorregional. Na literatura, há dificuldade de se avaliar este quesito, visto que muitos trabalhos não separam a taxa de RLR em relação à taxa de recorrência da mama submetida a cirurgia conservadora, ou seja, IBTR [*Ipsilateral Breast Tumor Recurrence*]. Segundo estudo na área, RLR é definida como falha no tratamento local (incluindo recidiva na parede torácica, na pele adjacente e na cicatriz/plastrão) ou falha no tratamento regional (incluindo recorrência na mama interna, supraclavicular e nos gânglios ipsilaterais)³⁷.

A diminuição da margem cirúrgica e a confiança na radioterapia têm como contrapartida a taxa de IBTR mamária que é superior em relação às pacientes submetidas a cirurgia conservadora sem a utilização de QTN. Espera-se uma taxa de IBTR após quadrantectomia e radioterapia de 8.8%⁷¹ a 14.3% em 20 anos⁶⁴, e em pacientes submetidas à QTN e tratamento conservador essa taxa é de 14% em 5.8 anos⁸ a 19% em 4.6 anos⁵², sendo considerada 21.5% em 20 anos⁴², porém tais tumores são diferentes do ponto de vista do diagnóstico e estadiamento inicial⁶⁰. Assim, permanece a discussão sobre a possibilidade de nova margem cirúrgica⁸³, porém não há estudos caso-controle avaliando tumores localmente avançados. O NASBP B-27 avaliou pacientes T1c-3N0 ou T1-3N1M0, sendo desenhado para avaliar a adição dos taxanos aos antracíclicos, observando em seguimento de 77 meses uma taxa de recidiva local de 6.2%, taxa essa composta de pacientes submetidos a tratamento conservador e mastectomia. Avaliando exclusivamente a recorrência na mama ipsilateral, essa taxa foi de 6.6% nos pacientes submetidos ao esquema AC e 5.7% naqueles submetidos ao esquema pré-operatório ACT, sendo essa diferença não significativa ($p=0.687$)¹⁰. Neste estudo, apesar de 88.9% apresentarem estágio III, 74.5% T3-4 e 82.6% N1-3, a taxa de recorrência na mama ipsilateral foi de 11.2%, e excluindo-se o envolvimento secundário mamário após a recorrência esternal, a taxa foi de 8.1% aos 64.1 meses, fato esse extremamente aceitável.

Na avaliação da segurança a longo prazo da cirurgia conservadora, nós nos deparamos com a IBTR, a metodologia utilizada para sua classificação, o cálculo do tempo de

seguimento, a maneira como a recorrência é avaliada e o tempo mínimo necessário visando contemplar a maioria das recorrências. Assim:

(1) Na avaliação da IBTR, temos a IBTR, a recorrência na mama ipsilateral, as formas de avaliação na mama ipsilateral (no sítio cirúrgico, isto é, recorrência verdadeira ou em local distante, constituindo um segundo tumor primário), a RLR e o segundo tumor na mama contralateral^{10, 84}. Nesta casuística, a avaliação da recorrência na mama ipsilateral foi considerada toda recorrência mamária, que foi de 11.2%. Contudo, se excluirmos a infiltração local esternal que secundariamente infiltrou a mama, esta taxa diminuiria para 8.1%. Da mesma forma: se avaliarmos a recorrência exclusiva local mamária e resgatável por mastectomia, esta taxa diminuirá para 3.1%.⁸

(2) No cálculo do tempo de seguimento, o tempo pode ser iniciado da data da primeira consulta^{42, 51, 85} ou na data da cirurgia, fato este presente em estudos mais recentes⁴³.

(3) Quanto à sobrevida livre de doença, consideramos a cirurgia como a data da remoção da doença e início da contagem de tempo. Neste estudo, o tempo da primeira consulta até a cirurgia representou 8.3 meses, fato que pode falsamente elevar o tempo de sobrevida livre de doença, melhorando os resultados relacionados ao seguimento. A avaliação da recorrência pode ser feita pelo teste do quiquadrado⁸⁶ ou pela sobrevida livre de recorrência, fato que pode determinar resultados diferentes. A recorrência é tempo dependente, sendo frequentemente utilizada a sobrevida livre de recorrência nos estudos atuais. Neste estudo, usando o teste do quiquadrado, observamos na análise univariada que apenas a necrose apresentou significância ($p=0.05$); porém, ao analisarmos a sobrevida livre de doença, a necrose ($p=0.04$) e a morfologia ($p=0.04$) apresentaram significância, fato que desaparece no modelo de Cox, onde nenhuma variável apresentou significância estatística.

(4) O tempo de seguimento influencia os resultados, Cebrecos *et al.* descrevem apenas a RLR, não observando IBTR, com uma taxa de recorrência de 4.95% em seguimento médio de 35 meses⁵¹. Neste estudo, o tempo de seguimento médio foi 64.1 meses e, excluindo-se os óbitos pela doença, tal fato se elevou para 72.8 meses (34.4 a 105.7 meses). Da mesma forma, mais de 70% das recorrências estiveram presentes nos 36 meses, sendo 24 meses o tempo mínimo necessário na avaliação da recorrência⁸⁴.

Não há um padrão relacionado à forma de IBTR, porém muitas das recorrências são múltiplas ou a presença de uma recorrência constitui um sinal de resistência ao tratamento, seguido de múltiplas recorrências⁸⁴. Neste estudo, a taxa RLR foi de 16.3%, contendo todos

os casos com IBTR e quatro casos com doença linfonodal locorregional, fato que leva a muitas semelhanças na análise dos resultados relacionados à sobrevida livre de doença. Visto que não há um padrão que separe as formas de IBTR, podemos observar um padrão rápido de recorrência precoce local e locorregional (2.0%), resistente a múltiplas modalidades de tratamento e que evoluiu para o óbito; um padrão de recorrência mamária e esternal (2.0%), possivelmente decorrente de doença presente na mamária interna, que infiltra o esterno e, subsequentemente, a mama; recorrência múltipla local e locorregional (4.1%); e uma recorrência exclusiva mamária (3.1%), tardia, resgatável com a mastectomia, e que nesta série se constituiu de recidivas verdadeiras.

O tempo médio total de seguimento foi de 64.1 meses (13.4 a 105.7), ou seja, um pouco mais de 5 anos de seguimento médio. Entretanto, quando analisamos o tempo de seguimento após o tratamento cirúrgico, este foi de 55.8 meses (3.6 a 95.7), um tempo médio de 4,6 anos de seguimento. Quando excluímos os óbitos pela doença, ocorreu um aumento no tempo médio total que passa a ser de 72.8 meses (34.4 a 105.7 meses) ou 6 anos e, após o tratamento cirúrgico, esse tempo também sofre um acréscimo, alcançando a marca de 64.1 meses (26.3 a 95.9), ou seja, um pouco mais que 5 anos de seguimento. Este estudo constitui um adequado tempo de seguimento para avaliação de recorrência ou até mesmo para análise de evolução de doença sistêmica, estando compatível com dois grandes estudos relacionados ao tema^{25, 43}.

Como já descrito anteriormente, para se saber se o tratamento conservador é seguro em carcinomas de mama localmente avançados, a melhor maneira de se verificar é estudando as taxas de recorrência tanto local quanto locorregional desses tumores. Vários fatores são descritos relacionados à IBTR e locorregional; assim, melhores resultados são observados em pacientes com resposta precoce a terapêutica⁸⁷, positividade para receptor hormonal⁴³. Piores resultados são observados na presença de invasão linfovascular, doença residual maior de 2cm²⁵, doença multifocal após a quimioterapia^{25,43}, ausência de expressão do receptor hormonal, estágio III e axila inicial N2-3⁵², idade \leq 40 anos, margem \leq 2mm, e tumores $>$ 2 cm na cirurgia, fase S $>$ 4%⁴².

Poucos serviços apresentam casuísticas suficientes para avaliação das taxas de recorrência em pacientes submetidas à QTN e quadrantectomia, havendo um viés em relação a múltiplas publicações do mesmo serviço^{25,43,87}. Neste estudo, com casuística expressiva e longo tempo de seguimento, observou-se que a morfologia da resposta,

embora válida, não esteve relacionada de maneira significativa à recorrência, e a resposta RECIST se mostrou prognóstica na análise multivariada. Todavia, não há outros estudos que avaliaram a resposta sob a ótica RECIST. Esta classificação é frequentemente utilizada para análise radiológica, sendo os pontos de corte adequados para análise patológica. Um modelo de avaliação quantitativa da resposta, que se mostrou prognóstica, constitui o *Residual Tumor Burden*⁷⁴. O mesmo, no entanto, é inviável para estudos retrospectivos.

Existem inúmeras classificações de resposta à QTN, sendo frequentemente utilizada como completa a ausência de doença invasiva (ausência de doença associada ao carcinoma *in situ*), na mama e axila¹⁰. Esta classificação RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) foi uma classificação criada para uma avaliação e classificação radiológica, porém foi adaptada para a classificação patológica somente para uma melhor avaliação da resposta *in vivo* do tratamento neoadjuvante. O RECIST pode ser classificado de quatro maneiras: Doença estável, resposta parcial (diminuição de 30% ou mais da neoplasia em seu maior eixo), progressão (aumento de 20% ou mais da neoplasia em seu maior eixo), resposta total (ausência de doença invasiva na espécime examinada)⁸⁸. Chen *et al.* propuseram a classificação morfológica de resposta, mostrando que esta encontra-se relacionada a recorrência ipsilateral²⁵. Neste estudo, a avaliação morfológica mostrou que a presença de doença residual multifocal/doença estável estiveram relacionadas à elevação da IBTR e locorregional, embora de maneira não significativa. A única variável responsável pela recidiva locorregional que se manteve presente no modelo multivariado constituiu a resposta RECIST ($p=0.02$), de tal forma que pacientes com resposta parcial tiveram uma elevação em 2.29 vezes no risco e pacientes com doença estável 14.61 vezes.

Os fatores relacionados à resposta patológica completa como tipo e esquema de quimioterapia, tamanho do tumor, idade, receptor de estrógeno, receptor de progesterona, amplificação do Her-2, tipo histológico, grau de diferenciação nuclear e subtipos moleculares⁸⁹ foram avaliados no presente estudo. Tais fatores tiveram pouca influência nos fatores relacionados à IBTR e locorregional, fato possivelmente atribuído aos múltiplos vieses de seleção, visto que pacientes submetidas a tratamento conservador frequentemente são aquelas que apresentam melhor resposta clínica à QTN, sendo diferentes do ponto de vista molecular⁶⁰, fato este influenciado pela subtipo molecular, visto que tumores triplo negativo e Her-2 apresentam melhor resposta em relação aos luminais^{89,90}. Nesta casuística, o único fator histológico que esteve associado à IBTR e

locorregional constitui a presença da necrose observada na biópsia pré-tratamento, sendo que a necrose esteve presente em 56.5% nas pacientes que tiveram ausência de doença residual e 31.5% das pacientes com doença residual ($p=0.03$). Tal fato é corroborado por outros estudos em que se observou a associação entre a resposta completa e a presença de necrose^{90,91}. A ausência de necrose esteve relacionada a 6.54 vezes na elevação no risco da IBTR, embora de maneira não significativa ($p=0.07$), e 9.33 vezes na elevação do risco de RLR ($p=0.03$), porém não constituiu o principal fator na análise multivariada, que foi o RECIST patológico.

Para que possamos discutir o papel da necrose, ou melhor, de sua ausência estar relacionada com um aumento nos índices de IBTR, temos mais uma vez que discutir antes a resposta patológica completa (RPC). Desta maneira, já estaremos englobando indiretamente a Classificação Morfológica do M.D. Anderson Cancer Center. A QTN para carcinomas mamários localmente avançados tornou-se a melhor maneira para se testar um regime terapêutico, sendo a RPC um excelente ponto de avaliação da efetividade do mesmo. Uma dificuldade muito encontrada é a não padronização do que a RPC realmente compreende, tendo-se portanto uma falta de consenso geral⁷.

Neste estudo, adotamos a definição de que RPC é a ausência de doença invasiva tanto no órgão primário acometido, ou seja, a mama, assim como nos gânglios^{31,32}. Isto se torna relevante, pois em vários estudos a RPC é considerada uma prerrogativa precoce e poderosa de sobrevida a longo prazo, incluindo-se aí a IBTR e locorregional, além de ser um marcador do benefício da quimioterapia⁸⁷.

No que diz respeito à IBTR, Rouzier *et al*⁴² reportaram que, após análises multivariadas, a probabilidade de controle local era decrescente de acordo com os seguintes fatores: idade menor que 40 anos, excisão da margem menor que 2mm, fração S-fase mais que 4% e tumor clinicamente maior que 2cm na hora da cirurgia. Em nossa casuística, nenhum destes fatores teve significância estatística quando associados com IBTR. No que diz respeito à morfologia do tumor MDA, esta classificação divide em cinco classes as possíveis respostas patológicas que a neoplasia pode apresentar após o tratamento neoadjuvante e sua ressecção cirúrgica, isto é, progressão de doença, doença estável, massa sólida, doença residual multifocal e ausência de doença. Nesta casuística, a classificação esteve relacionada com a IBTR, ou seja, quanto pior a resposta frente ao tratamento neoadjuvante maiores as chances de IBTR.

Dito isto, voltamos ao fato de a ausência da necrose estar relacionada com um aumento da IBTR em pacientes com carcinoma de mama localmente avançado, tratadas de maneira conservadora. Vários estudos procuram relacionar as características clínico-patológicas como marcadores preditores de resposta ao carcinoma mamário, porém poucos estudos na área relacionam necrose com recidivas local e locorregional. Pu *et al.* encontraram uma correlação da necrose e invasão angiolinfática com a resposta frente ao tratamento neoadjuvante⁹¹. Neste trabalho, cinco pacientes num total de 55 apresentaram resposta patológica completa. Destes cinco pacientes, quatro (80%) apresentavam necrose na análise patológica, enquanto somente oito pacientes num total de 46 (17%) dos que não apresentaram resposta completa apresentavam essa característica. Este é o trabalho que se tem conhecimento que demonstra muito bem a relação de necrose com resposta patológica completa (RPC). Um outro trabalho de 2010, com 359 casos, após análise univariada das variáveis para RPC, constatou que vários fatores como *status* HER2, diferenciação apócrina, apoptose, grau de Nottingham elevado e inclusive necrose são preditores de resposta patológica completa⁹⁰.

Pacientes com câncer de mama que apresentam resposta patológica completa após QTN têm melhor prognóstico quando comparados com aqueles que respondem de maneira incompleta⁹¹. Dito isto, nosso estudo está de acordo com outras publicações da área. Quando analisamos a IBTR, constatamos que dois fatores apresentaram importante significância estatística: necrose e morfologia do tumor M.D. Anderson. A ausência de necrose esteve relacionada com maior recorrência, assim como a morfologia do tumor M.D. Anderson, que nada mais é que uma avaliação objetiva de resposta tumoral pós-QTN. Estas duas variáveis são apenas duas formas indiretas de avaliação de resposta patológica completa (RPC) pós- quimioterapia neoadjuvante.

Quando falamos em IBTR, estamos incluindo recidiva na parede torácica, na pele adjacente e na cicatriz/plastrão. Ao se avaliar a IBTR, também devemos considerar outras variáveis como a forma de fragmentação do tumor e a presença da margem cirúrgica. Assim, a taxa de recorrência ipsilateral é relatada na ordem de 12.7% na presença de margens livres, 15% na presença de margens menores de 15mm e 20.3% na presença de margens comprometidas⁴². Contudo, nesta casuística todas as margens se encontravam livres e o tamanho mínimo da margem foi de 2mm.

A presença de múltiplos focos tumorais eleva o risco de IBTR 3.3 vezes⁴³, fato este corroborado neste estudo, onde a presença de doença multifocal e estável elevou a taxa de IBTR em relação aos pacientes com ausência de doença na ordem de 4.46 vezes ($p=0.04$). Alguns estudos já publicados relatam que tumores primários muito volumosos que apresentam doença residual multifocal e ou invasão tumoral do espaço linfovascular indicam maior risco de IBTR ou locorregional, sendo a mastectomia a opção de tratamento a ser considerada nestas circunstâncias⁷⁹. Outros afirmam que o estágio tumoral e o estágio patológico axilar permanecem sendo os preditores mais importantes de RLR em CMLA⁹². O subtipo molecular encontra-se relacionado à recorrência, sendo inferior nos tumores luminal A e superior nos basais⁴⁴, fato este também observado em estudo com pacientes submetidas à QTN⁴⁵, onde a recorrência foi de 0.8% nos luminal A (ER/PR positivo, Her-2 negativo), 1.5% nos luminal B (ER/PR positivo, HER-2 positivo), 8.4% nos Her-2 (ER/PR negativo, Her-2 negativo) e 7.1% nos triplo negativo. Neste estudo, a avaliação preliminar a ser apresentada na “14th Gallen Breast cancer Conference”, onde o seguimento médio total de 53.9 meses e 45.6 meses após a ressecção, os tumores Her-2 estiveram relacionados a uma elevação na taxa de IBTR de 3.06 vezes e locorregional de 3.27 vezes; entretanto, tal fato desapareceu após a elevação do período de seguimento, com aparecimento de mais casos com recorrência. Uma limitação deste estudo constitui a ausência de revisão sistemática de todo o material relacionado à imuno-histoquímica, bem como a ausência de avaliação sistemática do Ki-67, fato que nos levou a agrupar os luminais, mas todo o material se encontra em organização para a realização do TMA e revisão de material por um único patologista.

Este estudo corrobora o fato de que, em casos selecionados, através dos achados clínicos e radiológicos, com boa resposta a QTN, a cirurgia conservadora da mama é passível e segura em tumores localmente avançados, desde que submetidos à ressecção completa de toda a doença, ausência de margem comprometida avaliável à patologia e submetidos a tratamento multimodal complementar, fato este corroborado pelas taxas de recidiva local e locorregional aceitáveis. A forma da doença residual e a quantidade de doença residual constituem marcadores de resistência, devendo ser analisados ao se avaliar a recorrência livre de doença.

6. CONCLUSÃO

Em pacientes portadoras de CMLA submetidas à QTN e tratamento conservador:

1. A presença de necrose esteve relacionada à diminuição na taxa de IBTR, embora de maneira não significativa;
2. A resposta patológica classificada à partir do RECIST apresentou correlação com a taxa de recidiva locorregional, sendo que pacientes com doença estável tiveram maior risco de recorrência.
3. Neste estudo não foi possível avaliar numericamente o papel da marcação do leito tumoral como fator relacionado à recorrência, embora tal procedimento seja realizado frequentemente pela equipe cirúrgica e tenha influenciado a elevada taxa de margem livre.
4. A morfologia da resposta à QTN na forma de doença multifocal/ doença estável elevou as taxas de IBTR e locorregional.
5. O subtipo molecular não esteve associado à recorrência, fato este que pode ter ocorrido pelas limitações metodológicas e pela forma de classificação utilizada.

REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global cancer statistics*. **CA Cancer J Clin**. 2011;61(2):69-90.
2. Vieira RAC. *Sobrevida de pacientes portadoras de câncer de mama. Estudo comparativo entre pacientes de Hospital Oncológico no Brasil e População Americana*. UNESP; 2012.
3. Haikel RL, Mauad EC, Vieira RAdC, Gonçalves MA, Miziara JEA, Boldrini D. *Perfil epidemiológico de 6.551 pacientes portadoras de câncer de mama ao longo de 21 anos*. **Rev Bras Mastol**. 2007;2008(17S):58.
4. Matthes AGZ. *Análise de fatores clínicos, radiológicos e patológicos que influenciam o tratamento cirúrgico do câncer de mama localmente avançado, submetido à quimioterapia neoadjuvante*. Botucatu: UNESP; 2010.
5. Zucca Matthes AG. *Análise de fatores clínicos, radiológicos e patológicos que influenciam o tratamento cirúrgico do câncer de mama localmente avançado, submetido à quimioterapia neoadjuvante*. Botucatu - SP: Universidade Estadual do Estado de São Paulo - UNESP - Botucatu; 2010.
6. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. *Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer*. **Cancer Chemother Pharmacol**. 1978;1(1):53-9.
7. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. *Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18*. **J Clin Oncol**. 1997;15(7):2483-93.
8. Cance WG, Carey LA, Calvo BF, Sartor C, Sawyer L, Moore DT, et al. *Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival*. **Ann Surg**. 2002;236(3):295-302; discussion -3.
9. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. *Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis*. **J Natl Cancer Inst**. 2005;97(3):188-94.
10. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Jr., Mamounas EP, Fisher B, et al. *Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27*. **J Clin Oncol**. 2006;24(13):2019-27.
11. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. *Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer*. **J Clin Oncol**. 1998;16(8):2672-85.

12. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. *Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902.* **J Clin Oncol.** 2001;19(22):4224-37.
13. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, Namer M, Mauriac L, *et al.* *Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer.* **J Clin Oncol.** 2004;22(24):4958-65.
14. Ezzat AA, Ibrahim EM, Ajarim DS, Rahal MM, Raja MA, Tulbah AM, *et al.* *Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally advanced breast cancer: analysis of 126 patients.* **Br J Cancer.** 2004;90(5):968-74.
15. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, *et al.* *Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks.* **J Clin Oncol.** 2005;23(25):5983-92.
16. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. *Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18.* **Cancer.** 2002;95(4):681-95.
17. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN, *et al.* *Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy.* **Ann Surg.** 2006;243(2):257-64.
18. Loehberg CR, Lux MP, Ackermann S, Poehls UG, Bani MR, Schulz-Wendtland R, *et al.* *Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: which diagnostic procedures can be used?* **Anticancer Res.** 2005;25(3c):2519-25.
19. Prati R, Minami CA, Gornbein JA, Debruhl N, Chung D, Chang HR. *Accuracy of clinical evaluation of locally advanced breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy.* **Cancer.** 2009;115(6):1194-202.
20. Sperber F, Weinstein Y, Sarid D, Ben Yosef R, Shalmon A, Yaal-Hahoshen N. *Preoperative clinical, mammographic and sonographic assessment of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer.* **Isr Med Assoc J.** 2006;8(5):342-6.
21. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. *Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy.* **AJR Am J Roentgenol.** 2002;179(5):1193-9.
22. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, *et al.* *Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer.* **AJR Am J Roentgenol.** 2005;184(3):868-77.
23. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, *et al.* *Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype.* **J Clin Oncol.** 2011;29(6):660-6.

24. Bailão Jr A. *Fusão da ressonância nuclear magnética e cintilografia mamária no carcinoma de mama localmente avançado. Análise da correlação entre os exames em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante.*: UNESP; 2012.
25. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, *et al.* *Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience.* **J Clin Oncol.** 2004;22(12):2303-12.
26. El-Didi MH, Moneer MM, Khaled HM, Makarem S. *Pathological assessment of the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy and its implications for surgical management.* **Surg Today.** 2000;30(3):249-54.
27. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, *et al.* *Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy.* **J Clin Oncol.** 2008;26(2):246-52.
28. Kurosumi M. *Significance and problems in evaluations of pathological responses to neoadjuvant therapy for breast cancer.* **Breast Cancer.** 2006;13(3):254-9.
29. Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, Cayre A, Mouret-Reynier MA, Leheurteur M, *et al.* *Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer.* **Hum Pathol.** 2008;39(8):1221-8.
30. Shien T, Shimizu C, Seki K, Shibata T, Hojo T, Ando M, *et al.* *Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome.* **Breast Cancer Res Treat.** 2009;113(2):307-13.
31. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, *et al.* *Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease.* **J Clin Oncol.** 2008;26(5):814-9.
32. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, *et al.* *Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer.* **Ann Surg Oncol.** 2012;19(5):1508-16.
33. Schwartz GF, Hortobagyi GN, Masood S, Palazzo J, Holland R, Page D. *Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, PA.* **Hum Pathol.** 2004;35(7):781-4.
34. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, *et al.* *Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer.* **J Clin Oncol.** 2005;23(16):3676-85.

35. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Hortobagyi GN, *et al.*. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2005;62(2):351-7.
36. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, *et al.*. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. **J Clin Oncol.** 1999;17(2):460-9.
37. Kneubil MC *et al.*. Breast cancer subtype approximations and loco-regional recurrence after immediate breast reconstruction. **Eur J Surg Oncol.** 2012.
38. James T, McCahill L, Ratliff J, Ashikaga T, Single R, Sheehey-Jones J, *et al.*. Quality assessment of neoadjuvant therapy use in breast conservation: barriers to implementation. **Breast J.** 2009;15(5):524-6.
39. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. **Cancer.** 2003;98(6):1150-60.
40. Zucca Matthes AG, Uemura G, Kerr L, Matthes AC, Michelli RA, Folgueira MA, *et al.*. Feasibility of oncoplastic techniques in the surgical management of locally advanced breast cancer. **Int J Surg.** 2012.
41. Prabhu R, Godette K, Carlson G, Losken A, Gabram S, Fasola C, *et al.*. The impact of skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction in patients with Stage III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2012;82(4):e587-93.
42. Rouzier R, Extra JM, Carton M, Falco MC, Vincent-Salomon A, Fourquet A, *et al.*. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. **J Clin Oncol.** 2001;19(18):3828-35.
43. Ishitobi M, Ohsumi S, Inaji H, Ohno S, Shigematsu H, Akiyama F, *et al.*. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) in patients with operable breast cancer who undergo breast-conserving treatment after receiving neoadjuvant chemotherapy: Risk factors of IBTR and validation of the M. D. Anderson Prognostic Index. **Cancer.** 2012.
44. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. **J Clin Oncol.** 2010;28(10):1684-91.
45. Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, Amos KD, Moore DT, Drobish AA, *et al.*. Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. **Ann Surg Oncol.** 2011;18(10):2851-7.

46. Espinosa-Bravo M, Sao Aviles A, Esgueva A, Cordoba O, Rodriguez J, Cortadellas T, *et al.* *Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods.* **Eur J Surg Oncol.** 2011;37(12):1038-43.
47. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu TK, Woodward WA, *et al.* *Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy.* **Cancer.** 2007;110(11):2420-7.
48. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, *et al.* *Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study.* **JAMA.** 2006;295(21):2492-502.
49. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, *et al.* *Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer.* **J Natl Cancer Inst.** 2009;101(10):736-50.
50. Morrow M. *Margins in breast-conserving therapy: have we lost sight of the big picture?* **Expert Rev Anticancer Ther.** 2008;8(8):1193-6.
51. Cebrecos I, Cordoba O, Deu J, Xercavins J, Rubio IT. *Can we predict local recurrence in breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy?* **Eur J Surg Oncol.** 2010;36(6):528-34.
52. Min SY, Lee SJ, Shin KH, Park IH, Jung SY, Lee KS, *et al.* *Locoregional recurrence of breast cancer in patients treated with breast conservation surgery and radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy.* **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2011;81(5):e697-705.
53. Caudle AS, Yu TK, Tucker SL, Bedrosian I, Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, *et al.* *Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy.* **Breast Cancer Res.** 2012;14(3):R83.
54. Santos RTM, Wakamatsu A, Kanamura CT, Nonogaki S, G.A.P.Pinto. *Procedimentos laboratoriais em imuno-histoquímica e hibridização "in situ".* In: V.A.F.Alves, C.F.Bacchi, Vassallo J, editors. *Manual de imuno-histoquímica.* **São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia;** 1999. p. 237-59.
55. Danforth DN, Jr., Zujewski J, O'Shaughnessy J, Riseberg D, Steinberg SM, McAtee N, *et al.* *Selection of local therapy after neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA,B breast cancer.* **Ann Surg Oncol.** 1998;5(2):150-8.
56. Ellis P, Smith I, Ashley S, Walsh G, Ebbs S, Baum M, *et al.* *Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer.* **J Clin Oncol.** 1998;16(1):107-14.
57. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, de Maublanc MA, *et al.* *Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer.* **Cancer.** 1990;66(1):119-29.

58. Merajver SD, Weber BL, Cody R, Zhang D, Strawderman M, Calzone KA, *et al.* *Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience.* **J Clin Oncol.** 1997;15(8):2873-81.
59. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, *et al.* *Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy.* **Ann Surg Oncol.** 2002;9(3):256-65.
60. Cho JH, Park JM, Park HS, Park S, Kim SI, Park BW. *Oncologic safety of breast-conserving surgery compared to mastectomy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer.* **J Surg Oncol.** 2013;108(8):531-6.
61. *Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials.* Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. **Lancet.** 1998;351(9114):1451-67.
62. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.* **Lancet.** 2005;365(9472):1687-717.
63. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M. *Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision.* **J Clin Oncol.** 2007;25(14):1870-5.
64. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, *et al.* *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.* **N Engl J Med.** 2002;347(16):1233-41.
65. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, *et al.* *Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast.* **N Engl J Med.** 1981;305(1):6-11.
66. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, 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.* **Ann Surg Oncol.** 2014;21(3):717-30.
67. Schwartz GF, Hortobagyi GN, Masood S, Palazzo J, Holland R, Page D, *et al.* *Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, PA.* **Hum Pathol.** 2004;35(7):781-4.
68. Julius T, Kemp SE, Kneeshaw PJ, Chaturvedi A, Drew PJ, Turnbull LW. *MRI and conservative treatment of locally advanced breast cancer.* **Eur J Surg Oncol.** 2005;31(10):1129-34.
69. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. *Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma.* **Clin Cancer Res.** 1997;3(9):1565-9.

70. Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, Vinnicombe S, Gallagher CJ. *Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer.* **Br J Cancer.** 2008;98(2):289-93.
71. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, *et al.* *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer.* **N Engl J Med.** 2002;347(16):1227-32.
72. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, *et al.* *Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute.* **J Clin Oncol.** 1998;16(1):93-100.
73. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, *et al.* *Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27.* **J Clin Oncol.** 2008;26(5):778-85.
74. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, *et al.* *Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy.* **J Clin Oncol.** 2007;25(28):4414-22.
75. Vieira RAC, Zucca Matthes AG, Bailão Jr A, Watanabe APH, Kerr LM, Scapulatempo Neto C, *et al.* *The role of tumor marking prior to neoadjuvant chemotherapy and its relationship with pathologic response and surgical treatment of locally advanced breast cancer.* **Rev Bras Mastol.** 2011;21(3):140-6.
76. Mailliez A, Baranzelli MC, Giard S, Ceugnart L, Vanlemmens L, Belkacemi Y, *et al.* *Is there a reliable method to assess the complete pathologic response on the tumor after neoadjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer toward recommendations for the pathologic process? Experience in 56 patients treated in a single institution.* **Breast J.** 2010;16(5):464-71.
77. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, *et al.* *Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen.* **Clin Cancer Res.** 2007;13(1):228-33.
78. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, *et al.* *Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging.* **Cancer.** 1996;78(1):91-100.
79. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, *et al.* *Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy.* **Cancer.** 2005;103(4):689-95.
80. Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, Mansfield CM, Cantor RI, Biermann WA, *et al.* *Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast.* **Cancer.** 1994;73(2):362-9.

81. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. *Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma.* **Cancer.** 1992;69(11):2849-52.
82. Hery M, Namer M, Moro M, Boubilil JL, LaLanne CM. *Conservative treatment (chemotherapy/radiotherapy) of locally advanced breast cancer.* **Cancer.** 1986;57(9):1744-9.
83. Aggarwal V, Agarwal G, Lal P, Krishnani N, Mishra A, Verma AK, et al. *Feasibility study of safe breast conservation in large and locally advanced cancers with use of radiopaque markers to mark pre-neoadjuvant chemotherapy tumor margins.* **World J Surg.** 2008;32(12):2562-9.
84. Shikama N, Sekiguchi K, Nakamura N. *Management of locoregional recurrence of breast cancer.* **Breast Cancer.** 2011;18(4):252-8.
85. Beriwal S, Schwartz GF, Komarnicky L, Garcia-Young JA. *Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: long-term results.* **Breast J.** 2006;12(2):159-64.
86. Soucy G, Belanger J, Leblanc G, Sideris L, Drolet P, Mitchell A, et al. *Surgical margins in breast-conservation operations for invasive carcinoma: does neoadjuvant chemotherapy have an impact?* **J Am Coll Surg.** 2008;206(3):1116-21.
87. Ishitobi M, Komoike Y, Motomura K, Koyama H, Inaji H. *Early response to neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast predicts both successful breast-conserving surgery and decreased risk of ipsilateral breast tumor recurrence.* **Breast J.** 2010;16(1):9-13.
88. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. *Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know.* **AJR Am J Roentgenol.** 2010;195(2):281-9.
89. Tewari M, Krishnamurthy A, Shukla HS. *Predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer.* **Surg Oncol.** 2008;17(4):301-11.
90. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Johnson RR, et al. *Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases.* **Cancer.** 2010;116(6):1431-9.
91. Pu RT, Schott AF, Sturtz DE, Griffith KA, Kleer CG. *Pathologic features of breast cancer associated with complete response to neoadjuvant chemotherapy: importance of tumor necrosis.* **Am J Surg Pathol.** 2005;29(3):354-8.
92. Yadav BS, Sharma SC, Singh R, Singh G. *Patterns of relapse in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and radiotherapy.* **J Cancer Res Ther.** 2007;3(2):75-80.

ANEXO 1. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**Comitê de Ética em Pesquisa
CEP**

Barretos, 21 de fevereiro de 2008.

Prezado (a) Sr. (a). Investigador (a)

René Aloísio da Costa Vieira


Ref. : Projeto de Pesquisa nº. 135/2008


“Quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. Análise de fatores relacionados a resposta clínico-patológica e correlação com a assinatura gênica”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, em reunião ordinária de 14/02/2008, analisaram o projeto citado acima, e decidiram pela aprovação do mesmo.

Ressaltamos que a cada 03 meses, deverá ser encaminhado ao CEP relatório sobre o andamento do referido projeto.

Atenciosamente,


Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa





Journal of Surgical Oncology

Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Security and effectiveness based on Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and long follow-up.

Journal:	<i>Journal of Surgical Oncology</i>
Manuscript ID:	Draft
Wiley - Manuscript type:	Research Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Carrara, Guilherme; Barretos Cancer Hospital. Pio XII Foundation, Postgraduate Course in Oncology Neto, Cristovam; Barretos Cancer Hospital. Pio XII Foundation, Pathology Abrão-Machado, Lucas; Barretos Cancer Hospital. Pio XII Foundation, Pathology Brentani, Maria; USP School of Medicine, Oncology Nunes, João; Barretos Cancer Hospital. Pio XII Foundation, Clinical Oncology Folgueira, Maria Aparecida; USP School of Medicine, Oncology Vieira, René; Barretos Cancer Hospital. Pio XII Foundation, Mastology and Breast Reconstruction
Key Words:	breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, conservative treatment, recurrence, molecular subtype

SCHOLARONE™
Manuscripts



Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Journal of Surgical Oncology*.

Manuscript ID: JSO-2015-0453

Title: Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Security and effectiveness based on Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and long follow-up.

Authors: Carrara, Guilherme
Neto, Cristovam
Abrão-Machado, Lucas
Brentani, Maria
Nunes, João
Folgueira, Maria Aparecida
Vieira, René

Date Submitted: 09-May-2015



Print



Return to Dashboard



Anexo 3. Ficha clínica

HISTÓRICO			
1	Identificação	1	
2	Nome	2	
3	RGH	3	
4	Data de nascimento dd/mm/aaaa	4	
5	Data da admissão dd/mm/aaaa	5	
6	Tempo de história de evolução do tumor (em meses) (99999) Ignorado	6	
7	Lado da lesão (1) Direito; (2) Esquerdo; (3) Bilateral, maior D; (4) Bilateral, maior E; (99) Ignorado	7	
8	Classe Socioeconômica (1) A; (2) B; (3) C; (4) D; (5) E; (99) Ignorado	8	
9	Escolaridade (1) Analfabeto; (2) 1º grau incompleto; (3) 1º grau completo; (4) 2º grau incompleto; (5) 2º grau completo; (6) 3º grau completo; (99) Ignorado	9	
10	Estádio Clínico pré-quimioterapia (0) 0; (1) I; (2) II A; (3) IIB; (4) IIIA; (5) IIIB; (6) IIIC; (7) IV; (8) X	10	
11	Estádio clínico - T: pré quimioterapia (0) Tis; (1) T1; (2) T2; (3) T3; (4) T4a; (5) T4b; (6) T4c; (7) T4d; (99) Ignorado	11	
12	Tamanho do tumor pré-QT maior eixo (99) Ignorado _____ cm	12	
13	Tamanho do tumor pré-QT menor eixo (99) Ignorado _____ cm	13	
14	Acometimento da pele (0) ausente; (1) Clínico; (2) radiológico; (3) biópsia+; (99) Ignorado	14	
15	Estádio clínico - N: pré-quimioterapia (0) N0; (1) N1; (2) N2; (3) N3; (4) Nx	15	
16	Estádio clínico - M: pré-quimioterapia (0) M0; (1) M1; (2) Mx	16	
PATOLOGIA BIÓPSIA			
17	Número AP da biópsia/bloco mamário (99) Ignorado	17	
18	Coleta de Banco de tumores na biópsia (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	18	
19	Tipo histológico (1) CDI; (2) CDIs; (3) CLI; (4) Clis; (5) Combinação: _____; (6) Outro: _____; (99) Ignorado	19	
20	RE (0) negativo; (1) positivo; (99) Ignorado	20	
21	RP (0) negativo; (1) positivo; (99) Ignorado	21	
22	c-erb B-2 (0) negativo; (1) +; (2) ++; (3) +++; (99) Ignorado	22	
23	FISH (0) negativo; (1) positivo; (2) Não realizado (99) Ignorado	23	

24	HER2 (0) negativo; (1) positivo; (99) Ignorado	24	
25	%Ki67 (99) Ignorado _____ %	25	
26	Subtipo Molecular (1) Luminal A; (2) Luminal B1; (3) Luminal B2; (4) Her2; (5) Triplo negativo; (6) Luminal A/B1 (99) Ignorado	26	
27	Grau nuclear (1) G I; (2) G II; (3) G III; (99) Ignorado	27	
28	Grau Nottingham (1) G 1; (2) G 2; (3) G 3; (99) Ignorado	28	
29	Invasão angiolinfática (0) ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	29	
30	Embolização perineural (0) ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	30	
31	Desmoplasia (0) Ausente; (1) Leve; (2) Moderado; (3) Intenso; (99) Ignorado	31	
PRÉ-QUIMIOTERAPIA			
32	Forma de estadiamento (1) Clássico (RX, CTG, US abdômen); (2) Clássico+exames adicionais; (3) CT (CT tórax, abdômen, CTG óssea); (4) Outra: _____; (99) Ignorado	32	
33	Marcação mamária pré-tratamento (1) Ausente; (2) Mensuração no prontuário; (3) clip metálico; (4) Tatuagem; (99) Ignorado	33	
34	Diagnóstico radiológico mamário pré-QT (1) MMG; (2) MMG+US mama; (3) MMG+US+RNM mamária; (4) MMG+RNM mamária; (99) Ignorado	34	
35	Possibilidades de cirurgia conservadora pré-QT (1) tumores (pT2 ou pT3) onde Mama/tumor favorável; 2 (2) pT3 sem invasão cutânea, Mast. Poup. Pele; (3) pT4b q permita mast. Poup. Pele; (4) Axila N0: T4N0, EcHIA, condições p sentinela pré-op; (5) Estágio axilar N1, N2, N3(pT4c), desde as condições da mama permitam; (6) pT4 localizado que permita cir. conservadora; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	35	
36	Não candidatas a cirurgia conservadora pré-QT (1) Tumor residual > 5 cm; (2) Edema cutâneo; (3) Invasão direta difusa pela pele; (4) Microcalcificações difusas; (5) Carcinoma inflamatório secundário; (6) Resposta clínico-patológica desfavorável; (7) Progressão da doença desfavorável ao tratamento conservador; (8) Contraindicações p radioterapia; (9) Comorbidade; (10) Fumo; (11) Diabetes; (12) Hipertensão; (13) Idade; (14) Não deseja reconstrução; (15) Não deseja cirurgia conservadora; (16) Relação mama-tumor desfavorável; (17) Invasão direta difusa da pele; (18) Multifocalidade; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	36	

37	Tamanho do tumor (cm) pré-QT (MMG) - mensuração maior diâmetro (88) Não se aplica; (99) Ignorado	37	
38	Parênquima mamário (Tabar) (1) Tipo I; (2) Tipo II; (3) Tipo III; (4) Tipo IV; (5) Tipo V; (99) Ignorado	38	
39	Tamanho do tumor (cm) pré-QT (US) (88) Não se aplica; (99) Ignorado _____ cm	39	
40	Tamanho do tumor (cm) pré-QT (RNM) (88) Não se aplica; (99) Ignorado _____ cm	40	
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE			
41	Esquema de QT proposto (1) 4AC/4T; (2) 4AC/12T; (99) Ignorado	41	
42	Data do início do primeiro ciclo dd/mm/aaaa	42	
43	Tamanho do tumor (clínico) após o primeiro esquema-maior eixo (99) Ignorado _____ cm	43	
44	Tamanho do tumor (clínico) após o primeiro esquema-menor eixo (99) Ignorado _____ cm	44	
45	% resposta clínica após primeiro esquema (99999) Ignorado _____ %	45	
46	Data do início do último ciclo dd/mm/aaaa	46	
47	Mudança de protocolo de QT (0) não; (1) sim; (99) Ignorado	47	
48	Motivo da mudança (1) Progressão de doença; (2) Toxicidade a QT; (3) Outro: _____; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	48	
49	Esquema final de QTNeo (1) 4AC/4T; (2) 4AC/12T; (3) Outro: _____; (99) Ignorado	49	
RESPOSTA À QTN			
50	Tamanho do tumor (clínico) após o último ciclo - maior eixo (99) Ignorado _____ cm	50	
51	Tamanho do tumor (clínico) após o último ciclo - menor eixo (99) Ignorado _____ cm	51	
52	Diagnóstico radiológico mamário pós-QT (1) MMG; (2) MMG + US mama; (3) MMG + US + RNM mamária; (4) MMG + RNM mamária; (99) Ignorado	52	
53	Possibilidade de cirurgia conservadora pós-QT (1) Tumores (pT2 ou pT3) onde Mama/tumor favorável; (2) pT3 sem invasão cutânea, Mast. Poup. Pele; (3) pT4b q permita mast. Poup. Pele; (4) Axila N0: T4N0, EcIIIA, condições p sentinela pré-op; (5) Estágio axilar N1, N2, N3(pT4c), desde que as condições da mama permitam; (6) pT4 localizado que permita cir. conservadora; (88) não se aplica 1. (99) Ignorado	53	
54	Não candidatas à cirurgia conservadora pós-QT (1) Tumor residual > 5 cm; (2) Edema cutâneo; (3) Invasão direta difusa pela pele; (4) Microcalcificações difusas; (5) Carcinoma inflamatório secundário; (6) Resposta clínico-patológica desfavorável;	54	

	<p>(7) Progressão da doença desfavorável ao tratamento conservador;</p> <p>(8) Contra-indicações p/ radioterapia;</p> <p>(9) Comorbidade;</p> <p>(10) Fumo;</p> <p>(11) Diabetes;</p> <p>(12) Hipertensão;</p> <p>(13) Idade;</p> <p>(14) Não deseja reconstrução;</p> <p>(15) Não deseja cirurgia conservadora;</p> <p>(16) Relação mama-tumor desfavorável;</p> <p>(17) Invasão direta difusa da pele;</p> <p>(18) Multifocalidade;</p> <p>(88) Não se aplica;</p> <p>(99) Ignorado</p>		
55	Tamanho do tumor (cm) pós-QT (MMG) - mensuração > diâmetro (88) Não se aplica; (99) Ignorado _____ cm	55	
56	Tamanho do tumor (cm) pós-QT (US) (88) Não se aplica; (99) Ignorado _____ cm	56	
57	Tamanho do tumor (cm) pós-QT (RNM) (88) Não se aplica; (99) Ignorado _____ cm	57	
CIRURGIA			
58	Data da cirurgia dd/mm/aaaa	58	
59	Tratamento Conservador (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	59	
60	Cirurgia mamária Mastectomia (1) Quadrantectomia; (2) Halsted; (3) Madden; (4) Patey; (5) Mastectomia simples; (6) Mast. Skin Paring; (7) Mast. Nipple Sparing; (8) Mastectomia/expansor; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	60	
61	Cirurgia mamária quadrantectomia (1) Mastectomia; (2) Quadrantectomia clássica; (3) Quadrantectomia c/ pedículo superior; (4) Quadrantectomia c/ pedículo inferior; (5) Periareolar; (6) Rotação de retalho; (7) Quadrantectomia central; (8) Outro _____; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	61	
62	Cirurgia Oncoplástica (0) Não (1) Sim; (99) Ignorado	62	
63	Tipo de reconstrução imediata (mastectomia) (1) Quadrantectomia; (2) Prótese definitiva; (3) Prótese expansor; (4) TRAM; (5) Grande dorsal; (6) Outro _____; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	63	
64	Margens cirúrgicas (quadrantectomia; mm) (88) Não se aplica; (99) Ignorado _____ mm	64	

65	Margem cirúrgica MDA (1) Negativa, sem tumor; (2) Próxima <0.2 cm; (3) Envolvida=tumor presente; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	65	
66	Cirurgia Axilar (0) Ausente; (1) Esvaziamento axilar; (2) PLS sentinela (pré-qt); (3) PLS sentinela (pós-qt); (4) Outro: _____; (99) Ignorado	66	
67	Cirurgia na mama contralateral (0) Não; (1) Sim benigno; (2) Sim tumor; (3) Simetrização (99) Ignorado	67	
68	Congelação intra-operatória (0) Não; (1) Sim; (99) Ignorado	68	
69	Mudança do achado em função do achado transoperatório (0) Não; (1) Ampliação de margem; (2) Quadrantectomia para mastectomia; (3) Outro: _____; (99) Ignorado	69	
70	Possibilidades de cirurgia conservadora pós-QT (1) Tumores (pT2 ou pT3) onde Mama/tumor favorável; (2) pT3 sem invasão cutânea, Mast. Poup. Pele; (3) pT4b q permita mast. Poup. Pele; (4) Axila N0: T4N0, EcIIIA, condições p/ sentinela pré-op; (5) Estágio axilar N1, N2, N3(pT4c), desde que as condições da mama permitam; (6) pT4 localizado que permita cir. conservadora; (88) não se aplica; (99) Ignorado	70	
71	Não candidatas à cirurgia conservadora pós-QT (1) Tumor residual > 5 cm; (2) Edema cutâneo; (3) Invasão direta difusa pela pele; (4) Microcalcificações difusas; (5) Carcinoma inflamatório secundário; (6) Resposta clínico-patológica desfavorável; (7) Progressão da doença desfavorável ao tratamento conservador; (8) Contra-indicações p/ radioterapia; (9) Comorbidade; (10) Fumo; (11) Diabetes; (12) Hipertensão; (13) Idade; (14) Não deseja reconstrução; (15) Não deseja cirurgia conservadora; (16) Relação mama-tumor desfavorável; (17) Invasão direta difusa da pele; (18) Multifocalidade; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	71	
ANATOMIA PATOLÓGICA PÓS-QTN			
72	Número do anátomo-patológico (99) Ignorado	72	
73	Período de avaliação (1) P1; (2) P2 controle; (3) P2 protocolo (135/2008); (99) Ignorado	73	
74	Tamanho do tumor na mama pós-QTN maior eixo AP (99) Ignorado _____ cm	74	
75	Tamanho do tumor na mama pós-QTN segundo eixo AP (99) Ignorado _____ cm	75	
76	Ressecção de todo leito tumoral/área fibrótica pré-QT (0) Não; (1) Sim; (2) Não possível avaliar; (99) Ignorado	76	

77	Peso total da peça (mama/quadrante) (g) (99999) Ignorado _____ g	77	
78	Número de blocos de parafina (mama)	78	
79	Número de linfonodos dissecados	79	
80	Número de linfonodos comprometidos	80	
81	yTNM- Estádio Clínico pós-quimioterapia (0) 0; (1) I; (2) IIA; (3) IIB; (4) IIIA; (5) IIIB; (6) IIIC; (7) IV; (8) X	81	
82	yTNM T pós-quimioterapia (0) Tis; (1) T1; (2) T2; (3) T3; (4) T4a; (5) T4b; (6) T4c; (7) T4d; (99) Ignorado	82	
83	yTNM N pós-quimioterapia (0) N0; (1) N1; (2) N2; (3) N3; (4) Nx	83	
84	Forma de fragmentação do tumor mamário (1) Progressão de doença; (2) Doença estável; (3) Diminuição concêntrica (único tumor macro); (4) Macrofragmentação + carcinoma in situ; (5) Microfragmentação; (6) Carcinoma <i>in situ</i> ; (7) Ausência de neoplasia; (99) Ignorado	84	
85	Morfologia do tumor MDA mama (1) Progressão da doença; (2) Doença estável; (3) Massa sólida; (4) Doença residual multifocal; (5) Sem doença residual; (99) Ignorado	85	
86	Comprometimento de pele pós-QT (0) Ausência de compromet. Pré; (1) Progressão de doença c/ compromet.; (2) Peau d'Orange pré/ compromet. Pós; (3) Peau d'Orange pré/sem compromet. Pós; (99) Ignorado	86	
87	Alterações decorrentes da QT na mama (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	87	
88	Alterações decorrentes da QT na axila (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	88	
TIPO DE RESPOSTA CLÍNICO-PATOLÓGICA			
89	Resposta Clínica RECIST (1 medida) (1) Resposta Completa; (2) Resposta parcial (30%); (3) Doença estável; (4) Progressão de doença (20%); (99) Ignorado	89	
90	Resposta Clínico-Radiológica RECIST (1 medida) (1) Resposta Completa; (2) Resposta parcial (30%); (3) Doença estável; (4) Progressão de doença (20%); (99) Ignorado	90	
91	Resposta Patológica RECIST (1 medida) (1) Resposta Completa; (2) Resposta parcial (30%); (3) Doença estável; (4) Progressão de doença (20%); (99) Ignorado	91	
92	Resposta Patológica WHO (2 medidas) (1) Resposta Completa; (2) Resposta Parcial (50%); (3) Doença estável; (4) Progressão de doença (25%); (99) Ignorado	92	
93	Resposta Patológica Completa Mamária (sem doença invasora) (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	93	
94	Resposta Patológica Completa Axilar (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	94	
95	Resposta Patológica Completa (ausência de doença invasora mamária e ausência de doença axilar) (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	95	

96	Miller & Paye/Tumor (1) Grau 1; (2) Grau 2; (3) Grau 3; (4) Grau 4; (5) Grau 5; (99) Ignorado <i>Grau 1= Pouca alteração no número de células malignas; Grau 2= Pouca perda de células de tumor invasivo com celularidade alta; Grau 3= Moderada redução de células acima de 90%; Grau 4= Marcado desaparecimento de Células invasivas, com pequenos focos de células; Grau 5= Ausência de doença invasora, com apenas tumor in situ.</i>	96	
97	Miller & Paye-Linfonodo (1) NA; (2) NB; (3) NC; (4) ND; (99) Ignorado <i>NA= axilar verdadeira negativa; NB=axila positiva sem efeitos terapêuticos; NC= axila positiva com evidência de resposta patológica parcial; ND= inicial axilar positiva mas converteu para axila negativa após QTN</i>	97	
98	Chevallier (1) Classe 1; (2) Classe 2; (3) Classe 3; (4) Classe 4; (99) Ignorado <i>Ch1: desaparecimento de todo tumor macroscópico ou microscópico; Ch2 presença de carcinoma in situ na mama, sem tumor invasivo e células neoplásicas nos linfonodos; Ch3: presença de doença invasiva com alteração estromal, como esclerose e fibrose, Ch4: ausência ou pouca modificação na aparência do estroma.</i>	98	
99	Staloff na mama (1) TA; (2) TB; (3) TC; (4) TD; (99) Ignorado <i>TA= total ou quase total efeitos terapêuticos (células isoladas); TB= efeitos terapêuticos superiores a 50%; TC= efeitos terapêuticos menores de 50%, mas evidente efeito; TD=ausência de efeitos terapêuticos (ref. Penault-Llorca).</i>	99	
100	Staloff na axila (1) NA; (2) NB; (3) NC; (4) ND; (99) Ignorado <i>NA= efeito terapêutico, sem metástase; NB= sem metástase, sem efeito terapêutico; NC= efeito terapêutico, metástase; ND=metástase, sem efeito terapêutico.</i>	100	
101	Japanese Breast Cancer Society (JBCS) - Classificação micro + macroscópica (0) Grau 0: sem efeito terapêutico; (1) Grau 1: 33% > efeito terapêutico < 66%; (2) Efeito terapêutico > 66% até quase total; (3) Desaparecimento de todo tumor macroscópico e microscópico; (99) Ignorado	101	
TRATAMENTO ADJUVANTE			
102	Radioterapia (1) Adjuvante; (2) Neoadjuvante (indicação): _____; (99) Ignorado	102	
103	Radioterapia Adjuvante (0) Ausente; (1) Presente mama/plastão; (2) Presente mama/boost; (3) Presente mama/FSC; (4) Outro: _____; (99) Ignorado	103	
104	Dose RXT adjuvante mama (99) Ignorado _____ cGy	104	
105	Dose RXT boost (99) Ignorado _____ cGy	105	
106	Dose RXT FSC (99) Ignorado _____ cGy	106	
107	Data início RXT adjuvante _____ dd/mm/aaaa	107	
108	Hormonioterapia adjuvante (0) Ausente; (1) Presente/Completo; (2) Presente em tratamento; (3) Presente/incompleto; (4) extendida (99) Ignorado	108	
109	Data início HT adjuvante (DD/MM/AA) _____ dd/mm/aaaa	109	
110	Data final HT adjuvante (DD/MM/AA) _____ dd/mm/aaaa	110	
111	Tipo hormonioterapia adjuvante (0) Ausente; (1) TMX; (2) Anastrozol; (3) Letrozol; (4) Exemestano; (5) TMX+LHRH; (6) Fulvestranto; (7) Outra: _____; (99) Ignorado	111	

112	Trastuzumabe Adjuvante (0) Não/Her2; 1-Her2+/recebeu; (2) Her2+/não recebeu; (3) Outro: _____; (99) Ignorado	112	
RECIDIVA/RECORRÊNCIA			
113	Data da 1ª recidiva locorregional (DD/MM/AA) dd/mm/aaaa	113	
114	Recidiva locorregional (0) Ausente; (1) Plastão (mastectomia); (2) Mama (quadrantectomia); (3) Axila homolateral; (4) Axila oposta; (5) FSC homolateral; (6) mamária interna; (7) Mamária interna/Esternal; (8) Outro: _____; (9) Mama contralateral (99) Ignorado	114	
115	Data da 1ª metástase (DD/MM/AA) dd/mm/aaaa	115	
116	Metástase pulmonar a distância (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	116	
117	Metástase fígado a distância (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	117	
118	Metástase óssea a distância (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	118	
119	Metástase cérebro a distância (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	119	
120	Metástase outra a distância (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	120	
SEGUIMENTO			
121	Estado da Paciente (0) MOCA/progressão; (1) MOCA/toxicidade; (2) MOAS; (3) MOSOE: _____; (4) VSD; (5) VCD; (6) PVSOE; (99) Ignorado	121	
122	Data RHD dd/mm/aaaa	122	
123	Data da última informação dd/mm/aaaa	123	
124	Data do levantamento dd/mm/aaaa	124	
125	OBS	125	

Posterior ficha imuno-histoquímica/TMA

Anexo 4. Ficha Anatomopatológica

1. REGHOSP	1	
2. Nome	2	
3. Número da exame:	3	
4. Tipo Histológico 1- CA ductal infiltrativo; 2-CA lobular infiltrativo; 3-CA papilífero; 4-CA metaplásico; 5-CA com características medulares; 6-outro: _____	4	
5. CDIS associado: (0) ausente (1) presente com comedonecrose (2) presente sem comedonecrose	5	
6. CDIS associado/ Grau nuclear: (0) ausente (1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3	6	
7. Grau histológico – Formação tubular: (1) >75% (2) 26-75% (3) <75% (9) Ign	7	
8. Grau histológico – Escore mitótico: (1) 1 (2) 2 (3) 3 (9) Ign	8	
9. Grau Nuclear (1) G1 (2) G2 (3) G3 (9) Ign	9	
10. Grau histológico Nottingham (1) G1 (2) G2 (3) G3 (4) Ign	10	
11. Necrose: (0) ausente (1) presente (2) presente-geográfica	11	
12. Desmoplasia: (0) ausente (1) leve (2) moderada (3) intensa (9) Ign	12	
13. Infiltrado inflamatório peritumoral: (0) ausente (1) leve (2) moderada (3) intenso (9) Ign	13	
14. Invasão vascular sanguínea: (0) ausente (1) presente (9) Ign	14	
15. Invasão vascular linfática: (0) ausente (1) presente (9) Ign	15	
16. Invasão perineural: (0) ausente (1) presente (9) Ign	16	
17. Pele comprometida: (0) ausente/biópsia pele (1) presente/biópsia pele (2) sem amostragem pele	17	
18. Embolo dérmico: (0) ausente/biópsia pele (1) presente/biópsia pele (2) sem amostragem pele	18	
19. Levantamento de dados: (1) Cristovam (2) Ligia (3) Lucas (4) Mariana	19	
20. Data do levantamento: /__/_/____/	20	
21. Localização TMA	21	

Anexo 5. Termo de Outorga FAPESP



Para uso exclusivo da FAPESP
 Processo: 2012/19642-0
 Data impressão: 20/05/2013 10:53:40
 Folha: _____
 Volume: _____
 Rubrica: _____

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIOS

PROCESSO 2012/19642-0

Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1.500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualificado, Auxílio para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passam a ser parte integrante deste Termo.

1.OUTORGADO:	René Aloisio da Costa Vieira CPF: 130.948.798-70 RG: 14967292-SSP SP/SP
2.Correspondência:	Alameda Alemanha - 51, City Barretos, Barretos/SP, CEP 14784-003 epit@hccancerbarretos.com.br
3.Instituição Sede:	Hospital de Câncer de Barretos/HCB Fundação Pio XII/FP
4.Projeto de Pesquisa:	Análise de fatores clínico-patológicos relacionados a resposta patológica completa e recorrência local em pacientes portadoras do carcinoma mamário localmente avançado, submetidas a quimioterapia neoadjuvante.
5.Linha de Fomento:	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular
6.Área/Subárea:	Medicina Cirurgia
7.Coordenação:	Saúde I
8.Período da Vigência:	01/06/2013 a 31/05/2015
9.Relatórios Científicos:	30/05/2014, 30/06/2015
10.Prestações de Contas:	30/05/2014, 30/06/2015