

**JOSÉ CLEMENTE LINHARES**

**MEDIDA DA QUANTIDADE DE TUMOR RESIDUAL COMO  
MÉTODO PREDITIVO DA SOBREVIDA APÓS  
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO TRATAMENTO DO  
CÂNCER DA MAMA  
VALIDAÇÃO DE UMA NOVA METODOLOGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná como requisito parcial para obtenção de grau de mestre.

**Coordenador: Prof. Dr. Luiz Carlos Von Bahten**

**Orientador: Prof. Dr. Flávio Daniel Saavedra Tomasich**

**CURITIBA**

**2011**

## FOLHA DE APROVAÇÃO

José Clemente Linhares

MEDIDA DA QUANTIDADE DE TUMOR RESIDUAL COMO MÉTODO PREDITIVO DA SOBREVIVÊNCIA APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DA MAMA. VALIDAÇÃO DE UMA NOVA METODOLOGIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná como requisito parcial para obtenção de grau de mestre  
Aprovado em 29 de junho de 2011.

Banca examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

A missão mais nobre do ser humano é levar aos outros a iluminação.

João Manuel Cardoso Martins

Dedico esta tese a minha família que tem sido um indescritível suporte para que eu possa praticar com zelo minha profissão.

## **AGRADECIMENTOS**

Flávio Daniel Saavedra Tomasich

Pelo incansável estímulo e orientação nesta dissertação.

Juliana Elizabeth Jung

Médica patologista do Hospital Erasto Gaertner, pela inestimável ajuda na revisão do material anátomo-patológico.

Dinarti Orlandi

Estatístico do Hospital Erasto Gaertner, pelo profissionalismo na avaliação estatística.

Maria Angelina Anastácio

Técnica do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Erasto Gaertner, pela dedicação na recuperação do material de arquivo necessário à realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>VIII</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>X</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>XI</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 OBJETIVO.....	4
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>5</b>
2.1 A EVOLUÇÃO DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE PARA O CÂNCER DA MAMA.....	6
2.2 RESPOSTA ANÁTOMO-PATOLÓGICA E SEU VALOR PROGNÓSTICO.....	10
<b>3 MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
3.1 PROPOSTA DO TRABALHO.....	17
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	17
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	18
3.4 REVISÃO ANATOMO-PATOLÓGICA.....	18
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>21</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>45</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>49</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estatística descritiva – variáveis contínuas.....	22
Tabela 2 – Estágio clínico.....	23
Tabela 3 – Esquemas de quimioterapia.....	23
Tabela 4 – Número de ciclos de quimioterapia.....	23
Tabela 5 – Tipos de operações.....	24
Tabela 6 – <i>Status</i> linfonodal.....	24
Tabela 7 – Tipo histológico.....	25
Tabela 8 – Receptores de estrogênio.....	25
Tabela 9 – Local da primeira recorrência.....	25
Tabela 10 – Índice de tumor residual por grupo.....	26
Tabela 11 – Receptor de estrogênio X RCB.....	26
Tabela 12 – Sobrevida global baseada no <i>status</i> dos receptores de estrogênio.....	27
Tabela 13 – Sobrevida global de acordo com o grupo de RCB.....	28
Tabela 14 – Taxa de recorrência de acordo com o índice de RCB.....	28
Tabela 15 - Análise da sobrevida livre da neoplasia de acordo com o índice de RCB.....	28

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	adriamicina, ciclofosfamida
%CA	percentagem total de carcinoma
%CIS	percentagem de carcinoma <i>in situ</i>
CMF	ciclofosfamida, methotrexate, 5-fluorouracil
d1 e d2	diâmetros do leito tumoral
<i>dmet</i>	diâmetro da maior metástase linfonodal
<i>dprim</i>	raiz quadrada do produto de d1 e d2
FAC	5-fluorouracil, adriamicina, ciclofosfamida
FEC	5-fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida
<i>finv</i>	fração de carcinoma invasor
HER2	<i>human epidermic receptor 2</i> (receptor para fator de crescimento epidérmico 2)
LN	número de linfonodos axilares contendo doença metastática
NSABP	<i>National Surgical Breast and Bowel Project</i>
pCR	<i>pathologic complete response</i> (resposta anátomo-patológica completa)
RCB	<i>residual breast cancer burden</i> (volume de câncer de mama residual)
SG	sobrevida global
SLN	sobrevida livre de neoplasia
SNC	sistema nervoso central
SOE	sem outra especificação

VACP vincristina, adriamicina, ciclofosfamida, prednisona  
VbMF vimblastina, methotrexate, 5-fluorouracil

## RESUMO

**Introdução:** Apesar dos significantes avanços no conhecimento no uso da quimioterapia primária ou neoadjuvante no tratamento do câncer da mama, ainda não se estabeleceu um método adequado para a quantificação da doença residual após o tratamento e a sua relação com o prognóstico e com a eventual necessidade de tratamento quimioterápico complementar. **Objetivo:** Avaliar e validar um método de quantificação da doença residual após o tratamento com quimioterapia neoadjuvante para o câncer da mama. **Métodos:** O trabalho consistiu no levantamento dos casos de câncer da mama tratados no Hospital Erasto Gaertner entre janeiro de 1999 e dezembro de 2005 com seguimento mínimo de cinco anos. O tempo livre da doença foi calculado considerando o intervalo entre a data do procedimento cirúrgico e o aparecimento da primeira recidiva local ou à distância. O tempo de sobrevida global foi calculado considerando o intervalo entre a data do tratamento cirúrgico e a data do óbito ou da última revisão. Foram definidos três grupos com base no índice de doença residual (RCB). Tais grupos foram divididos com base nos índices estabelecidos pela fórmula desenvolvida por Symmans et al., sendo o 40º o ponto de corte entre os grupos para medida do RCB I e II e o 87º percentil o ponto de corte entre os grupos RCB II e III. **Resultados:** Constatou-se diferença significativa na taxa de sobrevida global quando se compararam os três grupos separadamente. A taxa de recorrência entre os três grupos mostrou diferença significativa. O mesmo ocorreu na análise do tempo de sobrevida livre da neoplasia. **Conclusão:** o índice de doença residual (RCB) foi capaz de prever o prognóstico nas pacientes portadoras de câncer da mama estágios II e III submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

**DESCRITORES:** Neoplasias da mama. Terapia neoadjuvante. Neoplasia residual.

## SUMMARY

**Introduction:** Although we have had significant improvement in knowledge on the use of primary chemotherapy in breast cancer treatment, to the moment there is not an adequate method to evaluate the residual tumor burden after the treatment as well as its relationship to the prognosis and the necessity to further treatment. **Objective:** Evaluate and validate a method to quantify the residual tumor burden after primary chemotherapy for breast cancer treatment. **Methods:** The study consisted in a review of the cases of breast cancer treated with primary chemotherapy at Erasto Gaertner Hospital between January 1999 and December 2005 with a follow up of at least 5 years. The disease free survival was calculated considering the date of surgical procedure and the date of the appearance of local recurrence or metastasis. The overall survival was calculated considering the date of surgical procedure and the date of the death or the last control visit. The residual cancer burden index (RCB) groups were divided according to the index established by the formula proposed by Symmans et al with cutoff point between RCB groups I and II on the 40<sup>th</sup> percentile, as well as cutoff point between RCB groups II and III on the 87<sup>th</sup> percentile. **Results:** In this study it was found a statistical difference in the overall survival when the three groups were compared to each other. The recurrence index had also a statistical difference between the three groups. The same occurred when the disease free survival was analyzed. **Conclusion:** the residual cancer burden index (RCB) was capable to establish a prognosis index among stage II and III breast cancer patients treated with primary chemotherapy.

**KEY WORDS:** Breast neoplasm. Neoadjuvant therapy. Residual tumor burden.

LINHARES José Clemente.// *Medida da quantidade de tumor residual como método preditivo da sobrevida após quimioterapia neoadjuvante no tratamento do câncer da mama – validação de uma nova metodologia.*//Curitiba, 2011.//40p.// (Dissertação – Mestrado, Pós-graduação em Cirurgia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná).

ORIENTADOR: Flávio Daniel Saavedra Tomasich

**DESCRITORES:** 1. Câncer da mama 2. Tratamento neoadjuvante 3. Tumor residual.

NLMC- WP 870

# **1 Introdução**

O câncer da mama localmente avançado evolui muito mal quando tratado apenas com abordagem loco-regional<sup>1</sup>.

O comprometimento linfonodal axilar é o mais importante fator prognóstico isolado na avaliação dos casos de câncer da mama operável influenciando diretamente no manejo clínico da paciente<sup>2</sup>.

O esvaziamento axilar completo é o tratamento padrão para o câncer invasor da mama, contudo, o diagnóstico precoce tem levado a taxas altas de ausência de metástases axilares. Há correlação direta entre o tamanho do tumor e o índice de comprometimento dos linfonodos axilares. Em tumores até cinco milímetros a taxa de linfonodos positivos é de 3%, entre seis e dez milímetros, 13%, e entre 11 e 20 milímetros, 32,8%. Em contrapartida, para tumores maiores de 50 milímetros este índice é de 75%<sup>2</sup>.

Outro fator prognóstico é o tamanho inicial do tumor. Dados do registro hospitalar de câncer do Hospital Erasto Gaertner mostram que os casos nos estágios II e III representam 60 a 70% dos casos de câncer de mama, representando um número entre 110 e 140 casos por ano, conforme se pode ver na tabela do anexo 1, fornecida pelo registro hospitalar de câncer da instituição. A busca constante por maiores índices de cura, bem como a crescente exigência por parte das pacientes por melhores resultados estéticos tem estimulado as pesquisas no sentido de diminuir o impacto psicológico causado pela eventual mutilação e pelo temor da recorrência.

Os expressivos resultados na utilização de quimioterapia adjuvante no aumento da sobrevida e do tempo livre de doença, demonstrados inicialmente pelo grupo do Instituto de Tumores de Milão liderados por Bonnadona<sup>2</sup>, estimularam os pesquisadores a adotar uma nova estratégia no tratamento do câncer da mama avançado localmente. Desta forma surgiu o conceito de quimioterapia neoadjuvante, inicialmente com o objetivo de melhorar a ressecabilidade das lesões<sup>1,3,4</sup>.

Com a universalização dessa metodologia de tratamento puderam ser observados diferentes padrões de respostas, bem como diferentes padrões de evolução do comportamento da doença<sup>1,3,4</sup>.

Um princípio fundamental nas pesquisas clínicas com quimioterapia neoadjuvante é o de que a resposta tumoral ao tratamento poderia estar fortemente correlacionada com a sobrevida da paciente. Desta forma, a resposta anátomo-patológica completa (pCR), que é associada à sobrevida a longo prazo, tem sido adotada como *end point* primário nas pesquisas com quimioterapia neoadjuvante<sup>1,3,4,5</sup>.

De uma maneira geral, se aceita como definição que a resposta anátomo-patológica completa corresponde à ausência de carcinoma invasor residual. Contudo, não há consenso quanto ao significado da presença de metástases ganglionares, celularidade residual mínima e se a presença de carcinoma intraductal residual deve ser encarada como resposta anátomo-patológica completa ou parcial<sup>5-9</sup>.

Há que se considerar ainda que a presença de linfonodos é inversamente proporcional à sobrevida, mesmo quando se obtém resposta anátomo-patológica completa no tumor original. Por outro lado, a conversão de linfonodos previamente doentes em negativos após a quimioterapia está correlacionada a excelente sobrevida, mesmo na presença de doença residual na mama. Assim sendo, pode-se prever que a associação do tamanho do tumor residual com o *status* linfonodal têm valor prognóstico após o tratamento com quimioterapia neoadjuvante<sup>6,10,11</sup>.

A classificação de Miller e Payne ignora o tamanho tumoral e o *status* linfonodal e considera apenas a diminuição da celularidade após o tratamento. Esta, contudo, parece ser proporcional ao tamanho do tumor residual<sup>12,13</sup>.

Muito embora a doença residual microscópica, a citologia alterada e o volume tumoral estimado menor de um centímetro cúbico também indiquem boa resposta, estes são parâmetros descritivos e de difícil aplicação quando há focos microscópicos dispersos de câncer na análise anátomo-patológica<sup>4,14-18</sup>.

Finalmente, não há evidências consistentes de que a presença de carcinoma intraductal residual exclusivamente aumente o risco de futuro aparecimento de metástases à distância<sup>5,19,20</sup>.

Informações prognósticas derivadas da resposta anátomo-patológica podem agregar dados clínicos e científicos aos já aprendidos a partir das pesquisas com quimioterapia neoadjuvante. A simples divisão entre resposta anátomo-patológica completa e presença de doença residual na peça não parece adequada, uma vez que acabam por representar um largo espectro de apresentação da doença, variando desde resposta anátomo-patológica quase completa até doença francamente resistente ao tratamento.

Com base em todas estas argumentações, Symmansen *al.*<sup>21</sup> propuseram um índice prognóstico a partir da medição da quantidade de doença residual após o tratamento com quimioterapia neoadjuvante derivado das dimensões do tumor, celularidade do tumor e situação dos linfonodos axilares. Puderam concluir que a quantidade de doença residual determinada a partir da análise dos materiais de arquivo de anatomia patológica representava a distribuição da doença residual, prevendo maneira significativa o tempo de sobrevida livre da neoplasia, podendo ser usado para definir categorias desde resposta patológica quase completa até resistência a quimioterapia. Embora este método possa complementar os já existentes de definição da resposta anátomo-patológica, os autores acreditam que haja necessidade de sua validação independente antes de seu uso disseminado. Daí a proposta de pesquisa desta dissertação.

## 1.1 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi analisar a aplicabilidade do índice de resposta ao tratamento com quimioterapia neoadjuvante proposto por Symmansen *al.*<sup>21</sup>.

## **2 Revisão da literatura**

## 2.1 A EVOLUÇÃO DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE PARA O CÂNCER DA MAMA

A busca pela diminuição do impacto sobre o tratamento local nas pacientes com câncer da mama tem sido uma constante entre os pesquisadores. Graças ao melhor conhecimento da biologia da doença e a sistematização dos estudos foi possível estabelecer tratamentos locais menos radicais (mastectomia radical modificada e quadrantectomia com linfadenectomia axilar associada à radioterapia) sem que a sobrevivência das pacientes fosse comprometida.

A sobrevivência das pacientes por sua vez, é diretamente dependente da existência de micrometástases no momento do diagnóstico, ainda que em fases aparentemente iniciais. Há, também, ampla demonstração de que vários fatores prognósticos influenciam diretamente o resultado final do tratamento quanto à sobrevida e ao tempo livre da neoplasia, entre eles o tamanho inicial do tumor, o *status* dos linfonodos axilares, o grau de diferenciação histológica e as características moleculares, entre outros.

Desde 1972, graças aos trabalhos de pesquisadores como Bonadonna, já se demonstrou o efeito da quimioterapia adjuvante na melhora da sobrevida das pacientes com câncer da mama<sup>2</sup>.

O efeito positivo da quimioterapia adjuvante levantou a possibilidade de sua realização em caráter primário, o que se convencionou chamar quimioterapia neoadjuvante. Como as respostas se mostraram promissoras, estudos passaram a ser necessários para avaliar o impacto desta nova proposta na sobrevida das pacientes e no intervalo livre da neoplasia. Novas dúvidas surgiram também quanto a como entender as remissões completas e parciais do tumor, bem como interpretar a falta de resposta ao tratamento.

Em 1989, por exemplo, Jacquillat *et al.*<sup>23</sup> publicaram um interessante estudo utilizando vinblastina, thiotepa, metotrexate e 5-fluorouracil, associadas ou não a adriamicina como tratamento neoadjuvante, seguida de radioterapia exclusiva como tratamento local para o câncer da mama nos estágios I a IIIB. Os autores conseguiram a redução do volume tumoral em mais de 75% do tumor em 41% das pacientes e resposta clínica completa em 30% delas. Estes autores criaram um índice de prognóstico representado pela fórmula  $S=0,6131T+1.3393SBR-0,3883TR+0,4813N$ , onde T representa o tamanho do tumor, SBR o grau de Scarff, Bloom e Richardson, TR a regressão tumoral e N os nódulos axilares. O índice teve correlação com o tempo livre da neoplasia mas para tumores avançados não alcançou valor estatístico, fato atribuído pelo autor ao pequeno tamanho da amostra.

Schollet *et al.*<sup>24</sup> publicaram, em 1995, no *European Journal of Oncology* um dos primeiros estudos de quimioterapia neoadjuvante visando identificar subgrupos de pacientes relacionando a resposta à quimioterapia e ao potencial risco de recorrência. Contudo o número de ciclos usados naquela ocasião foi menor que os atuais esquemas de tratamento. Portanto, o trabalho tem mais valor histórico que prático.

Merajver *et al.*<sup>25</sup>, por sua vez, introduziram um conceito interessante na abordagem do câncer da mama localmente avançado. Utilizaram nove ciclos de quimioterapia neoadjuvantes usando drogas com ação em diferentes fases do ciclo celular, inclusive utilizando estrogênios conjugados e tamoxifen para colocar mais células tumorais em uma fase do ciclo mais propícia à ação da quimioterapia e do tamoxifen. Os casos identificados como resposta completa eram submetidos à biópsia por agulha e em caso de comprovação efetiva da ausência de doença residual a paciente era encaminhada para tratamento radioterápico exclusivo. A presença de doença residual por sua vez levava à indicação de mastectomia radical modificada seguida de radioterapia. Outro conceito estudado foi a consolidação do tratamento com oito ciclos adicionais de quimioterapia adjuvante.

Como nos anos oitenta poucas publicações consideravam o uso de quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer da mama operáveis, o *National Surgical Breast and Bowel Project* (NSABP) propôs um estudo prospectivo

e randomizado denominado B-18<sup>26</sup> visando comparar quatro ciclos de adriamicina e ciclofosfamida (AC) pré-operatórios como a mesma abordagem pós-operatória. Os objetivos estabelecidos foram: determinar os resultados quanto ao tempo livre da neoplasia e da sobrevida global; se a regressão tumoral obtida com o tratamento pré-operatório tanto no tumor primário quanto nos linfonodos se correlacionaria com o intervalo livre da neoplasia e com a sobrevida global; se a regressão do tumor primário permitiria maior número de tratamentos conservadores e diminuiria a recorrência ipsilateral; e se o tratamento pré-operatório aumentaria o número de pacientes com linfonodos negativos na axila.

Os resultados mostraram a redução do tumor em mais de 50% (considerada como resposta clínica) em 80% das pacientes e apenas 3% na taxa de progressão da doença no período de tratamento. Das pacientes que apresentaram resposta clínica completa (desaparecimento clínico do tumor), 26% apresentaram resposta patológica completa e 11% apresentavam apenas carcinoma *in situ* na peça operatória. Estes achados totalizaram 9% de resposta patológica completa e 4% de carcinoma *in situ* no total das pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante. No que diz respeito à resposta linfonodal, 43% das pacientes no grupo de quimioterapia pós-operatória tinha linfonodos negativos, contra 59% das pacientes no grupo da quimioterapia neoadjuvante ( $p < 0,001$ ). Além disso, o grupo da quimioterapia neoadjuvante apresentou menor número de casos com quatro ou mais linfonodos positivos. O número de casos com um a três linfonodos positivos foi semelhante nos dois grupos. A frequência de procedimentos cirúrgicos conservadoras da mama foi maior no grupo da quimioterapia neoadjuvante ( $p = 0,002$ ), particularmente no grupo com tumores iniciais maiores de cinco centímetros (8% no grupo de quimioterapia pós-operatória contra 22% no grupo de quimioterapia pré-operatória). Como o recrutamento para o estudo ocorreu entre 1988 e 1993, até a data da publicação em 1997 o estudo não pode estabelecer se o tempo livre da neoplasia e a sobrevida global eram, pelo menos, semelhantes entre os dois grupos.

As respostas a estes questionamentos do NSABP B-18 foram atualizadas e publicadas em 2001 no *Journal of the National Cancer Institute Monographs*<sup>28</sup>. Sessenta por cento das pacientes tinham tumores entre 2,1 e 5 cm e

mais de 70 % tinham linfonodos negativos. Após nove anos de seguimento não foi detectada diferença significativa quanto à sobrevida global (em torno de 70%). O mesmo aconteceu quando se avaliou o tempo livre da neoplasia e a recorrência na mama ipsilateral. No que diz respeito ao prognóstico entre as pacientes com resposta anátomo-patológica completa houve uma vantagem com significado estatístico a favor das primeiras, tanto quando ao tempo livre da neoplasia como quanto à sobrevida global. Esta diferença persistiu mesmo quando ajustada em relação ao tamanho inicial do tumor, idade e *status*linfonodal prévios à quimioterapia. É importante ressaltar que quando se compara a resposta clínica completa com a resposta patológica completa há uma nítida vantagem para este último grupo, mostrando a importância do nível de ação da quimioterapia sobre a célula tumoral.

Ficou claro nesta pesquisa que o *status*linfonodalse mostrou ser um poderoso preditor da evolução das pacientes tanto no grupo de quimioterapia adjuvante como neoadjuvante. Não foi surpresa ainda que a resposta dos linfonodos ao tratamento pré-operatório se correlacionou com a resposta do tumor primário. Contudo, é importante salientar que o estudo demonstra que a informação da resposta do tumor primário é um fator de prognóstico independente do *status*linfonodal e que este último também se demonstrou de extremo valor prognóstico, mesmo quando se considerou a resposta do tumor primário.

Gianni Bonadonna, pioneiro na demonstração da eficácia da quimioterapia adjuvante, conduziu dois estudos prospectivos não randomizados seqüenciais entre 1988 e 1995 para a avaliação de diversos esquemas de quimioterapia neoadjuvante<sup>28</sup>. No primeiro, entre 1988 e 1990, cinco diferentes esquemas foram testados com diversas associações de ciclofosfamida, methotrexate, 5-fluorouracil, antracíclicos, mitoxantrone e doxorubicina isolada. Não houve diferenças entre os riscos e os benefícios dos diversos esquemas, sendo que o uso de doxorubicina isolada seguida de ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil (CMF) teve melhor desempenho nas pacientes de alto risco. Com base nestes resultados o segundo estudo, realizado entre 1990 e 1995, utilizou três ciclos pré-operatórios com antracíclicos (doxorubicina ou epirubicina) e randomizou as pacientes no pós-operatório para três ou seis ciclos adicionais de CMF. Os

resultados consolidados dos dois estudos mostrara baixa taxa de resposta anátomo-patológica completa (3%), embora 13% das pacientes apresentassem apenas focos microscópicos de doença na peça cirúrgica. Fato digno de nota segundo os autores é que entre as pacientes com tumores com mais de cinco centímetros, 62% delas puderam ser submetidas procedimento cirúrgico conservador, dentro dos rígidos critérios adotados pelo Instituto de Tumores de Milão.

As taxas de tempo livre da neoplasia e sobrevida global (54% e 69% respectivamente) foram consideradas pelos autores semelhantes às obtidas com a quimioterapia adjuvante em estudos do próprio Instituto (45% e 59% respectivamente em 8 anos de seguimento). Também neste estudo o tamanho do tumor e a presença de linfonodos foram fatores prognósticos significativos e independentes. A resposta anátomo-patológica completa correlacionou-se com maior intervalo livre de doença (86% para os 8 anos de seguimento), sendo o status linfonodal o mais importante ( $p < 0,001$ ), seguido pelo grau de remissão tumoral ( $p = 0,034$ ).

## 2.2 RESPOSTA ANÁTOMO-PATOLÓGICA E SEU VALOR PROGNÓSTICO

Em teoria, a obtenção de resposta anátomo-patológica completa demonstra a sensibilidade ao esquema quimioterápico empregado também nas células metastáticas, portanto as pacientes que apresentando este tipo de resposta tanto no tumor primário como nos linfonodos axilares estariam propensas a ter maior intervalo livre da neoplasia e maior índice de sobrevida global. Com o objetivo de identificar quais as características tumorais mais ligadas à resposta anátomo-patológica completa, Kuerer et al.<sup>29</sup>, publicaram os resultados de dois estudos prospectivos realizados entre 1989 e 1996 e utilizando esquemas com 5-fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida (FAC). Este estudo introduziu também o conceito de quantificar o volume de doença residual, utilizando um centímetro cúbico de doença como ponto de corte e, baseado no volume, diferentes esquemas de quimioterapia eram utilizados no pós-operatório. Doze por cento das pacientes tiveram resposta anátomo-patológica completa (a presença de carcinoma *in situ* apenas foi também considerada como resposta

anátomo-patológica completa). O grupo com resposta anátomo-patológica completa apresentava um número significativo de tumores com receptor de estrogênio negativo ( $p < 0,01$ ), tumores menos diferenciados do ponto de vista histológico (87% versus 56%,  $p < 0,01$ ), tumores primários menores (T0 a T2,  $p < 0,01$ ). A sobrevivência global e o intervalo livre de doença foram significativamente maiores no grupo com resposta anátomo-patológica completa ( $p < 0,01$ ).

A introdução da quimioterapia neoadjuvante trouxe outras questões, como por exemplo o uso pós-operatório da radioterapia, uma vez que modifica o volume da doença e alguns parâmetros de indicação como é o caso do número de linfonodos axilares comprometidos. Buchholz *et al.*<sup>30</sup> analisaram este aspecto estudando um subgrupo de pacientes tratadas em estudos de quimioterapia e que foram submetidas à mastectomia mas não à radioterapia. Puderam constatar que o risco de recorrência loco-regional, baseados em critérios anátomo-patológicos, é diferente entre pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, sendo significativamente maior nas primeiras. Isto implica em dizer que a resposta da doença à quimioterapia primária não modifica o risco de recorrência loco-regional, sendo este risco dependente tanto da extensão original da doença como da doença residual após o tratamento quimioterápico.

O mesmo grupo publicou, em 2004, outro estudo na mesma linha de pesquisa para identificar os fatores clínicos e anátomo-patológicos que pudessem prever a recidiva loco-regional após o tratamento com quimioterapia neoadjuvante, mastectomia e radioterapia<sup>31</sup>. Foram estudadas 542 pacientes entre os estágios II e IV (apenas por comprometimento da fossa supraclavicular ipsilateral) sendo que 73% delas estavam classificadas no estágio III. Os fatores clínicos que influenciaram significativamente o índice de recidiva loco-regional foram o estágio clínico inicial, o tamanho inicial do tumor primário, a presença de linfonodos supraclaviculares ipsilaterais comprometidos, a resposta à quimioterapia e o tamanho do tumor após a quimioterapia (todos com  $p \leq 0,04$ ). Do ponto de vista anátomo-patológico os fatores que influenciaram a recidiva foram: o número de linfonodos positivos; a dissecação de menos de dez linfonodos; a presença de doença multicêntrica ou multifocal; a invasão do espaço linfovascular; a extensão extra capsular; o envolvimento da pele ou do mamilo; e os

receptores de estrogênio serem negativos (todos com  $p \leq 0,05$ ). Em análise multivariada destacaram-se como fatores independentes para aumento do índice de recidiva local: o envolvimento da pele ou mamilo; a presença de doença na fossa supraclavicular; a extensão extracapsular da doença; o não uso de tamoxifen; e os receptores de estrogênio serem negativos. Puderam os autores comprovar que o número de fatores independentes presentes influenciou diretamente o índice de recidiva local em dez anos de seguimento, sendo 4% para até um fator presente, 8% para a presença de dois fatores e 28% para três ou mais fatores presentes ( $p < 0,0001$ ).

Outra questão que, sem dúvidas, é ponto de discussão, estudo e constante evolução é exatamente qual o melhor esquema quimioterápico a ser usado. Durante muito tempo se utilizaram os esquemas chamados CMF, FAC, AC e 5-fluorouracil, epirubicina e ciclofosfamida (FEC). A introdução de uma nova classe de drogas denominadas taxanes (paclitaxel e docetaxel) criou uma nova perspectiva no tratamento do câncer da mama e da mesma maneira influenciou a abordagem neoadjuvante.

Um importante estudo, neste contexto, foi realizado pelo NSABP, denominado protocolo B 27<sup>32</sup>. Dadas as respostas obtidas com taxanes no tratamento da doença metastática os autores propuseram um estudo prospectivo e randomizado para avaliar se a adição neoadjuvante de docetaxel por quatro ciclos após o uso de quatro ciclos de AC acrescentariam melhores resultados em termos de resposta clínica e anátomo-patológica. Foram randomizadas 2411 pacientes com câncer da mama com doença dos estágios I, II e III, divididas em 3 grupos de pesquisa. No grupo I utilizou-se o esquema AC pré-operatório, no segundo grupo (grupo II) esquema AC seguido de docetaxel e no grupo III o esquema AC pré-operatório e docetaxel pós-operatório. O grupo II mostrou superioridade no índice de resposta clínica completa (63,6% versus 40,1%,  $p < 0,001$ ), no índice de resposta global (90,7% versus 85,5%,  $p < 0,001$ ) e no índice de resposta anátomo-patológica completa (26,1% versus 13,7%,  $p < 0,001$ ). Com este tipo de resposta não tardou para que os taxanes fossem incorporados à abordagem neoadjuvante, no tratamento do câncer da mama, mesmo considerando que esta melhora da resposta ocorreu à custa de um aumento na toxicidade do esquema.

A introdução dos taxanes permitiu avaliar os esquemas de aplicação. Por exemplo, Mazouni et al.<sup>33</sup> realizaram uma metanálise de sete estudos consecutivos usando taxanes e observaram que em pacientes com receptores de estrogênio positivo havia vantagem na utilização de um esquema de aplicação semanal de paclitaxel.

Outra estratégia terapêutica muito importante foi a introdução do anticorpo monoclonal trastuzumab, no cenário neoadjuvante. Buzdar et al.<sup>34</sup> realizaram estudo prospectivo e randomizado, programado para 164 pacientes que hiper-expressavam o receptor para o fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), para receber quimioterapia neoadjuvante com quatro ciclos de paclitaxel, seguido de quatro ciclos de FEC, associado ou não ao trastuzumabsemanal por 24 semanas. Quarenta e duas pacientes foram randomizadas e quando 34 delas completaram o tratamento o comitê de monitorização da pesquisa suspendeu o estudo em função da importante taxa de respostaanátomo-patológica completa a favor do grupo em uso da droga experimental (65,2% versus 26%,  $p=0,016$ ).

O grande interesse em se determinar o volume residual tumoral é o de selecionar as pacientes que eventualmente possam se beneficiar de algum tratamento complementar, mas se existe ou não vantagem na continuidade da quimioterapia nas pacientes que respondem parcialmente é ainda uma pergunta sem resposta. Thomas et al.<sup>35</sup> propuseram o uso de esquemas de quimioterapia sem resistência cruzada quando a resposta ao tratamento neoadjuvante não era completa<sup>35</sup>. Em um estudo prospectivo e randomizado, em 200 pacientes nos estágios II, III e IV (por comprometimento de linfonodos da fossa supraclavicularipsilateral) o grupo utilizou o esquema VACP (vincristina, adriamicina, ciclofosfamida e prednisona) por três ciclos em caráter neoadjuvante, seguido do mesmo esquema por no pós-operatório quando a doença residual era menor ou igual a um centímetro cúbico e VbMF por cinco ciclos quando a doença residual era maior de um centímetro cúbico. Infelizmente este estudo não conseguiu demonstrar melhora do tempo de sobrevida livre da neoplasia e do tempo de sobrevida global, fato atribuído pelo autor ao tamanho da amostra.

Entre os fatores pesquisados que possam prever a resposta ao tratamento com quimioterapia está a hiper-expressão do HER2. Este marcador molecular tem sido responsabilizado como indicador de resposta a determinadas drogas

quimioterápicas como a classe das antraciclinas. Zhang *et al.*<sup>36</sup> estudaram a influência da hiper-expressão deste marcador em 97 pacientes com câncer da mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante e não conseguiram demonstrar diferença nas respostas entre as pacientes que hiper-expressavam o HER2 e as que tinham a dosagem normal.

Chang *et al.*<sup>37</sup> utilizaram uma sonda genética (hgU95-Av2 GeneChip®) em 24 pacientes portadora de câncer da mama que seriam submetidas à quimioterapia neoadjuvante com esquema contendo docetaxel, em busca de um perfil molecular com objetivo de avaliar a possibilidade de previsão de resposta a essa droga. O desenvolvimento de testes viáveis, dos pontos de vista tecnológico e econômico, poderão evitar o uso do docetaxel em pacientes cuja possibilidade de resposta seja menor.

Um grande desafio enfrentado pelos médicos é identificar o subgrupo de pacientes que poderia se beneficiar de esquemas prolongados, frequentemente mais tóxicos e de maior custo. Qualquer forma de melhorar a seleção das pacientes que possam ter um benefício, maior do que a média, com o uso de um determinado esquema de quimioterapia vale a pena. Ayer *et al.*<sup>38</sup> conseguiram identificar, através de uma sonda genética contendo 30721 seqüências de genes humanos, um subgrupo de casos de câncer da mama suscetíveis à resposta clínica completa com uso de esquema contendo paclitaxel, 5-fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida.

Gianni *et al.*<sup>39</sup> obtiveram resultados semelhantes utilizando uma plataforma com 21 genes. Além da mesma correlação quanto à resposta clínica, este trabalho foi capaz de validar o uso de material biológico de arquivo conservado em parafina e previamente tratado com formalina, em contraste com a maioria dos estudos da época que necessitavam de tecido tumoral fresco.

Modi, Hunt e Hudis<sup>40</sup> fizeram uma revisão de várias publicações, avaliando todos os progressos da quimioterapia neoadjuvante e concluíram ser uma estratégia com grande potencial para melhorar o tratamento cirúrgico do câncer da mama, assim como defenderam tratar-se de uma importante ferramenta de pesquisa para avaliação de novos tratamentos em subgrupos selecionados de pacientes, como por exemplo casos com expressão de HER-2 ou casos com determinada assinatura genética. A quimioterapia neoadjuvante, segundo estes

autores, proporcionaria uma oportunidade única para estudar o impacto do tratamento sistêmico na biologia tumoral e avaliar os efeitos de novas drogas de ação antineoplásicas. Concluíram que até o momento não existem dados que suportem modificações nos atuais esquemas de tratamento quimioterápico, baseados na quantidade de doença residual.

## **3 Método**

### 3.1 PROPOSTA DO TRABALHO

O trabalho consistiu no levantamento dos casos de câncer da mama tratados no Hospital Erasto Gaertner entre janeiro de 1999 e dezembro de 2005 com seguimento mínimo de cinco anos. O tempo livre de neoplasia foi calculado considerando o intervalo entre a data do procedimento cirúrgico e o aparecimento da primeira recidiva local ou à distância. O tempo de sobrevida global foi calculado considerando o intervalo entre a data do tratamento cirúrgico e a data do óbito ou da última revisão.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisado Hospital Erasto Gaertner em 23 de setembro de 2008.

### 3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas no estudo:

Pacientes portadoras de câncer da mama estágios II e III, tratadas no Hospital Erasto Gaertner, no período compreendido entre 1999 e 2005, submetidas previamente a quimioterapia.

Terem recebido, no mínimo três ciclos de quimioterapia neoadjuvante com esquemas contendo associações de adriamicina, epirrubicina, ciclofosfamida, 5-flurouracil, paclitaxel, docetaxel,

Disporem do material de anatomia patológica em arquivo para a análise.

Terem um mínimo de cinco anos de seguimento para a avaliação da sobrevida e do tempo livre da neoplasia.

### 3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Terem sido submetida a esquema de quimioterapia fora dos padrões usuais para o período do estudo.

### 3.4 REVISÃO ANÁTOMO-PATOLÓGICA

A extensão da doença residual foi feita no espécime cirúrgico determinando-se os dois maiores diâmetrosperpendiculares do leito tumoral ( $d1$  e  $d2$ ), a proporção de carcinoma invasor no leito tumoral ( $finv$ ), o número de linfonodos axilares contendo doença metastática (LN) e o diâmetro da maior metástase linfonodal ( $dmet$ ).

Os diâmetros bidimensionais, em centímetros, do leito tumoral foram obtidos a partir da revisão das lâminas e blocos do arquivo. Quando o tamanho do tumor não permitiu sua inclusão completa, os diâmetros considerados foram os obtidos durante o exame macroscópico da peça.

As medidas dos dois maiores diâmetros obtidos pela avaliação descrita foram multiplicadas entre si e submetidas à extração da raiz quadrada para a obtenção do valor do diâmetro para utilização na fórmula de cálculo da doença residual. Em casos de tumores múltiplos foi medido o maior deles.

A percentagem total de carcinoma (%CA) foi estabelecida dividindo-se o produto dos maiores diâmetros, medidos pela microscopia, pelo mesmo produto, medido na macroscopia da peça cirúrgica e arredondados a cada 5% (figura 1). Nos casos de tumores grandes que ultrapassassem os limites da lâmina foi considerado o percentual de 100%.O percentual de carcinoma in situ (%CIS) foi estabelecido a partir da análise microscópica do leito tumoral estimando-se a percentagem do componente *in situ* em relação ao total de células tumorais remanescentes. Este percentual foi utilizado para correção da fração de carcinoma invasor ( $finv$ ) no leito tumoral, calculadapela expressão:

$$finv = [1-(\%CIS/100)]X (\%CA/100)$$



Figura 1- Representação esquemática para análise da celularidade. A área branca representa o tumor medido no exame macroscópico. A área amarela representa o tamanho do tumor vista no exame microscópico.

O estágio clínico foi determinado baseado no sistema TNM da Organização Mundial da Saúde para câncer da mama<sup>41</sup>.

O cálculo do índice foi realizado conforme a fórmula desenvolvida por Symmans *et al.*<sup>21</sup>:

$$RCB = 1,4(\text{finvdprim})^{0,17} + [4(1-0,75^{LN})\text{dmet}]^{0,17}$$

O produto *finvdprim* representa a participação do tumor primário como fator prognóstico no índice.

O produto  $[4(1-0,75^{LN})\text{dmet}]$  representa a participação da doença metastática axilar como fator prognóstico do índice. Como apenas a maior metástase axilar foi medida, os autores do índice assumiram que as metástases adicionais tinham 75% do diâmetro do maior linfonodo metastático.

As pacientes com neoplasia residual após quimioterapia neoadjuvante foram divididas em 3 grupos. Symmans *et al.*<sup>21</sup> propuseram dois pontos de corte, 87º percentil (2,63) para a transição entre os grupos RCB III e RCB II e 40º percentil (1,51) para a transição entre os grupos RCB II e RCB I.

### 3.5ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando-se Teste de LogRank, Teste de Qui-Quadrado e curvas de Kaplan-Meyer para avaliar adiferença de sobrevida entre os grupos de pacientes. Os grupos de pacientes foram subdivididos em quartis com base nos valores propostos por Symanns et al.<sup>21</sup>. O mesmo foi feito considerando o grupo de pacientes em geral, conforme a expressão ou não de receptores de estrogênio e conforme o uso ou não de hormonioterapia adjuvante.

Foi adotado o nível de significância de 5%.

## **4 Resultados**

Entre as variáveis analisadas destaca-se a média da idade de  $50,91 \pm 10,03$  anos, a sobrevida livre da neoplasia (SLN) com duração média de  $57,42 \pm 29,18$  meses e sobrevida global com média de  $63,67 \pm 27,19$  meses (tabela 1).

Tabela 1- Estatística descritiva – Variáveis contínuas

Variável	N	Mínimo	Máximo	Média	Desv.Pad.
Idade	99	28,0	74,0	50,91	10,03
SLN (meses)	99	3,4	122,6	57,42	29,18
SG (meses)	99	5,1	122,6	63,67	27,19
d <sub>1</sub> (cm)	99	0,0	17,0	2,3	2,93
d <sub>2</sub> (cm)	99	0,0	16,0	1,7	2,18
%CA	99	0,0	100,0	42,3	36,06
%CIS	99	0,0	100,0	14,1	22,71
d <sub>prim</sub> (cm)	99	0,0	16,5	1,9	2,46
f <sub>inv</sub>	99	0,0	1,0	0,35	0,32
LN	99	4	38	14,81	5,82
RCB	99	0,0	3,4	1,8	0,89
d <sub>met</sub> (cm)	99	0,0	2,5	0,5	0,58

SLN-sobrevida livre de neoplasia, SG-sobrevida global, d<sub>1</sub>,d<sub>2</sub>-medida dos diâmetros do tumor residual, %CA-percentagem total de carcinoma no leito tumoral, %CIS-percentagem de carcinoma in situ, d<sub>prim</sub>-raiz quadrada de d<sub>1</sub>d<sub>2</sub>, f<sub>inv</sub>-proporção de carcinoma invasor, LN número de linfonodos comprometidos, RCB= índice de doença residual, d<sub>met</sub>-diâmetro da maior metástase linfonodal.

Pode-se verificar a distribuição dos estágios clínicos submetidos ao estudo. Como se pode ver, pela própria característica do estudo, os estágios mostram tumores localmente avançados, encontrando-se a maioria, no estágio III (tabela 2).

Tabela 2- Estágio clínico

Estágio Clínico	Frequência	%
II	19	19,2
IIIa	27	27,3
IIIb	53	53,5
Total	99	100

A tabela 3 mostra os esquemas de quimioterapia adotados para o tratamento neoadjuvante, ressaltando-se que todas as pacientes do estudo receberam pelo menos três ciclos de quimioterapia pré-operatória e isto aconteceu em 59,6% (tabela 4).

Tabela 3- Esquemas de quimioterapia

Esquemas	Frequência	%
FAC	63	63,6
CMF	2	2,0
FAC+TAXOL	14	14,1
AC x 4	2	2,0
AC+taxotere	2	2,0
Taxol	1	1,0
CMF+taxol	2	2,0
ACT	13	13,1
Total	99	100

F-5 fluorouracil, A-adriamicina, C-ciclofosfamida, T-taxol

Tabela 4- Número de ciclos de quimioterapia

NÚMERO DE CICLOS	Frequência	%
3	59	59,6
4	8	8,1
5	1	1,0
6	6	6,1
7	7	7,1
8	18	18,2
Total	99	100,0

A mastectomia radical modificada foi o tratamento cirúrgico realizado 76,8% das pacientes. Contudo, é importante ressaltar que as 23 pacientes submetidas àquadrantectomia com linfadenectomia axilar eram inicialmente candidatas a mastectomia, portanto, em 23,2% foi possível a realização de um procedimento menos mutilante (tabela 5).

Tabela 5- Tipos de operações

Operação	Frequência	%
Mastectomia	76	76,8
Quadrantectomia	23	23,2
Total	99	100,0

O tamanho médio dos tumores medidos pelo exame clínico antes da quimioterapia era de 6,89 centímetros. Após a quimioterapia 9,1% das pacientes apresentaram resposta anátomo-patológica completa. Nas que apresentavam doença residual, a média dos diâmetros encontrada foi de 2,32 centímetros.

As características anátomo-patológicas estudadas foram o *status* linfonodal axilar, o tipo histológico e o *status* dos receptores de estrogênio.

As dosagens da expressão dos receptores de progesterona e HER2, disponíveis em 8 e 7 casos respectivamente, não foram passíveis de análise.

Após a conclusão da quimioterapia, 76,8% das pacientes estudadas ainda apresentavam linfonodos positivos (tabela 6). Ressalte-se que em média foram dissecados 14,78 linfonodos por axila.

Tabela 6- *Status* linfonodal

Linfonodos axilares	Frequência	%
Negativos	23	23,2
Positivos	76	76,8
Total	99	100,0

Predominou o tipo histológico carcinoma ductal infiltrante, correspondendo a 85,9% dos casos estudados, seguido pelo carcinoma lobular infiltrante com 6,1% (tabela 7).

Tabela 7- Tipo histológico

Tipo histológico	Frequência	%
Carcinoma ductal	85	85,9
Lobular	6	6,1
Outros carcinomas	8	8,0
Total	99	100,0

Os receptores de estrogênio estavam disponíveis para análise em 94 casos. Destes, 67,7% apresentaram a expressão do receptor (tabela 8).

Tabela 8- Receptores de estrogênio

Receptor de estrogênio	Frequência	%
Negativo	27	27,3
Positivo	67	67,7
Desconhecido	5	5,0
Total	99	100,0

Trinta e seis pacientes apresentaram recorrência, seja local, seja metastática no período estudado. O local mais comum de recorrência foram os ossos (7,1% das pacientes), seguidos de recorrência local e pulmonar (6,1% das pacientes para ambos os locais). Em 10,1% das pacientes a recorrência aconteceu em múltiplos órgãos (tabela 9).

Tabela 9- Local da primeira recorrência

Local da recorrência	Frequência	%
Loco regional	6	6,1
Ossos	7	7,1
Fígado	5	5,1
Pulmão	6	6,1
SNC	1	1,0
Múltipla	10	10,1
Outros	1	1,0
Total	36	36,5

Pode-se visualizar a distribuição conforme o índice de tumor residual calculado pela fórmula. Oito pacientes apresentaram resposta anátomo-

patológica completa e índice zero, 32 pacientes incluídas no grupo I, 45 pacientes no grupo II e 14 pacientes no grupo III (tabela 10).

Tabela 10- Índice de tumor residual por grupo

Grupo RCB	Frequência	%
0	8	8,1
I	32	32,3
II	45	45,5
III	14	14,1
Total	99	100,0

Conforme se pode observar, os receptores de estrogênio negativos responderam por 22 casos passíveis de análise para o índice RCB enquanto os receptores positivos responderam por 66 dos casos (tabela 11).

Tabela 11- Receptor de estrogênio X RCB

Receptor de estrogênio	Grupo RCB	Frequência	%
Negativo	I	12	54,54
	II	6	27,27
	III	4	18,18
	Total	22	100,0
Positivo	I	19	28,78
	II	37	56,06
	III	10	15,15
	Total	66	100,0

Na figura 2 demonstramos a sobrevida global em 12 e 60 meses. Conforme se pode notar, a sobrevida em 12 meses foi de 95,9% e em 60 meses foi de 81,7%.

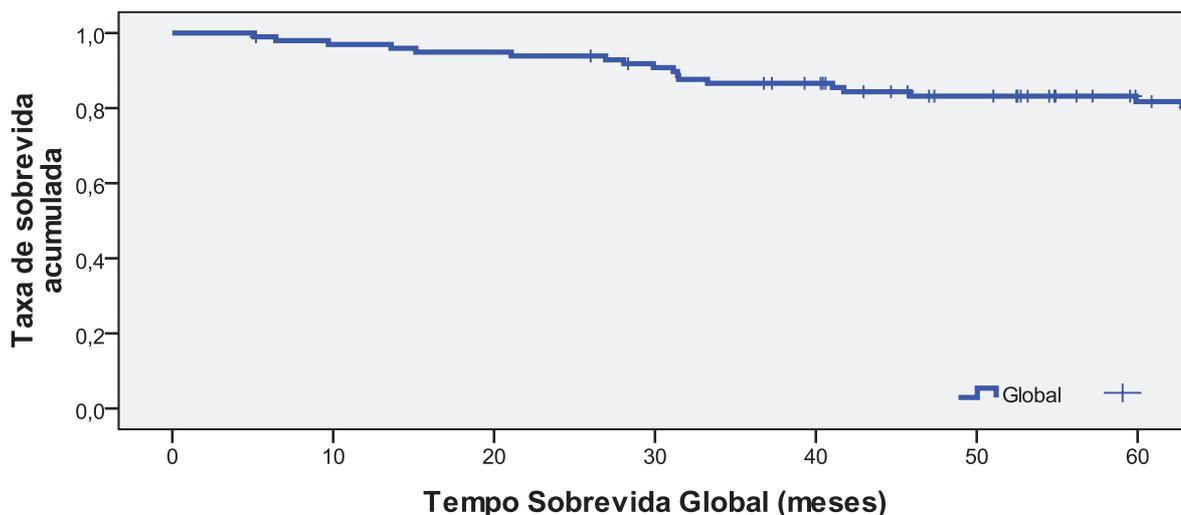


Figura 2- Sobrevida global

Os receptores de estrogênio foram avaliados em 94 casos, sendo 27 negativos e 67 casos positivos. Entre os casos negativos a sobrevivência em 12 meses foi de 88,6% e em 60 meses 75,1%. Já entre os 67 casos de receptores positivos a sobrevivência em 12 meses foi de 98,5% e de 81,5% em 60 meses. Contudo, conforme se pode observar na figura 3, não houve diferença significativa entre as sobrevivências globais de acordo com a situação dos receptores de estrogênio (tabela 12).

Tabela 12 - Sobrevida global baseada no *status* dos receptores de estrogênio

Receptor de estrogênio	Frequência	Óbitos	Sobrevida	
			12 meses	60 meses
Negativo	27	7	88,6	75,1
Positivo	67	16	98,5	81,5
Total	94	23		

Teste de LogRank Valor-p=0,66.

Oito casos tiveram resposta clínica completa e 91 casos permitiram o cálculo do índice de resposta parcial (RCB), subdivididos em 3 grupos. No grupo I (26 casos) a taxa de sobrevivência em 60 meses foi de 92,1%, no grupo II (53 casos) de 80,5% e no grupo III (12 casos) de 58,3%.

Constatou-se diferença significativa na taxa de sobrevida quando se compararam os 3 grupos separadamente (tabela 13).

Tabela 13 - Sobrevida global de acordo com o grupo de RCB

Grupo RCB	Frequência	Óbitos	% Sobrevida	
			12 meses	60 meses
I	32	3	96,9	90,6
II	45	14	97,8	76,9
III	14	6	85,7	64,3
Total	91	23		

Teste de LogRank Valor-p=0,04.

Outro dado interessante surgiu quando se comparou a taxa de recorrência entre os três grupos. Houve diferença significativa entre os grupos (tabela 14). O mesmo ocorreu na análise do tempo de sobrevida livre da neoplasia (tabela15).

Tabela 14- Taxa de recorrência de acordo com o índice de RCB

Grupo RCB	Recorrência		Total	%
	Não	Sim		
I	26	6	32	18,8
II	25	20	45	44,4
III	5	9	14	64,3
Total	56	35	91	

**Teste Aplicado: Qui-Quadrado (Teste de Proporções) p = 0,0007**

Tabela 15 - Análise da sobrevida livre da neoplasia de acordo com o índice de RCB

Grupo RCB	Frequência	Óbitos	% Sobrevida	
			12 meses	60 meses
I	32	3	96,9	90,4
II	45	14	97,8	70,5
III	14	6	78,6	57,1
Total	91	23		

Teste de LogRank Valor-p=0,026.

A análise da sobrevida levando em conta os grupos do RCB e o *status* dos receptores de estrogênio não foi conclusiva pelo pequeno número de casos em cada grupo, produzindo elevado erro padrão.

## **5 Discussão**

O objetivo deste trabalho foi analisar a aplicabilidade, no contexto de um hospital brasileiro, da utilização de um índice de resposta ao tratamento com quimioterapia neoadjuvante proposto por Symmans *et al.*<sup>21</sup>. Embora o número de elementos tomados em consideração seja grande, tais elementos são de fácil acesso no material de anatomia patológica disponível e, certamente, sua utilização rotineira pode ser feita com relativa facilidade, fato que possibilita a disseminação do método como fator de avaliação prognóstica para o câncer da mama, bem como poderá determinar no futuro a modificação terapêutica pós-operatória com a individualização do tratamento com base no índice.

Os resultados obtidos no material do Hospital Erasto Gaertner puderam confirmar as conclusões do trabalho de Symmans<sup>21</sup>. Ressalte-se que para Nahlehet *et al.*<sup>42</sup>, em um trabalho usando o conceito de Symmans, nem a quantidade de tumor residual (RCB) nem a resposta anátomo-patológica completa se traduziram em aumento de sobrevida global, contudo este estudo teve um pequeno número de casos, o que para o próprio autor pode ter sido responsável pela resposta diferente.

Um dos pontos que diferenciou os dois levantamentos foi o esquema de quimioterapia pré-operatório utilizado, já que a grande maioria dos casos do Hospital Erasto Gaertner (63,6%) utilizou três ciclos de 5-fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida. Por outro lado no trabalho de Symmans predominou o uso de quatro ciclos de adriamicina e ciclofosfamida seguidos de quatro ciclos de taxanes. Contudo, é importante destacar o fato de que 94 das 99 pacientes receberam tratamento contendo adriamicina e ciclofosfamida.

A taxa de resposta completa foi de 8,1%, dentro da média de respostas relatadas na literatura mundial, comparável àquela obtida pelo protocolo B-18 do NSABP, no qual esta taxa foi de 9% utilizando quatro ciclos de adriamicina e

ciclofosfamida como tratamento neoadjuvante<sup>26</sup>. Kuereret *al.*<sup>17</sup> publicaram resultados mostrando 12% de resposta anátomo-patológica completa, em dois estudos prospectivos e randomizados, realizados entre 1989 e 1996 utilizando esquema com 5-fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida. Contudo, neste estudo os casos apenas com carcinoma *in situ* foram também incluídos no grupo de resposta anátomo-patológica completa. Estes resultados são bem melhores que os primeiros resultados obtidos por Bonadonna, em seus dois primeiros estudos realizados com várias drogas diferentes, em caráter neoadjuvante, entre 1988 e 1995, ocasião em que obteve apenas 3% de resposta anátomo-patológica completa<sup>28</sup>.

A taxa de conservação da mama foi de 23,2%. Também esta taxa foi comparável ao do estudo B-18 do NSABP, cuja taxa de conservação de mamas foi da ordem de 22%<sup>26</sup>. É de se destacar que os primeiros estudos de Bonadonna<sup>28</sup>, muito embora tenham tido uma baixa taxa de resposta anátomo-patológica completa, produziram elevada taxa de cirurgias conservadoras, em tumores maiores de cinco centímetros, taxa esta de 62%, mesmo dentro dos rígidos critérios adotados na época pelo Instituto de Tumores de Milão. O estudo GEPAR TRIO<sup>43</sup> atingiu uma taxa de conservação das mamas da ordem de 68%, contudo, a grande maioria dos casos eram tumores T2 (68,2%), portanto tumores até cinco centímetros.

Se considerarmos as médias dos maiores diâmetros obtidos antes e depois da quimioterapia neoadjuvante, no material estudado, 6,89cm e 2,32cm, respectivamente, a redução obtida no tamanho dos tumores foi da ordem de 67%, comparável por exemplo àquela descrita por Jacquillat *et al.*<sup>23</sup>, 75% de redução utilizando tratamento com vinblastina, thiotepa, methotrexate, 5-fluorouracil, associados ou não a adriamicina. Ainda, o estudo do B-18<sup>26</sup> descreve redução de mais de 50% do tamanho do tumor.

As pacientes do estudo tinham disponíveis, de forma sistemática, apenas a dosagem dos receptores de estrogênio, conhecida em 94 das 99 pacientes estudadas, destas, 67,7% tinham receptores positivos, o que corresponde aos achados da literatura. Apenas oito tinham dosagem de receptores de progesterona e sete de HER-2, portanto estes dois fatores prognósticos não

foram passíveis de análise. Nahlehet *al.*<sup>42</sup>, em um estudo semelhante, demonstraram que 19% dos casos, nos quais o receptor de estrogênio era positivo houve resposta completa, enquanto naqueles com receptores de estrogênio e progesterona negativos a taxa de resposta anátomo-patológica completa foi de 25%. Guarneriet *al.*<sup>44</sup> avaliaram especificamente o *status* dos receptores hormonais e a propensão a responder à quimioterapia neoadjuvante. Entre os casos de resposta anátomo-patológica completa houve mais pacientes com tumores com receptores negativos ( $p=0,0001$ ), a resposta anátomo-patológica completa foi de 8% no grupo com receptores positivos e 24% com receptores negativos. A mesma correlação foi constatada no que se refere ao *status* do HER-2, quando aquelas pacientes que expressaram o marcador tiveram maior tendência a apresentar resposta anátomo-patológica completa ( $p=0,0001$ ), mais ainda, as pacientes HER-2 positivas que atingiram resposta anátomo-patológica completa tiveram melhora do tempo de sobrevida global e tempo livre da neoplasia quando comparadas àquelas com resposta anátomo-patológica parcial.

No material do Hospital Erasto Gaertner 76.8% dos casos apresentaram doença residual nos linfonodos axilares após a conclusão da quimioterapia neoadjuvante. Este é sabidamente, um fator independente de pior prognóstico, descrito em inúmeros relatos na literatura mundial<sup>10,11,45,46</sup>. Kuereret *al.*<sup>45</sup>, em um estudo prospectivo com 134 pacientes tratadas com 5-fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida, em caráter neoadjuvante puderam identificar uma correlação direta e independente entre o *status* dos linfonodos axilares e o intervalo livre da neoplasia. Os mesmos autores<sup>46</sup> em trabalho com 191 pacientes com axila documentadamente positiva antes da quimioterapia demonstraram conversão para axila negativa em 23% das pacientes com a quimioterapia neoadjuvante. As pacientes que apresentaram a conversão tinham mais receptores negativos e tumores de menor tamanho. O trabalho ainda mostrou a existência de 10% de metástases ocultas quando os blocos foram revisados. Este trabalho, segundo os autores, deu fortes indícios da possibilidade do uso da pesquisa do linfonodo sentinela, após a realização da quimioterapia neoadjuvante.

A recorrência ocorreu em 36 pacientes (36,4%), sendo seis casos de recidiva local (6,1%) e 30 casos de metástases à distância (30,3%). Danforth *et al.*<sup>47</sup> avaliaram o tipo de tratamento local empregado, após a quimioterapia neoadjuvante, em 126 pacientes com câncer da mama nos estágios IIIa e IIIb. A taxa de recorrência local para este grupo de pacientes foi de 26,2%. Contudo, há que se considerar que as pacientes com resposta anátomo-patológica completa foram tratadas com radioterapia exclusiva. É interessante destacar, ainda neste trabalho, o detalhe de que quando a axila foi tratada com radioterapia exclusiva a taxa de recorrência axilar variou de 2,4% nos tratamentos conservadores até 11,8% nas mastectomias totais. Em contrapartida, nas mastectomias radicais modificadas a taxa de recorrência axilar foi de 10,4%. Por sua vez, Schollet *et al.*<sup>48</sup> relataram não haver diferença na taxa de metástases quando comparam os casos de tumores mais sensíveis à quimioterapia (resposta maior de 50% com dois ciclos) com os de menor índice de resposta. Já a revisão do protocolo B-18 do NSABP<sup>27</sup> mostrou taxa de recorrência local de 13,5% em 503 pacientes do braço do protocolo tratado com quimioterapia neoadjuvante, este mesmo grupo apresentou no período taxa de 19,5% de metástases à distância. É importante destacar que esta pesquisa permitiu o recrutamento de pacientes classificadas também no estágio II, portanto mais iniciais que os casos descritos por Danforth *et al.*<sup>47</sup>, mas semelhantes aos descritos no material da presente série.

Symmanset *et al.*<sup>21</sup> avaliaram o risco do aparecimento de doença metastática, em função do tratamento com hormonioterapia adjuvante. Em seu material o risco da paciente desenvolver doença metastática foi maior, conforme aumentavam os níveis do RCB para as pacientes que não receberam hormonioterapia. Embora o risco de recorrência tenha sido menor para as pacientes que receberam hormonioterapia adjuvante, a variação de ambos os grupos (com e sem hormonioterapia) foi semelhante conforme aumentou o nível do RCB, falando a favor da existência de um pior prognóstico relacionado a um maior volume de doença residual. É ainda interessante acrescentar que nas pacientes RCB-0 e RCB-I, o prognóstico foi excelente, independentemente de terem sido submetidas à hormonioterapia ou não. Por outro lado, no grupo RCB-II houve melhora de prognóstico no subgrupo recebendo hormonioterapia. Em particular, todas as pacientes do grupo RCB-III que não receberam hormonioterapia tiveram

recorrência em menos de três anos. Também é digno de nota que 13% das pacientes com receptores hormonais positivos pertenciam ao grupo RCB-III e estas apresentaram índice de recorrência de 40% em cinco anos, mesmo tendo recebido hormonioterapia adjuvante. Por outro lado, no material ora estudado, a presença de receptores de estrogênio não influenciou de maneira significativa a resposta à quimioterapia neoadjuvante, avaliada pelo RCB na comparação dos três grupos entre si. Também não se detectou diferença relevante entre as sobrevidas globais, de acordo com a situação dos receptores de estrogênio. Finalmente, a análise da sobrevida levando em conta os grupos do RCB e o *status* dos receptores de estrogênio não foi conclusiva, pelo pequeno número de casos em cada grupo.

No trabalho de Symmans *et al.*<sup>21</sup> o RCB foi capaz de demonstrar diferenças prognósticas na análise multivariada incluindo a idade, o estágio clínico antes do tratamento, o *status* dos receptores de hormonais, o uso de hormonioterapia adjuvante e a resposta anátomo-patológica ao tratamento. Ainda em seu material, Symmans *et al.*<sup>21</sup> puderam verificar que as pacientes classificadas no grupo RCB-I tiveram o mesmo prognóstico das pacientes com resposta anátomo-patológica completa. No material estudado na série ora apresentada, pode-se constatar diferença significativa na taxa de sobrevida global quando se compararam os três grupos separadamente. Outro dado importante surgiu quando se comparou a taxa de recorrência entre os três grupos, demonstrando diferença significativa entre os grupos, correlacionando o índice de RCB com maior chance de retorno da neoplasia. O mesmo ocorreu na análise do tempo de sobrevida livre da neoplasia.

A realização deste trabalho de pesquisa permitiu demonstrar que a avaliação prognóstica de pacientes com carcinoma de mama avançados localmente pode ser feita com um método de fácil reprodução, com informações contidas no exame anátomo-patológico.

Muito embora os critérios para decisão terapêutica para as pacientes com câncer de mama estejam em constante evolução, o índice proposto por Symmans permite distinguir o grupo de pacientes portadoras de câncer da mama que podem ser candidatas a novas abordagens no tratamento adjuvante, única oportunidade hoje para se aumentar as chances de cura.

## **6 Conclusões**

O índice de doença residual (RCB) foi capaz de prever o prognóstico para as pacientes portadoras de câncer da mama estágios II e III tratadas com quimioterapia neoadjuvante.

## **Referências**

1. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein: Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res.* 1986;46(5):2578-81.
2. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Path FRC, Luini A, Zurrada S, *et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(6):546-53.
3. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, *et al.* Management of stage III breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer.* 1988;62(12):2507-16.
4. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer: Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol.* 1993;16(9):223-8.
5. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scoll S, Makris A, Valagussa P, *et al.* Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1940-9.
6. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, 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.
7. Kurosumi M: Significance of histopathological evaluation in primary therapy for breast cancer—recent trends in primary modality with pathological complete response (pCR) as endpoint. *Breast Cancer.* 2004;11(2):139-47.
8. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Un-argued issues on the pathological assessment of response in primary systemic therapy for breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2005;59(Suppl 2):S387-92.
9. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, *et al.* Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative

- treatment in operable breast cancer: The GEPARDUO study of the German Breast Group. *J ClinOncol.* 2005;23(12):2676-85.
10. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, *et al.* Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J ClinOncol.* 2005;23(36):9304-11.
  11. Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collichio F, Sator CI, Ollila DW, *et al.* American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(15):1137-42.
  12. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *The Breast.* 2003;12(5):320-7.
  13. Rajan R, Poniecka A, Smith TL, Yang Y, Frye D, Puzstal L, *et al.* Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. *Cancer.* 2004;100(7):1365-73.
  14. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seininge UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: A determinant of outcome. *J Am Coll Surg.* 1995;180(3):297-304.
  15. Honkoop AH, Pinedo HM, De Jong JS, Verheul HM, Linn SC, Hoerkman K *et al.* Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. *Am J ClinPathol.* 1997;107(2):211-8.
  16. Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, Linn SC, Giaccone G, Hoekman K, Wagstaff J, *et al.* Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 1998;77(4):621-6.
  17. 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 ClinOncol.* 1999;17(2):460-9.
  18. Thomas E, Holmes FA, Smith TL, Buzdar AU, Frye DK, Fraschini G, *et al.* The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: Long-term results from a prospective randomized trial. *J ClinOncol.* 2004;22(12):2294-2302.

19. Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, Aschley S, Walsh G, Smith IE, *et al.* Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Br J Cancer.* 2006;94(3):358-62.
20. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Fraser W, *et al.* Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J ClinOncol.* 2007;25(19):2650-55.
21. 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 ClinOncol.* 2007; 25(28):4414-22.
22. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry d, Bland PI, *et al.* Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J ClinOncol.* 2002;20(17):3628-36.
23. Jequilat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, Maublanc MA, *et al.* Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer.* 1990;66(1):119-29.
24. Scholl SM, Pierga JY, Asselain B, Beuzeboc P, Dorval t, Garcia-Giratt E, *et al.* Breast tumour response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. *European Journal of Cancer.* 1995;31(12):1969-75.
25. 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 ClinOncol.* 1997;15(8):2873-81.
26. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on loco-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J ClinOncol.* 1997;15(7):2483-93.
27. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine year results from National Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;2001(30):96-102.

28. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, *et al.* Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):93-100.
29. 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):460-69.
30. Buchholz TA, Katz A, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hortobagyi GN, *et al.* Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of loco regional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2002;53(4):880-8.
31. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Hortobagyi GN, *et al.* Predictors of loco regional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2005;62(2):351-7.
32. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith r, Mamounas EP, Fisher B, *et al.* The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin an cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast an Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4165-74.
33. Mazouni C, Kau SW, Frye D, Andre F, Kuerer HM, Buchholz TA, *et al.* Inclusion of taxanes, particulary weekly paclitaxel, in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen-positive breast cancer. *Annals of Oncology.* 2007;18(5):874-80.
34. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser D, 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 breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3676-85.
35. Thomas E, Holmes FA, Smith TL, Buzdar AU, Singletary E, Theriault RL, *et al.* The use of alternate, non-cross-resistant neoadjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2294-2302.

36. Zhang F, Yang Y, Smith T, Kau SW, McConathy JM, Esteva FJ, *et al.* Correlation between HER-2 expression and response to neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97(7):1758-65.
37. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Elledge R, *et al.* Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *The Lancet*. 2003;362(9381):362-69.
38. Ayers M, Symmans WF, Stec J, Damokosh AI, Clark E, Hess K, *et al.* Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2284-93.
39. Gianni L, Zambetti M, Clark K, Baker J, Cronin M, Wu J, *et al.* Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(29):7265-77.
40. Modi S, Hunt KK, Hudis C: Preoperative chemotherapy for breast cancer: pearls and pitfalls. *Medscape Hematology-Oncology*, posted on 31 de março de 2009.
41. TNM: Classificação de tumores malignos/ traduzido por Maria Inez Pordeus Gadelha. 5. Ed. – Rio de Janeiro: INCA, 1998.
42. Nahleh Z, Sivasubramanian D, Dhaliwal S, Sundarajan V, Komrokji R. Residual cancer burden in locally advanced breast cancer: a superior tool. *Current Oncology*. 2008;15(6):17-25.
43. Von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, *et al.* Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responder breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(8):552-62.
44. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Critofanili M, Buzdar AU, Valero V, *et al.* Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1037-44.
45. Keurer HM, Newman LA, Buzdar AU, Hunt KK, Dhingra K, Buchholz TA, *et al.* Residual metastatic axillary lymph nodes following

- neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg.* 1998; 176(6):502-9.
46. Keurer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, *et al.* Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1999;230(1):72-8.
47. Danforth Jr DN, Zujewski J, O'Shaughnessy J, Riseber D, Steinberg SM, McAtee N, *et al.* Selection of local therapy after neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA<B breast cancer. *Ann SurgOncol.* 1998; 5(2):150-8.
48. Scholl SM, Peirga JY, Asselain B, Beuzeboc P, Dorvla T, Garcia-Giralt E, *et al.* Breast tumour response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. *Eur J Cancer.* 1995;31(12): 1969-75.

[

# **Anexos**

## Anexo 1 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO

No dia 23 de setembro de 2008, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner avaliou o projeto intitulado como: "Medida da Quantidade de tumor residual como método de previsão da sobrevida após Quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama – validação de uma nova metodologia.", P.P. nº 1685 cujo pesquisador principal Dr. José Clemente Linhares, tendo o seguinte parecer:

**OBJETIVOS:** Aferir os resultados em uma instituição de referência no tratamento do câncer com o objetivo de validar ou não o uso deste novo índice prognóstico. Secundariamente pretende-se também correlacionar o índice com outros fatores prognósticos, quais sejam, receptores de estrógeno, receptores de progesterona e Heceptest.

**SUMÁRIO DO PROJETO:** O trabalho constituirá no levantamento dos casos de câncer da mama tratados no hospital Erasto Gaertner com seguimento mínimo de 02 anos. O tempo livre de doença será considerado o intervalo entre a primeira consulta e o aparecimento da primeira recorrência à distância. As pacientes que não apresentarem recorrência ou morrerem serão censuradas no momento do último contato de seguimento.

### CONSIDERAÇÕES:

- O início do estudo fica condicionada a apresentação da carta de ciência do Serviço de Anatomia Patológica do HEG.

### PARECER: APROVADO

#### Membros do CEP:

Ana Paula Hey – Enfermeira

Andréa Wulf Pereira de Melo Tratch – Enfermeira

Angelita Visentin – Enfermeira

Ariovaldo Donizetti de Abreu – Fisioterapeuta

Clarice Nana Yamanouchi – Médica

Daniel Cury Ogata – Médico

Edenice de Oliveira Santana – Enfermeira

Fabrizio Augusto Martinelli de Oliveira – Médico

Francisco José Koller – Enfermeiro

Gyl Henrique Albrecht Ramos – Médico

Islanda de Assis Galvão – Psicóloga

Jordan Zanetti Silva – Médico e Advogado

Jose Carlos Wiederkehr – Administrador de Empresas

Luz Antonio Negrão Dias – Médico

Márcia Bobak – Enfermeira

Mônica de Fátima Maciel da Rosa – Nutricionista

Paola Andréa Galbiatti Pedruzzi – Médica

Wanda Aparecida Silva – Representante da Comunidade

*Dr. Jordan Zanetti Silva*  
Coordenador do Comitê de  
Ética em Pesquisa  
HEG - L.P.C.C. – CRM-PR 14.457

**Anexo 2** - Distribuição dos casos de câncer da mama(C50), segundo estágio clínico, em 1990, 1994, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003 e 2004.

Estadiao ento	1990		1994		1999		2000		2001		2002		2003		2004	
IN SITU	1	1,8%	4	1,8%	11	4,3%	8	4,8%	11	4,8%	11	2,4%	20	2,4%	12	7,1%
I	19	10,9%	24	10,9%	46	17,9%	37	26,6%	61	26,6%	58	17,0%	64	17,0%	26	15,3%
II	83	42,1%	93	42,1%	99	38,5%	102	43,2%	99	43,2%	128	44,7%	109	44,7%	81	47,6%
III	79	33,0%	73	33,0%	71	27,6%	54	16,6%	38	16,6%	65	25,2%	41	25,2%	37	21,8%
IV	39	12,2%	27	12,2%	30	11,7%	28	8,7%	20	8,7%	27	10,7%	22	10,7%	14	8,2%
Sub- Total	221	100%	221	100%	257	100%	229	100%	229	100%	289	100%	256	100%	170	100%

Obs.: Percentual obtido com base nos casos com estágio registrado.

**Anexo 3**—Grupamento por estágios de câncer da mama de acordo com a 5ª edição da Classificação dos Tumores Malignos - 1998

Grupamento por Estágio			
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio I	T1	N0	M0
Estágio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estágio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estágio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Estágio IIIB	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

**Classificação Clínica TNM**

**T Tumor primário**

T0 Não há evidência do tumor primário.

Tis Carcinoma *in situ*.

T1 Tumor de 2 cm ou menos em sua maior dimensão.

T2 Tumor de mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão.

T3 Tumor de mais de 5 cm em sua maior dimensão.

T4 Tumor de qualquer dimensão, com extensão direta à parede torácica ou à pele.

**N Linfonodos regionais**

- N0 Ausência de metástases em linfonodos regionais.
- N1 Metástases em linfonodos axilares homolaterais móveis.
- N2 Metástases em linfonodos axilares homolaterais fixos uns aos outros.
- N3 Metástase em linfonodos mamários internos homolaterais.

**M Metástase a distância**

- M0 Ausência de metástases a distância.
- M1 Metástases a distância.

# Apêndices

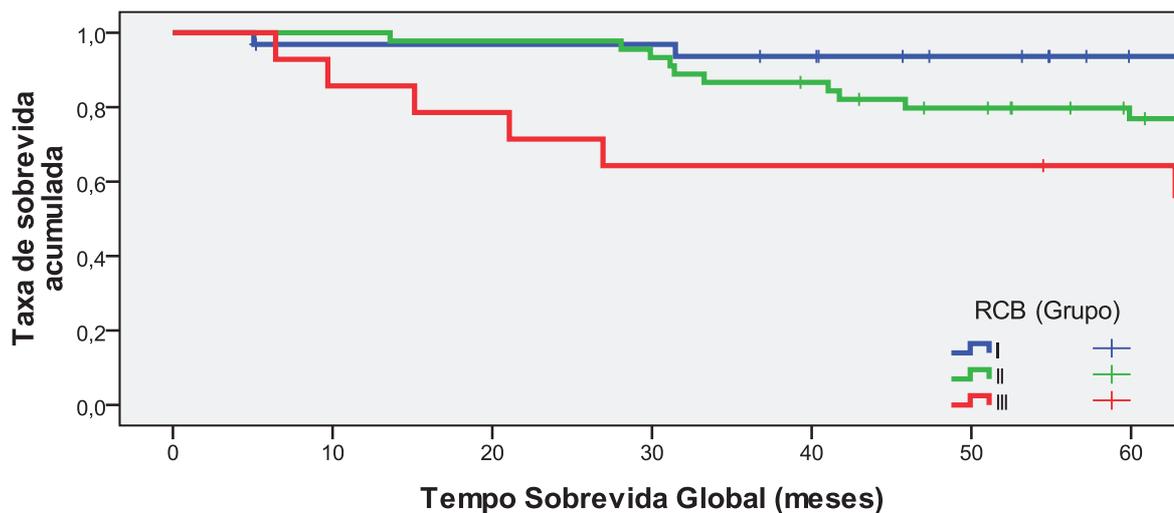


Figura 3 - Sobrevida global de acordo com o grupo de RCB(fonte tabela 13)

Teste de LogRank: Valor-p=0,040

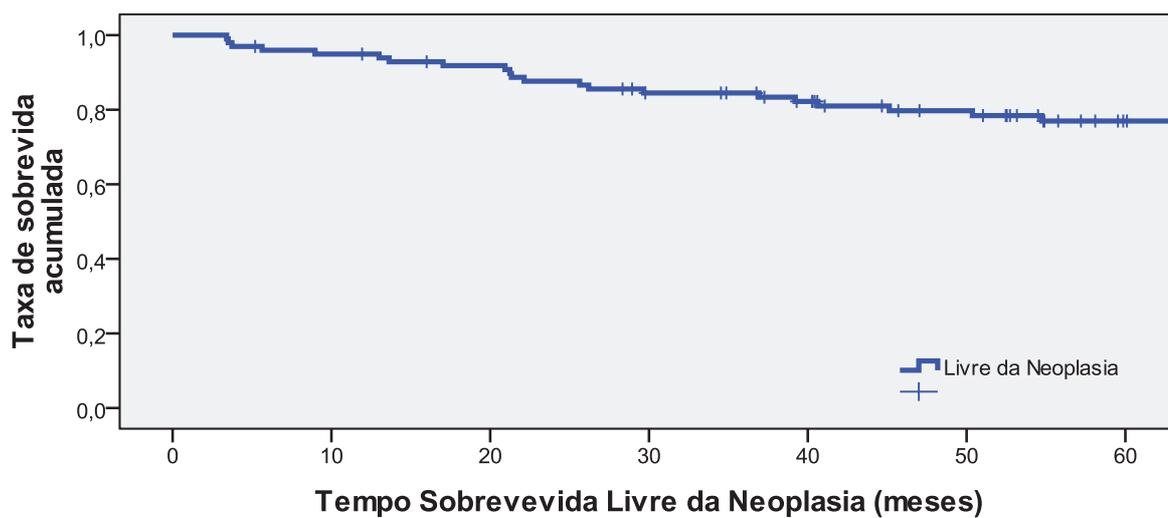


Figura 4 – Tempo de sobrevivida livre da neoplasia

Taxa de sobrevivida em 12 meses = 94,9% c/ erro padrão de 2,2%

Taxa de sobrevivida em 60 meses = 77,0% c/ erro padrão de 4,5%

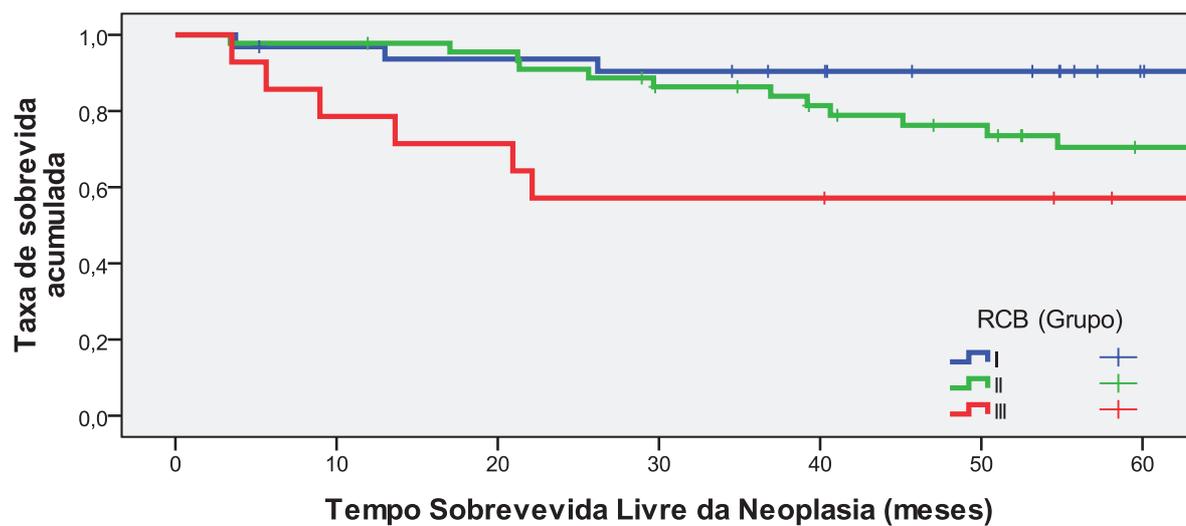


Figura 5 – Análise da sobrevivência livre da neoplasia de acordo com o índice de RCB (fonte tabela 15)

Teste de LogRank: Valor-p=0,026