

**ALBERTO JORGE FERNÁNDEZ Y SAGARRA**

---

---

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE A SUPEREXPRESSÃO DO ONCOGENE  
HER-2/*neu* E AS CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES E DOS TUMORES, E  
A SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA EM MULHERES PORTADORAS DE  
CARCINOMA DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO TRATADAS COM  
QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE CONTENDO ANTRACICLINA**

---

---

**Tese de Doutorado**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS TEIXEIRA  
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA**

**UNICAMP  
2005**

**ALBERTO JORGE FERNÁNDEZ Y SAGARRA**

---

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE A SUPEREXPRESSÃO DO ONCOGENE  
HER-2/*neu* E AS CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES E DOS TUMORES, E  
A SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA EM MULHERES PORTADORAS DE  
CARCINOMA DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO TRATADAS COM  
QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE CONTENDO ANTRACICLINA**

---

Tese de Doutorado apresentada à Pós-  
Graduação da Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do Título de  
Doutor em Tocoginecologia, área de  
Tocoginecologia

**ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS TEIXEIRA  
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA**

**UNICAMP  
2005**

NIDADE BC  
 CHAMADA T/UNICAMP  
F391a  
 EX 63728  
 COMBO BC/ 16.P.00086.05  
 PROC. 16.P.00086.05  
 C ☐ D ☒  
 PREÇO 11.00  
 DATA 13/05/05  
 Nº CPD

Bib. id 349723

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

F391a

Fernandez y Sagarra, Alberto Jorge

Avaliação da relação entre a superexpressão do oncogene HER-2/neu e as características das pacientes e dos tumores, e a sobrevida livre de doença em mulheres portadoras de carcinoma de mama localmente avançado tratadas com quimioterapia neo-adjuvante e contendo antraciclina / Alberto Jorge Fernandez y Sagarra. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador:es : Luiz Carlos Teixeira, Marcelo Alvarenga  
Tese ( Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

- Mammas - Cancer*
1. Neoplasias mamárias. 2. ~~Câncer -mamas~~. 3. Quimioterapia.  
 4. Genes erB-2. 5. Expressão gênica. 6. Quimioterapia adjuvante.  
 I. Teixeira, Luiz Carlos. II. Alvarenga, Marcelo. III. Universidade Estadual de Campinas.Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.  
 (slp/fcm)

## **BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO**

**Aluno: ALBERTO JORGE FERNÁNDEZ Y SAGARRA**

**Orientador: Prof. Dr. LUIZ CARLOS TEIXEIRA**

**Co-Orientador: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA**

### **Membros:**

**1.**

**2.**

**3.**

**4.**

**5.**

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 25/02/2005**

*... à minha família.*

# Agradecimentos

---

*Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira, pela amizade, confiança e orientação neste trabalho.*

*Ao Prof. Dr. Marcelo Alvarenga, pela orientação e auxílio nas avaliações de imunoistoquímica.*

*Ao Dr. César Alvarenga, pela colaboração na leitura dos exames de imunoistoquímica.*

*À Prof. Dra. Maria Lúcia Kraft, pelo apoio e colaboração.*

*À estatística Sirlei S. Moraes, pela presteza e competência na realização da análise de dados.*

*Aos funcionários do SAME, pela paciência e colaboração no levantamento dos prontuários.*

*Aos colaboradores da ASTEC, pela competente assessoria técnica na estruturação e revisão deste trabalho.*

*Aos técnicos do Laboratório de Patologia Experimental pela realização das avaliações de imunoistoquímica.*

*À Margarete A. Donadon, pela atenção, paciência e dedicação.*

# Sumário

---

|                                                             |             |
|-------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Símbolos, Siglas e Abreviaturas .....</b>                | <b>xiii</b> |
| <b>Resumo .....</b>                                         | <b>xv</b>   |
| <b>Summary .....</b>                                        | <b>xvii</b> |
| <b>1. Introdução.....</b>                                   | <b>19</b>   |
| <b>2. Objetivos .....</b>                                   | <b>31</b>   |
| 2.1. Objetivo geral .....                                   | 31          |
| 2.2. Objetivos específicos .....                            | 31          |
| <b>3. Sujeitos e Métodos.....</b>                           | <b>33</b>   |
| 3.1. Desenho do estudo .....                                | 33          |
| 3.2. Casuística.....                                        | 33          |
| 3.3. Tamanho Amostral .....                                 | 33          |
| 3.4. Seleção dos Sujeitos.....                              | 34          |
| 3.4.1. Critérios de Inclusão .....                          | 34          |
| 3.4.2. Critérios de exclusão.....                           | 35          |
| 3.5. Definição de variáveis, conceitos e técnicas.....      | 35          |
| 3.5.1. Técnica de Imunoistoquímica .....                    | 35          |
| 3.5.2. Variáveis independentes e dependentes.....           | 36          |
| 3.5.3. Variáveis independentes da primeira etapa.....       | 36          |
| 3.5.4. Variável dependente da primeira etapa .....          | 38          |
| 3.5.5. Variáveis independentes da segunda etapa.....        | 39          |
| 3.5.6. Variável dependente da segunda etapa.....            | 39          |
| 3.5.7. Variáveis independentes da terceira etapa.....       | 40          |
| 3.5.8. Variável dependente da terceira etapa .....          | 40          |
| 3.5.9. Variáveis independentes da quarta etapa .....        | 41          |
| 3.5.10. Variável dependente da quarta etapa .....           | 41          |
| 3.5.11. Variáveis de controle .....                         | 41          |
| 3.6. Instrumentos para coleta .....                         | 44          |
| 3.7. Processamento de dados e estatística .....             | 44          |
| 3.8. Aspectos éticos .....                                  | 45          |
| <b>4. Resultados.....</b>                                   | <b>47</b>   |
| <b>5. Discussão .....</b>                                   | <b>65</b>   |
| <b>6. Conclusões.....</b>                                   | <b>81</b>   |
| <b>7. Referências Bibliográficas.....</b>                   | <b>83</b>   |
| <b>8. Bibliografia de Normatizações.....</b>                | <b>101</b>  |
| <b>9. Anexos .....</b>                                      | <b>103</b>  |
| 9.1. Anexo 1 – Ficha de Inclusão .....                      | 103         |
| 9.2. Anexo 2 .....                                          | 105         |
| 9.3. Anexo 3 .....                                          | 107         |
| 9.4. Anexo 4 – Ficha de Coleta de Dados.....                | 109         |
| 9.5. Anexo 5 .....                                          | 111         |
| 9.6. Anexo 6 – Banco de Dados .....                         | 113         |
| 9.7. Anexo 7 – Parecer do Cômite de Ética em Pesquisa ..... | 119         |

# ***Símbolos, Siglas e Abreviaturas***

---

|                      |                                                     |
|----------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>AC</b>            | Adriamicina, Ciclofosfamida                         |
| <b>CAISM</b>         | Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher        |
| <b>CMF</b>           | Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracil           |
| <b>EC</b>            | Epirubicina, Ciclofosfamida                         |
| <b>et al.</b>        | E outros                                            |
| <b>FAC</b>           | Fluorouracil, Adriamicina, Ciclofosfamida           |
| <b>GH</b>            | Grau Histológico                                    |
| <b>GN</b>            | Grau Nuclear                                        |
| <b>MMM</b>           | Mitomicina, Metrotexate, Mitoxantrone               |
| <b>m<sup>2</sup></b> | Metro(s) Quadrado(s)                                |
| <b>mg</b>            | Miligrama(s)                                        |
| <b>N</b>             | Número de Casos                                     |
| <b>NCCN</b>          | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>        |
| <b>NSABP</b>         | <i>National Surgical Adjuvant Breast Project</i>    |
| <b>p</b>             | Significância Estatística                           |
| <b>RE</b>            | Receptor de Estrógeno                               |
| <b>RECIST</b>        | <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> |

|                |                                     |
|----------------|-------------------------------------|
| <b>RP</b>      | Receptor de Progesterona            |
| <b>RO</b>      | Remissão Patológica Completa        |
| <b>R1</b>      | Persistência de Doença Microscópica |
| <b>R2</b>      | Persistência de Doença Macroscópica |
| <b>UICC</b>    | União Internacional Contra o Câncer |
| <b>UNICAMP</b> | Universidade Estadual de Campinas   |
| <b>WHO</b>     | <i>World Health Organization</i>    |

## *Resumo*

---

**Objetivos:** avaliar a relação entre a superexpressão do oncogene HER-2/*neu* e as características das pacientes e dos tumores, e a sobrevida livre de doença em mulheres portadoras de carcinoma de mama localmente avançado tratadas com quimioterapia neo-adjuvante contendo antraciclina. **Sujeitos e Métodos:** estudo de coorte reconstituído, em que foram avaliadas 118 mulheres com carcinoma de mama estádios IIIA e IIIB, excluindo as portadoras de carcinoma inflamatório, tratadas no Ambulatório de Oncologia Clínica do CAISM-UNICAMP, com poliquimioterapia neo-adjuvante contendo antraciclina. Foram avaliados quanto a possível associação entre a superexpressão do HER2/*neu* e o estado menstrual, graus histológico e nuclear, receptores hormonais e respostas clínica e patológica à quimioterapia primária. A expressão deste foi determinada por imunoistoquímica. Também se avaliou uma possível relação entre estes fatores, a resposta à quimioterapia neo-adjuvante e a sobrevida livre de doença. Empregou-se o teste exato de Fisher ou qui-quadrado para avaliar as possíveis associações. O tempo para recidiva foi estimado pelo método de KAPLAN & MEIER. Para a comparação entre valores de medianas foi realizado o teste de Kruskal-Wallis,

estimando-se a razão de riscos pelo método de COX. O teste de Wilcoxon foi utilizado para a comparação das curvas. **Resultados:** 74 pacientes (62,7%) obtiveram resposta objetiva, sendo 7 remissões completas clínicas e 67 parciais. Houve apenas 1 progressão à quimioterapia primária. Apenas 3 pacientes (2,5%) não foram submetidas à cirurgia. Quatro pacientes (3,5%) alcançaram remissão patológica completa (R0), 6 (5,2%) com doença residual microscópica (R1) e 105 com doença residual macroscópica (R2). Não houve associação entre a superexpressão do HER2/neu e as características das pacientes ou dos tumores primários nem com a resposta à quimioterapia. Receptores de progesterona negativos, grau nuclear alto, estágio clínico IIIA e resposta clínica completa apresentaram-se associados à resposta patológica. A mediana do intervalo livre de doença para todo o grupo de pacientes foi de 18 meses. Na regressão múltipla, apenas o número de linfonodos positivos após quimioterapia mostrou forte correlação prognostica com a sobrevida livre de doença. **Conclusões:** não se observou nesta população associação entre a superexpressão de HER2/neu e as características das mesmas ou dos tumores primários, nem tampouco com a resposta ao tratamento neoadjuvante ou sobrevida livre de doença. Receptores de progesterona negativos, grau nuclear alto, estágio clínico IIIA e resposta clínica completa mostraram-se correlacionados com a resposta patológica. O número de linfonodos positivos mostrou-se preditivo para o tempo livre de doença.

# Summary

---

**Objectives:** to evaluate the relationship between HER2/*neu* overexpression, patients' characteristics, prognostic factors and clinical outcome in locally advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy

**Methods:** for this retrospective study, 118 women with stage IIIA-B breast cancer, excluding inflammatory cancer, were evaluated at the Medical Oncology Unit of CAISM-UNICAMP. HER2/*neu* overexpression was evaluated by immunohistochemistry. Possible associations between HER2/*neu* expression and disease-free survival, patients characteristics, prognostic factors and response to neoadjuvant chemotherapy were investigated. The disease-free survival was calculated according to Kaplan-Meier method. For statistical analysis Fisher test, hazard ratios with 95% interval confidence, and Cox or Wilcoxon models were used. Kruskal-Wallis was used for comparison between medians. **Results:** 74 patients (62.7%) achieved objective responses, with 7 complete remissions. There was 1 progressive disease and only 3 patients (2.5%) didn't undertake mastectomy. After surgery, four patients (3,5%) were evaluated as pathological complete remission (R0), 6 (5.2%) with microscopic residual disease (R1) and 105

with macroscopic residual tumor (R2). The median free-survival was 19 months for the hole group. There was no association between HER2/*neu* overexpression and patients characteristics, tumor prognostic factors nor with clinical or pathological responses. Negative progesterone receptors, high tumor nuclear grade, clinical stage IIIA and complete clinical response were predictive factors for pathological response. In multivariate analysis, only pathological lymph node status was prognostic factor for disease-free survival. **Conclusions:** there was no significant association between HER2/*neu* overexpression, tumor prognostic factors and clinical or pathological response to neoadjuvant chemotherapy. Negative progesterone receptors, high nuclear tumor grade, clinical stage IIIA and clinical complete response were associated to complete pathological response. Lymph node status was a strong prognostic factor for disease-free survival.

# ***1. Introdução***

---

As neoplasias de mama localmente avançadas correspondem aos estádios IIIA e IIIB da União Internacional Contra o Câncer (UICC, 1998). Em regiões economicamente desenvolvidas, onde existem eficazes programas de diagnóstico precoce, a frequência da neoplasia localmente avançada é de aproximadamente 5%. Em regiões menos favorecidas, entretanto, estes estádios correspondem de 30% a 50% dos novos diagnósticos de câncer de mama (Hortobagy et al., 1996).

O carcinoma de mama localmente avançado inclui tumores maiores de 5cm, com ou sem metástase linfonodal axilar, ou tumores de qualquer tamanho com extensa invasão da axila e/ou da pele e/ou parede torácica. Pode estar presente comprometimento dos linfonodos supra e/ou infraclaviculares e/ou da cadeia mamária interna. Não deve ocorrer, entretanto, a presença de metástases sistêmicas (Hortobagy et al., 2004).

O carcinoma inflamatório é usualmente incluído nesse grupo, no estágio IIIB, embora tenha características histológicas, padrão de crescimento e prognóstico diferentes dos não inflamatórios (Meyer et al., 1948; Lucas e Perez–Mesa,

1978; Levine et al., 1985; Sherry et al., 1985; Jaiyesimi et al., 1992; Perez et al., 1994). Caracteriza-se por endurecimento difuso e intenso da pele com borda erisipelóide, geralmente sem massa subjacente, cuja biópsia revela invasão dos vasos linfáticos da derme, e sua agressividade e comportamento biológico já foram extensamente descritos (Jaiyesimi et al., 1992; Chang et al., 1998; Merajuer e Sabel, 2004). Portanto, devido à sua diferente biologia, o carcinoma inflamatório será excluído desta introdução.

Historicamente, a abordagem terapêutica inicial das pacientes com neoplasia de mama localmente avançada e tecnicamente ressecáveis, incluindo o carcinoma inflamatório, era cirúrgica, mas com alta taxa de recidiva. Durante muitas décadas, a mastectomia radical à Halsted foi o tratamento de escolha. Esta cirurgia foi sistematizada especificamente como um controle eficaz para as pacientes com neoplasia localmente avançada. Os critérios de irressecabilidade dessas neoplasias foram definidos por Haagensen e Stout (1943), e correspondem a: edema extenso da pele da mama, nódulos satélites cutâneos, carcinoma inflamatório, edema de braço, metástases a distância e dois ou mais dos seguintes sinais: ulceração da pele, edema cutâneo limitado, fixação do tumor à parede torácica, linfonodos axilares com 2,5cm ou mais de diâmetro e fixação dos mesmos à pele ou às estruturas profundas da axila.

Em virtude da baixa taxa de sobrevida, em torno de 20% em 10 anos com mastectomia radical (Arnald e Lenisk, 1979; Fracchia et al., 1980), estudos clínicos com radioterapia exclusiva de baixa e alta voltagens desenvolveram-se, alguns evidenciando resultados similares aos obtidos com a cirurgia (Baclesse,

1949; 1965), outros mostrando sobrevidas semelhantes e maior controle local dose-dependente, ou seja, doses mais altas de radioterapia resultando em melhor controle local, porém com efeitos colaterais de maior gravidade como fibrose da mama, linfedema de braço e neuropatia do plexo braquial (Guttmann, 1967; Zucali et al., 1976; Rubens et al., 1977; Bruckman et al., 1979; Spanos et al., 1980; Harris et al., 1983; Montague e Fletcher, 1985; Sheldon et al., 1987).

Uma revisão detalhada das várias publicações desde Halsted, relatando experiência com mastectomia, radioterapia e combinação de mastectomia com radioterapia, demonstrou que a maior parte das pacientes morreu por metástases a distância e que, apesar de favorecer um melhor controle loco-regional, a combinação de mastectomia e radioterapia não alterou a sobrevida significativamente (Swain e Lippman, 1994).

Estudos publicados por Zucali et al. (1976) e Arnald e Lenisk (1979) comparando radioterapia exclusiva ou seguida de cirurgia no primeiro estudo e cirurgia exclusiva no segundo, descreveram que a maioria das recidivas, independentemente do uso da radioterapia, manifesta-se por metástases sistêmicas, o que ocorreu em torno de 70% das recidivas em ambos os relatos.

Estas modalidades de terapia local, embora propiciem uma melhora no controle loco-regional da doença, não causam impacto significativo na evolução da maioria das pacientes com carcinoma de mama estádios III, pois não abordam seu caráter sistêmico (Zucali et al., 1976; Rubens et al., 1977; Bedwineck et al., 1982; Townsend et al., 1985).

Com o intuito de melhorar não só o controle local da doença, como também prolongar de maneira mais significativa a sobrevida desse grupo de pacientes, iniciaram-se a partir dos anos 70, ensaios clínicos com o uso da quimioterapia primária ou neo-adjuvante (Skipper, 1971; Schabel, 1975; Goldie e Coldman, 1979; Fisher et al., 1983; Forrest et al., 1986; Norton e Simon, 1986; Hortobagyi, 1994; Fisher e Mamounas, 1995).

Os primeiros estudos clínicos com quimioterapia neo-adjuvante obtiveram respostas objetivas aos tratamentos em cerca de 80% dos casos e uma sobrevida de 52% em três anos, considerando que a utilização da quimioterapia seguida da radioterapia é melhor do que o uso isolado da radioterapia (De Lena et al., 1978; Rubens et al., 1980). Em outros ensaios com quimioterapia primária, a radioterapia ou cirurgia demonstraram redução do volume tumoral, tanto na mama como nos linfonodos axilares, maior que 50% em cerca de 60% a 80% dos casos. Aproximadamente 70% das pacientes tiveram mudança de estadiamento e sobrevida de 55% em cinco anos (Rubens et al., 1980; Hortobagyi et al., 1983; Perloff e Lesnick, 1982; Perloff et al., 1988). Assim, a quimioterapia como tratamento primário firmou-se como escolha inicial para as mulheres com carcinoma de mama localmente avançado, embora, ainda não esteja claro qual o melhor tratamento loco-regional após a quimioterapia, se a cirurgia ou radioterapia ou ambas as modalidades (De Lena et al., 1981; Hortobagyi, 1994; Dickson e Lippman, 2001).

Um prejuízo ao tratamento destas pacientes em virtude de possível atraso na abordagem local cirúrgica, em decorrência do uso da quimioterapia primária, foi descartado. Diferentes estudos randomizados comparando quimioterapia primária

com a adjuvante não demonstraram prejuízo quanto à sobrevida global ou livre de doença (Mauriac et al., 1991; Semiglazov et al., 1994; Scholl et al., 1994; Powles et al., 1995; van der Hage et al., 2001). Destaca-se o estudo NSABP B-18, onde um total de 1523 pacientes com tumores de mama classificados como T0-T3, N0-N1, e sem metástases a distância, foram randomizadas à quimioterapia primária com quatro ciclos do esquema adriamicina-ciclofosfamida (AC), ou ao mesmo protocolo aplicado na adjuvância. Não houve diferenças quanto à sobrevida global ou livre de doença. Entretanto, as pacientes com quimioterapia prévia tiveram menor envolvimento de linfonodos axilares pelo tumor em relação às pacientes com cirurgia inicial (41% *versus* 57%, respectivamente) (Wolmark et al., 2001).

O envolvimento linfonodal axilar é a mais importante variável prognóstica para as pacientes portadoras de câncer mamário tratadas inicialmente com cirurgia (Fisher et al., 1969). Este envolvimento também tem importante valor prognóstico para as pacientes que se submeteram à quimioterapia neoadjuvante, demonstrando que há maior implicação prognóstica no volume tumoral residual após tratamento inicial que no estágio à apresentação da doença (McCready et al., 1989; Kuerer et al., 1998a).

Assim, desenvolveu-se uma variedade de esquemas quimioterápicos utilizados no tratamento primário do câncer de mama, contendo a maioria deles as antraciclina em suas combinações. Estudos não randomizados demonstraram respostas satisfatórias em 2/3 das pacientes tratadas, com remissão completa clínica local entre 10% e 51%, sendo entre 3% e 30% de remissões patológicas completas. Estas respostas locorregionais são similares em todos os sítios

envolvidos pelo tumor, isto é, mama e axila e, conseqüentemente, podem ter um efeito semelhante nas micrometástases a distância (Bonadonna et al., 1990; Fisher e Mamounas, 1995; Cholle et al., 1997; FISHER et al., 1997; Hortobagyi et al., 2004; SMITH et al., 2000; Dickson e Lippman, 2001). Deve-se ressaltar que estas publicações preferencialmente se referem a estudos que avaliam tratamentos em pacientes portadoras de neoplasias de mama com tumores primários potencialmente operáveis.

Mais recentemente, os taxanos – paclitaxel e docetaxel - foram introduzidos no tratamento primário do câncer de mama. Publicações referentes às combinações com paclitaxel relataram respostas completas patológicas entre 5% e 28% (Moliterni et al., 1997; Semiglazov, et al., 2001), e entre 5% e 23% com docetaxel (von Minchivitz et al., 1999; Evans et al., 2002).

Portanto, a quimioterapia neo-adjuvante contribui para um melhor controle local, possibilita a algumas pacientes uma redução na extensão da cirurgia e/ou da radioterapia e permite observar a resposta ao tratamento *in vivo*, o que poderia resultar na mudança do esquema das drogas nos casos de tumores que não responderam ao tratamento inicial (Hortobagyi, 1994; Dickson e Lippman, 2001).

Além disso, a utilização precoce da quimioterapia poderia eliminar possíveis micrometástases já existentes no momento do diagnóstico, como mencionado anteriormente. Caso a resposta local à quimioterapia primária reflita também a sensibilidade destas aos citostáticos utilizados, esta abordagem resultaria, potencialmente, em aumento da sobrevida (McCreedy et al., 1989; Bonadonna

et al., 1991; 1998; Fisher e Mamounas, 1995; Hortobagyi et al., 1995; Kuerer et al., 1998a, 1999).

Estudos publicados sobre a evolução da doença, após quimioterapia neo-adjuvante, demonstraram que as pacientes que obtiveram resposta patológica completa, tanto na mama como nos linfonodos axilares, evoluem com melhor sobrevida em relação às demais (Feldman et al., 1986; Bonadonna et al., 1998; Fisher et al., 1997; Kuerer et al., 1998a; 1999). Aparentemente, tumores de menor volume e constituídos de células e tecidos pouco diferenciados são mais sensíveis à quimioterapia primária, pois têm maior fração de proliferação, proporcionando melhor eficácia das drogas antitumorais, resultando em significativa redução tumoral e prolongamento da sobrevida (Bonadonna e Veronesi, 1991; Forrest e Anderson, 1991; Fisher e Wickerham, 1991; Makris et al., 1997; Kuerer et al., 1999).

Torna-se importante, assim, a identificação de marcadores biológicos que possam avaliar o prognóstico e prever a resposta ao tratamento que permitiriam, no futuro, a seleção de pacientes a esquemas quimioterápicos mais efetivos (Merkel e Osborne, 1989; Clark, 2000; Wolf e Davidson, 2000).

Vários biomarcadores têm sido avaliados na tentativa de se encontrar algum com maior efetividade e que tenha correlação estabelecida com critérios de seguimento clínico, predição de resposta à terapêutica e relação prognóstica. Provavelmente, entre os mais estudados estão os receptores celulares de estrogênio e progesterona. Sabe-se que a presença de receptores hormonais correlaciona-se com prognóstico favorável, além de ser fator preditivo de resposta ao tratamento

hormonal (Osborne et al., 1980; McGuire, 1988; Radvin et al., 1992; Elledge e Fuqua, 2000). Tumores sem receptor para estrógeno apresentam uma alta taxa de proliferação celular, o que faz supor uma resposta maior à quimioterapia, embora tal correlação ainda não esteja totalmente definida (Lippman et al., 1978; Makris et al., 1997; Bonadonna et al., 1998; Kuerer et al., 1999).

Na década de 80, Slamon et al. (1987) descreveram que a amplificação do oncogene HER-2/*neu* estava presente em aproximadamente 30% dos cânceres de mama e que existia uma relação significativa entre esta amplificação e a evolução clínica desfavorável das pacientes. Este gene foi localizado no cromossomo 17q12-21.32, conforme estudos de hibridização *in situ* (Poupescu et al., 1989). A superexpressão deste gene tem sido associada a conhecidos fatores indicadores de variáveis clínico-patológicas desfavoráveis, como alta fração fase-S do ciclo celular, aneuploidia, ausência da expressão dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona, presença de metástases linfonodais, grau nuclear alto, intervalo livre de doença curto e presença de histologia do tipo ductal em oposição à lobular (Pegram et al., 2000).

O gene HER-2/*neu* codifica uma proteína transmembrana com função de receptor tirosina-quinase de 185 kD e um transcrito RNA de 4,5kb e faz parte da família *epidermal growth factor* (EGF). Esta é composta por quatro receptores transmembrana com atividades tirosina-quinase semelhantes: HER-1; HER-2; HER-3 e HER-4. A ativação de receptores para fatores de crescimento leva à fosforilação e ativação de múltiplos segundos-mensageiros em células normais. A subversão dessa sinalização intracelular é ocorrência comum nos tumores (Herbst, 2004).

As proteínas-quinases atuam tanto em mecanismos extracelulares de sinalização como nos intracelulares de transdução de sinal, envolvendo-se em respostas biológicas de crescimento, diferenciação, mobilidade e secreção celulares (Herbst, 2004; Cardoso e Durbecq, 2005).

Os resultados de uma recente avaliação clínica indicaram que o tratamento antitumoral associado a um anticorpo monoclonal que se liga ao receptor HER-2/*neu*, é útil no prolongamento da sobrevida de pacientes com câncer de mama metastático (Slamon et al., 2001). O uso isolado deste anticorpo humanizado anti-HER-2/*neu*, trastuzumab, já havia se mostrado efetivo no tratamento de pacientes portadoras de câncer de mama metastático e com falha prévia à quimioterapia (Cobleigh et al., 1999)

Estudos atuais têm ressaltado o potencial papel do gene HER-2/*neu* na predição de resposta ou resistência a várias modalidades terapêuticas em pacientes com câncer de mama. Alguns estudos indicaram que tumores com superexpressão deste gene podem exibir padrões de resistência ou reduzida sensibilidade à determinada terapia citotóxica (Allred et al., 1992, Gusterson et al., 1992; Jacobs et al., 1999). Diferentes grupos demonstraram uma correlação entre a superexpressão do gene HER-2/*neu*, dose da poliquimioterapia contendo doxorubicina (Muss et al., 1994, Thor et al., 1998), intervalo livre de doença (Paik et al., 1998) e sobrevida global (Paik et al., 2000) no tratamento adjuvante de pacientes portadoras de carcinoma de mama com linfonodos positivos. As pacientes com superexpressão do gene foram as que mais se beneficiaram das doses mais elevadas de doxorubicina.

Como citado anteriormente, as pacientes que alcançam resposta completa à quimioterapia primária têm evolução mais favorável, com aumento nas sobrevidas. Na tentativa de identificar-se fatores preditivos de resposta à quimioterapia primária, a expressão do HER-2/*neu* foi avaliada por diversos autores.

Em estudo de Wang et al. (2002), incluindo 82 pacientes com tumor de mama localmente avançado, não foi encontrada uma correlação positiva entre a intensidade da expressão do receptor HER2/*neu* e a resposta à terapêutica neo-adjuvante com esquema antitumoral incluindo antraciclina. Também em outros estudos realizados, como os de Bonnefoi et al. (2003), Cocquyt et al. (2003), Zhang et al., (2003) e Petit et al. (2004), não foi encontrada correlação entre a amplificação do HER2/*neu* e a resposta ao tratamento.

Por outro lado, Formenti et al. (2002) descreveram uma significativa associação entre a expressão do receptor HER2/*neu* e a resposta patológica à quimioterapia com paclitaxel associado à radioterapia no tratamento do carcinoma de mama localmente avançado, sendo a melhor resposta relacionada com baixa expressão do receptor. Neste estudo, apenas 36 pacientes foram avaliadas.

Assim, os estudos publicados sobre a avaliação da correlação entre diferentes fatores prognósticos, resposta patológica à quimioterapia neo-adjuvante e a evolução da doença em pacientes portadoras de carcinoma de mama localmente avançado são poucos e ainda inconclusivos. A identificação de marcadores biológicos que possam avaliar o prognóstico e prever a resposta ao tratamento permitirá, no futuro, a seleção de esquemas quimioterápicos mais efetivos.

Mais recentemente tem sido avaliada a superexpressão do oncogene HER2/*neu* nos cânceres de mama, observado-se significativa associação entre esta expressão e a evolução clínica desfavorável destas pacientes ou, ainda, tem sido ressaltado seu potencial papel na predição de resposta ou resistência a várias modalidades terapêuticas. Entretanto, a expressão alterada do HER2/*neu* e sua utilização como fator preditivo de resposta à quimioterapia primária não está, até o momento, totalmente demonstrada.

Portanto, tendo-se em conta a alta prevalência de neoplasia mamária estágio III no Setor de Oncologia Clínica do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e a necessidade de identificarem-se fatores associados à resposta à quimioterapia neo-adjuvante, o presente estudo foi proposto para avaliar e correlacionar a expressão do HER2/*neu* à resposta local ao tratamento neo-adjuvante, a variáveis prognósticas estabelecidas e à sobrevida livre de doença destas pacientes e tratadas com esquemas quimioterápicos contendo antraciclina ou antracenediona, no período de junho de 1996 a dezembro de 2003.

## ***2. Objetivos***

---

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar a expressão do oncogene *HER2/neu* e sua correlação com outros fatores prognósticos na resposta à quimioterapia primária e sobrevida livre de doença em pacientes portadoras de carcinoma mamário estágio clínico III.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Avaliar a associação entre a expressão do *HER2/neu* e grau histológico, grau nuclear, receptores hormonais e estado menopausal das pacientes.
- Avaliar a correlação entre a expressão do *HER2/neu*, estado menopausal, graus histológico e nuclear, receptores hormonais e estágio clínico à resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante.

- Avaliar a correlação entre a expressão do HER2/*neu*, estado menopausal, graus histológico e nuclear, receptores hormonais, estágio clínico e resposta clínica à resposta patológica à quimioterapia neo-adjuvante.
- Avaliar a correlação entre a sobrevida livre de doença e a expressão do HER2/*neu*, estado menopausal, estágio clínico, graus histológico e nuclear, receptores hormonais, resposta patológica na mama e estado linfonodal axilar após a quimioterapia neo-adjuvante.

## ***3. Sujeitos e Métodos***

---

### **3.1. Desenho do estudo**

Constituiu-se em um estudo de coorte reconstituído.

### **3.2. Casuística**

Foram avaliadas, através de revisão dos prontuários, pacientes portadoras de carcinoma localmente avançado da mama, estádios IIIA e IIIB, excluindo as com diagnóstico de carcinoma inflamatório, tratadas no ambulatório de Oncologia Clínica do Centro do CAISM da Unicamp, no período de junho de 1996 a dezembro de 2003. Para serem incluídas no estudo, deveriam cumprir os critérios que constavam da Ficha de Inclusão (Anexo 1), especificamente elaborada para este fim.

### **3.3. Tamanho Amostral**

As expressões positivas do HER-2/*neu* foram estimadas por Slamon, *et al.* (1987) em torno de 30%. Baseando-se nesta estimativa, com uma probabilidade de erros tipos I e II de respectivamente 5% e 20%, e uma probabilidade de censura

de 1,7, estimou-se o total de 166 casos necessários para avaliação da superexpressão deste oncogene como fator prognóstico. Este cálculo baseou-se em dados de SCHMOOR et al., (2000).

Duzentos e cinquenta e sete prontuários de pacientes com diagnóstico de carcinoma mamário estádios IIIA e IIIB foram revisados, sendo que apenas 118 cumpriram integralmente os critérios de inclusão e constituíram o objeto deste estudo. A distribuição das pacientes segundo os critérios de exclusão está disposta no Anexo 2.

### **3.4. Seleção dos Sujeitos**

#### **3.4.1. Critérios de Inclusão**

Foram incluídas as pacientes:

- Portadoras de carcinoma ductal invasivo localmente avançado de mama, estádios IIIA e IIIB, segundo Sistema TNM, adotado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC, 1998).
- Com tumores mensuráveis ao exame clínico e diagnóstico citohistológico confirmatório.
- Cujo tratamento inicial tenha sido a quimioterapia, com esquemas de drogas contendo adriamicina e ciclofosfamida (AC), nas dosagens de  $60\text{mg/m}^2$  e  $600\text{mg/m}^2$ , respectivamente, ou esquema FAC, acrescentando fluorouracilo ao esquema AC, na dosagem de  $600\text{mg/m}^2$ , ou ainda, mitoxantrona, metotrexate e mitomicina (MMM), nas dosagens de  $12\text{mg/m}^2$ ,  $40\text{mg/m}^2$  e  $10\text{mg/m}^2$ , respectivamente, administrado a pacientes com antecedente de cardiopatia leve.

- Sem evidência de metástases a distância, incluindo linfonodos supraclaviculares.

### **3.4.2. Critérios de exclusão**

Foram excluídas as pacientes:

- portadoras de carcinoma bilateral sincrônico ou assincrônico.
- com diagnóstico de carcinoma inflamatório da mama.
- com tumor maligno de qualquer outra localização, exceto carcinomas basocelular da pele e/ou carcinoma *in situ* do colo interino.
- portadoras de neoplasia maligna da mama com outros tipos histológicos.
- no ciclo gravídico-puerperal.
- que foram submetidas à biópsia excisional do tumor.
- que foram inicialmente submetidas a tratamento loco-regional cirúrgico e/ou actínico ou com agentes hormonais.
- com cardiopatia grave.
- que não tinham todos os dados necessários no prontuário.

## **3.5. Definição de variáveis, conceitos e técnicas**

### **3.5.1. Técnica de Imunoistoquímica**

Foi utilizada, como descrito no Anexo 3, nos blocos de parafina selecionados a partir da revisão dos prontuários das pacientes elegíveis.

### 3.5.2. Variáveis independentes e dependentes

Este estudo foi dividido em quatro etapas e as variáveis foram agrupadas de acordo com a etapa do estudo.

- Primeira etapa: avalia a associação entre a expressão do oncogene HER2/*neu* e o estado menopausal, os graus histológico e nuclear, os receptores de estrógeno e progesterona.
- Segunda etapa: analisa a correlação dos fatores acima, acrescidos do estágio clínico à resposta clínica.
- Terceira etapa: avalia a correlação entre a resposta patológica e os fatores antes mencionados, incluindo nesta etapa a resposta clínica.
- Quarta etapa: analisa a correlação entre a sobrevida livre de doença e a expressão do HER2/*neu*, graus histológico e nuclear, receptores hormonais, estágio clínico, estado menopausal, resposta patológica e número de linfonodos axilares positivos após quimioterapia neo-adjuvante.

### 3.5.3. Variáveis independentes da primeira etapa

- Estado menopausal ao início do tratamento. Categorias:
  - pré-menopausa: mulheres com períodos menstruais.
  - pós-menopausa: mulheres em amenorréia há pelo menos 1 ano da data do início do tratamento, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 1981)

Obs.: também serão consideradas pós-menopausadas as pacientes com 50 anos ou mais em caso de antecedente de histerectomia.

- Grau histológico: avaliado no exame histopatológico referente à biópsia por agulha grossa ou incisional prévios à quimioterapia, classificado em três categorias, conforme classificação de Bloom e Richardson, 1957 e adaptado por Alvarenga (1980). Categorias:
  - Grau histológico (GH) I: carcinoma bem diferenciado
  - GH II: carcinoma moderadamente diferenciado
  - GH III: carcinoma pouco diferenciado ou indiferenciado.
  - Desconhecido.
  
- Grau nuclear: avaliado no exame histopatológico referente à biópsia por agulha grossa ou incisional prévia à quimioterapia, classificado em três categorias, de acordo com proposto por Fisher com base no sistema Black e Speer, 1957 (FISHER et al., 1980) e adotado pela Sociedade Brasileira de Patologia (Manual de padronização de laudos histológicos – Alvarenga, 1999). Categorias:
  - Grau Nuclear (GN) I: compreende tumores que apresentam células com núcleos bem diferenciados, pequenos, uniformes, cromatina frouxa, sem nucléolos ou mitoses;
  - GN III: cujas células contêm grande nucléolo proeminente, cromatina grosseira e abundantes mitoses;
  - GN II: intermediário entre os extremos.
  - Desconhecido.

- Receptores de estrógeno: determinados pelo método imunoistoquímico nas biópsias realizadas previamente ao início do tratamento antitumoral. Categorias:
  - Negativo: ausência de células com seus núcleos corados ou coloração até 10% das células por campo de microscopia óptica,
  - Positivo: presença de mais de 10% das células com seus núcleos corados por campo.
  - Desconhecido.
- Receptores de progesterona: determinado pelo método imunoistoquímico nas biópsias realizadas previamente ao início do tratamento antitumoral. Categorias:
  - Negativo: ausência de células com seus núcleos corados ou coloração até 10% das células por campo de microscopia óptica,
  - Positivo: presença de mais de 10% das células com seus núcleos corados por campo.
  - Desconhecido.

#### **3.5.4. Variável dependente da primeira etapa**

- Superexpressão da proteína do gene *HER-2/neu*: avaliada através da técnica de imunoistoquímica nas biópsias realizadas previamente ao início do tratamento antitumoral. O gene *HER-2/neu* é expresso constitutivamente nos tecidos humanos. A observação de marcação via imunoperoxidase em mais de 10% das células é considerada positiva e subdividida em categorias observadas abaixo. De acordo

com coloração leve, moderada ou intensa foi considerada como presença de superexpressão da proteína (Anexo 3). Categorias:

- Expressão negativa: 0/1+
- Expressão fracamente positiva: 2+
- Expressão fortemente positiva: 3+
- Desconhecido.

### **3.5.5. Variáveis independentes da segunda etapa**

- Estado menopausal, grau histológico e nuclear, receptores de estrógeno e progesterona, e superexpressão de HER2/*neu*, como descritos acima.
- Estádio clínico da doença: classificação pelo Sistema TNM, adotado pela UICC (1998). Categorias:
  - Estádio IIIA
  - Estádio IIIB.

### **3.5.6. Variável dependente da segunda etapa.**

- Resposta clínica ao tratamento: avaliação da resposta ao tratamento neo-adjuvante segundo os critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) (Therasse *et al*, 2000). Categorias:
  - Resposta completa: desaparecimento de todas as lesões mensuráveis ou não mensuráveis.
  - Resposta parcial: redução em pelo menos 30% do valor da soma dos maiores diâmetros das lesões mensuráveis e sem aparecimento de novas lesões.

- Progressão da doença: aumento de pelo menos 20% na soma dos maiores diâmetros das lesões mensuráveis, ou aparecimento de novas lesões.
- Doença estável: alterações na soma dos diâmetros que não se encaixam nas acima especificadas.
- Não avaliável

### **3.5.7. Variáveis independentes da terceira etapa**

- Estado menopausal, graus histológico e nuclear, receptores de estrógeno e progesterona, superexpressão HER2/*neu*, estágio clínico e resposta clínica, como descritos acima.

### **3.5.8. Variável dependente da terceira etapa**

- Resposta patológica ao tratamento: avaliação à macro e microscopia da persistência ou não de doença após quimioterapia neo-adjuvante, segundo critérios UICC/TNM (1998). Categorias:
  - R0: remissão patológica completa - ausência de células tumorais viáveis à microscopia.
  - R1: remissão parcial microscópica - persistência de doença à microscopia
  - R2: persistência de doença observável à macroscopia.
  - Rx: presença de doença residual não avaliável.
  - Cirurgia não realizada.

### **3.5.9. Variáveis independentes da quarta etapa**

- Estado menopausal, graus histológico e nuclear, receptores de estrógeno e progesterona, superexpressão HER2/*neu*, estágio clínico e resposta patológica como descritos acima.
- Estado linfonodal após quimioterapia: número de linfonodos axilares positivos, ou com comprometimento neoplásico, constatados à avaliação patológica da mastectomia após quimioterapia neo-adjuvante. Estes seriam posteriormente agrupados em 5 categorias:
  - 0 - linfonodos positivos;
  - 1 a 4 - linfonodos positivos;
  - 5 a 9 - linfonodos positivos;
  - 10 ou mais - linfonodos positivos;
  - não avaliados.

### **3.5.10. Variável dependente da quarta etapa**

- Sobrevida livre de doença: intervalo em meses definido entre a data da mastectomia e a data do último controle.

### **3.5.11. Variáveis de controle**

- Idade: calculada em anos completos de vida, desde a data do nascimento até a data do diagnóstico.
- Classificação do tumor primário, segundo classificação pelo sistema UICC/TNM (UICC, 1998). Categorias:
  - TX: tumor primário não pode ser avaliado

- T0: sem evidência do tumor primário
  - T1: tumor primário igual ou menor que 2cm em sua maior dimensão
  - T2: tumor maior que 2cm, porém menor ou igual a 5cm em sua maior dimensão.
  - T3: tumor maior que 5cm sua maior dimensão
  - T4: tumor de qualquer dimensão com extensão à pele, à parede costal ou a ambas.
- Classificação do comprometimento clínico dos linfonodos axilares, segundo critérios UICC/TNM (1998). Categorias:
    - NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
    - NO: ausência de metástases em linfonodos regionais
    - N1: metástase em linfonodo(s) axilares homolateral(ais), móvel(eis).
    - N2: metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(ais) fixo(s) uns aos outros ou a estruturas vizinhas.
    - N3: metástase em linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral.
  - Tamanho tumoral ao início do tratamento: medida em milímetros, resultado da soma dos maiores diâmetros do tumor primário mamário e da lesão linfonodal axilar, segundos critérios RECIST (Therasse, et al., 2000). Categoria:
    - número em milímetros.

- Número de ciclos de quimioterapia: número de vezes em que foi administrada a combinação de citostáticos contendo adriamicina ou mitoxantrone desde o início do tratamento até a cirurgia. Categoria:
  - Ciclos em números absolutos.
- Cirurgia: mastectomia praticada após tratamento antitumoral primário. Categoria:
  - Sim.
  - Não.
  - Desconhecido.
- Radioterapia: tratamento radiofísico realizado adjuvante à cirurgia ou de caráter paliativo loco-regional. Categorias:
  - Adjuvante.
  - Paliativo.
  - Não realizada
  - Desconhecido.
- Estado no último controle: estado da doença quando do último controle registrado no prontuário da paciente. Categorias:
  - Recidiva: recorrência da doença local ou a distância, após observação da inexistência de doença com tratamento combinado sistêmico e loco-regional.
  - Progressão: aumento da doença loco-regional ou manifestação a distância em pacientes que nunca obtiveram remissão completa.

- Perdida sem doença.
- Perdida com doença.
- Sem evidência de doença.

### **3.6. Instrumentos para coleta**

Os dados dos prontuários selecionados, bem como os respectivos resultados da análise da imunoistoquímica, foram transcritos para a Ficha de Registro elaborada pelo investigador, a qual continha os dados clínicos, terapêuticos e de seguimento clínico (Anexo 4).

### **3.7. Processamento de dados e estatística**

Os dados das fichas codificadas foram revistos manualmente para correção do preenchimento e, a seguir, inseridos em um banco de dados elaborado com a utilização do programa *Excel (Microsoft- Office 2000)*. O processo de digitação foi realizado duas vezes pelo pesquisador principal para identificar inconsistências e códigos ilícitos por meio do mesmo programa e proceder às correções pertinentes.

Os resultados foram descritos na forma de tabelas de contingência, onde se empregou o teste exato de Fisher ou qui-quadrado para avaliar a associação entre esses cruzamentos (Fisher e Van Belle, 1993). A sobrevida livre de doença foi estimada pelo método de Kaplan e Meier (1958), compondo curvas descritas em gráficos. Para a comparação entre valores de medianas foi realizado o teste de Kruskal-Wallis, quando não válido o pressuposto de proporcionalidade de

riscos. Neste caso estimou-se a razão de riscos (ou *hazard ratios*) conforme modelos de riscos proporcionais (Cox, 1972). O teste de Wilcoxon foi utilizado para a comparação das curvas, quando estas não se mostravam proporcionais. Em toda a análise estatística foi utilizado o programa de computador SAS versão 8.2 (*SAS Institute Inc.*, Cary, NC, USA).

### **3.8. Aspectos éticos**

Foram seguidos os preceitos da Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996). Visando a preservar a identidade das pacientes, as fichas de inclusão no estudo foram identificadas apenas com o número do prontuário hospitalar. Já as fichas de registro foram identificadas com o número de ordem. Por se tratar de um estudo de coorte reconstituído e os tratamentos terem sido realizados segundo as normas e rotinas adotadas pela Área de Oncologia Ginecológica e Patologia Mamária, não apresentou implicações outras que a manutenção da confidencialidade das informações. Não foi, portanto, requerido consentimento informado às pacientes.

## 4. Resultados

---

A mediana de idade das 118 pacientes incluídas foi de 49 anos, sendo que 66 pacientes estavam na pré-menopausa (Tabela 1).

**TABELA 1**  
**Distribuição das características das pacientes**

| <b>Características</b>   | <b>Frequência absoluta<br/>(n=118)</b> | <b>Frequência relativa<br/>(%)</b> |
|--------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Idade (anos)</b>      |                                        |                                    |
| mediana (extremos)       | 49 (31-69)                             |                                    |
| <b>Estado menopausal</b> |                                        |                                    |
| pré-menopausa            | 66                                     | 55,9                               |
| pós-menopausa            | 52                                     | 44,1                               |

Após avaliação da extensão da doença, 43 pacientes tinham tumores estágio IIIA e 75 pacientes estágio IIIB. Em 10 pacientes os tumores foram classificados como T2, 36 como T3 e 71 pacientes como T4a/b. Em relação à axila, 13 pacientes tinham axila sem linfonodos palpáveis (N0) e 105 pacientes com linfonodos clinicamente comprometidos, sendo que 59 destas com linfonodos coalescidos (N2).

O exame histológico evidenciou carcinoma ductal infiltrante graus histológicos II e III em 6 e 104 pacientes, respectivamente. Em relação ao grau nuclear, 53 pacientes tinham tumores grau II e 57 grau III. Apenas 8 pacientes não tiveram graus histológico e nuclear definidos (Tabela 2).

**TABELA 2**  
**Distribuição das pacientes segundo as características da doença**

| <b>Características</b>              | <b>Frequência absoluta<br/>(n=118)</b> | <b>Frequência relativa<br/>(%)</b> |
|-------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Mediana tamanho tumoral (mm)</b> |                                        |                                    |
| mama (extremos)                     | 70 (0 – 150)                           |                                    |
| axila                               | 20 (0 – 70)                            |                                    |
| <b>Estádio clínico</b>              |                                        |                                    |
| IIIA                                | 43                                     | 36,4                               |
| IIIB                                | 75                                     | 63,6                               |
| <b>Tumor primário</b>               |                                        |                                    |
| T2                                  | 10                                     | 8,5                                |
| T3                                  | 36                                     | 30,5                               |
| T4a                                 | 2                                      | 1,7                                |
| T4b                                 | 69                                     | 58,5                               |
| Tx                                  | 1                                      | 0,8                                |
| <b>Linfonodos axilares</b>          |                                        |                                    |
| N0                                  | 13                                     | 11,0                               |
| N1                                  | 46                                     | 39,0                               |
| N2                                  | 59                                     | 50,0                               |
| <b>Grau histológico</b>             |                                        |                                    |
| II                                  | 6                                      | 5,1                                |
| III                                 | 104                                    | 88,1                               |
| desconhecido                        | 8                                      | 6,8                                |
| <b>Grau nuclear</b>                 |                                        |                                    |
| II                                  | 53                                     | 44,9                               |
| III                                 | 57                                     | 48,3                               |
| desconhecido                        | 8                                      | 6,8                                |

Quanto aos receptores hormonais, 44 pacientes (37,3%) tiveram imunoistoquímica revelando positividade para receptores de estrógeno e 43 (36,4%),

para progesterona. A negatividade dos receptores de estrógeno e progesterona foi determinada em 71 (60,2%) e 72 (61,0%) pacientes, respectivamente. Três pacientes não tiveram os receptores hormonais definidos (Tabela 3).

A superexpressão do *Her2/neu*, determinada por imunoperoxidase, foi considerada negativa (0 ou 1+) em 65 das pacientes (55,1%), fracamente positiva, ou 2+, em 18 pacientes (15,3%), e fortemente positiva, ou 3+, em 26 pacientes (22%) (Tabela 4).

**TABELA 3**  
**Distribuição das pacientes segundo a determinação dos receptores hormonais por imunoistoquímica**

| <b>Características</b>          | <b>Frequência absoluta<br/>(n=118)</b> | <b>Frequência relativa<br/>(%)</b> |
|---------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Receptor de estrógeno</b>    |                                        |                                    |
| Positivo                        | 44                                     | 37,3                               |
| Negativo                        | 71                                     | 60,2                               |
| desconhecido                    | 3                                      | 2,5                                |
| <b>Receptor de progesterona</b> |                                        |                                    |
| Positivo                        | 43                                     | 36,4                               |
| Negativo                        | 72                                     | 61,0                               |
| desconhecido                    | 3                                      | 2,5                                |

**TABELA 4**  
**Distribuição das pacientes segundo a determinação da expressão do *HER2/neu* por imunoistoquímica**

| <b>HER2/<i>neu</i></b> | <b>Frequência absoluta</b> | <b>Frequência relativa (%)</b> |
|------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| negativo/ +            | 65                         | 55,1                           |
| positivo 2+            | 18                         | 15,3                           |
| positivo 3+            | 26                         | 22,0                           |
| Desconhecido           | 9                          | 7,6                            |
| <b>Total</b>           | <b>118</b>                 | <b>100</b>                     |

Noventa e quatro pacientes receberam quimioterapia neo-adjuvante com esquema AC e 20 com esquema FAC. Quatro pacientes, em virtude de história de cardiopatia leve prévia, foram tratadas com protocolo MMM. A mediana de ciclos de quimioterapia neo-adjuvante recebidos foi de 3, sendo o mínimo de 2 e o máximo de 6 ciclos. O número de ciclos administrados foi decidido pelos médicos assistentes, sendo preferencialmente administrados 3 ciclos de acordo com o protocolo da Instituição.

As respostas clínicas foram avaliadas previamente à cirurgia, observando-se 74 respostas objetivas (62,7%) ao tratamento antitumoral, sendo 7 RC e 67 RP. Quarenta e três pacientes tiveram doença considerada estável e 1 com progressão clínica (Tabela 5). As medianas do tamanho tumoral da mama e da axila após a quimioterapia primária foram de 45mm e zero, com extremos entre zero e 120mm e zero e 50mm, respectivamente. A somatória dos diâmetros teve mediana de 50mm, com extremos de zero e 160mm.

**TABELA 5**  
**Distribuição das pacientes segundo a resposta**  
**clínica à quimioterapia neo-adjuvante**

| <b>Resposta</b> | <b>Frequência absoluta</b> | <b>Frequência relativa (%)</b> |
|-----------------|----------------------------|--------------------------------|
| Completa        | 7                          | 5,9                            |
| Parcial         | 67                         | 56,8                           |
| Estável         | 43                         | 36,4                           |
| Progressão      | 1                          | 0,8                            |
| <b>Total</b>    | <b>118</b>                 | <b>100</b>                     |

Apenas 3 pacientes (2,5%) não foram submetidas à cirurgia: pacientes 5, 17 e 99. As pacientes 5 e 17 mantiveram doença estável e irressecável após o tratamento neo-adjuvante, e a paciente 99 desenvolveu progressão loco-regional da doença.

Todas as pacientes operadas foram avaliadas quanto à resposta patológica. Quatro pacientes (3,5%) não tiveram doença residual (R0), com ausência de doença tanto na mama quanto na axila. Em seis pacientes (5,2%) foi constatada a presença de doença residual microscópica (R1) e nas 105 restantes (91,3%) constatou-se a presença de doença macroscópica (R2) (Tabela 6).

**TABELA 6**  
**Distribuição das pacientes segundo a resposta**  
**patológica à quimioterapia neo-adjuvante**

| Resposta     | Frequência absoluta | Frequência relativa (%) |
|--------------|---------------------|-------------------------|
| R0           | 4                   | 3,5                     |
| R1           | 6                   | 5,2                     |
| R2           | 105                 | 91,3                    |
| <b>Total</b> | <b>115</b>          | <b>100</b>              |

R0: remissão completa patológica; R1: presença de doença residual microscópica;  
R2: presença de doença residual macroscópica.

Quanto ao número de linfonodos comprometidos avaliados após a cirurgia, das 22 pacientes com axila negativa, ou livres de comprometimento neoplásico linfonodal à avaliação patologia, 4 alcançaram R0, 2 doença R1 e 16 R2. Vinte e oito pacientes tinham mais de 10 linfonodos positivos, sendo 1 com resposta

R1 na mama e 27 com resposta classificada como R2 no tumor primário (Tabela 7). Ressalta-se que todas as pacientes que alcançaram RO tinham, ao diagnóstico, axilas clinicamente comprometidas, sendo que 3 destas foram estadiadas como N2.

**TABELA 7**

**Correlação entre o número de linfonodos axilares comprometidos e a resposta patológica da mama ao tratamento neo-adjuvante (n=115)**

| Número de linfonodos | R0       |            | R1       |            | R2         |            |
|----------------------|----------|------------|----------|------------|------------|------------|
|                      | n        | (%)        | n        | (%)        | n          | (%)        |
| 0                    | 4        | 100        | 2        | 33,3       | 16         | 15,2       |
| 1 a 4                | 0        | 0,0        | 2        | 33,3       | 35         | 33,3       |
| 5 a 9                | 0        | 0,0        | 1        | 16,7       | 27         | 25,7       |
| ≥ 10                 | 0        | 0,0        | 1        | 16,7       | 27         | 25,7       |
| <b>Total</b>         | <b>4</b> | <b>100</b> | <b>6</b> | <b>100</b> | <b>105</b> | <b>100</b> |

RO: remissão completa patológica; R1: presença de doença residual microscópica;  
R2: presença de doença residual macroscópica.

O tratamento actínico adjuvante foi realizado em todas as pacientes submetidas à cirurgia. As pacientes com determinação de receptores hormonais positivos receberam, sem exceção, tamoxifeno em caráter adjuvante. Cinquenta e oito pacientes (49,6%) estavam livres de doença no registro de seu ultimo seguimento. Este foi perdido em cinco pacientes: quatro (3,4%) estavam sem evidência de doença aos 6, 9, 10 e 42 meses de seguimento e uma paciente (ficha 99) foi perdida com doença em atividade, 12 meses após o termino da quimioterapia primária. Esta teve a doença loco-regional considerada estável após 6 ciclos de quimioterapia primária e não foi submetida à cirurgia.

A avaliação da associação entre a expressão do HER2/*neu*, estado menopausal e as características do tumor, como grau histológico e grau nuclear, não foi significativa. Os tumores sem receptores de estrógeno e progesterona tinham com maior frequência a imunohistoquímica 3+ para a expressão HER2/*neu*, ocorrendo uma tendência de associação significativa em relação ao receptor de progesterona negativo (qui-quadrado,  $p=0,0705$ ) (Tabela 8).

**TABELA 8**  
**Avaliação da associação entre a expressão do HER2/*neu*, estado menopausal, graus histológico e nuclear e receptores hormonais**

| Variável                            | HER2/neu          |      |             |      | Valor-p  |
|-------------------------------------|-------------------|------|-------------|------|----------|
|                                     | negativa/ 1+ / 2+ |      | positiva 3+ |      |          |
|                                     | N                 | (%)  | N           | (%)  |          |
| <b>Estado menopausal</b>            |                   |      |             |      |          |
| Pré-menopausa                       | 47                | 56,6 | 14          | 53,8 | 0,8032*  |
| Pós-menopausa                       | 36                | 43,4 | 12          | 46,2 |          |
| <b>Grau Histológico<sup>#</sup></b> |                   |      |             |      |          |
| II                                  | 5                 | 6,4  | 1           | 4,0  | 1,0000** |
| III                                 | 73                | 93,6 | 24          | 96,0 |          |
| <b>Grau Nuclear<sup>#</sup></b>     |                   |      |             |      |          |
| II                                  | 37                | 47,4 | 12          | 48,0 | 0,9808*  |
| III                                 | 41                | 52,6 | 13          | 52,0 |          |
| <b>RE<sup>##</sup></b>              |                   |      |             |      |          |
| Positivo                            | 34                | 41,0 | 7           | 26,9 | 0,1972*  |
| Negativo                            | 49                | 59,0 | 19          | 73,1 |          |
| <b>RP<sup>##</sup></b>              |                   |      |             |      |          |
| Positivo                            | 35                | 42,2 | 6           | 23,1 | 0,0705*  |
| Negativo                            | 48                | 57,8 | 20          | 76,9 |          |

<sup>#</sup> 8 desconhecidos; <sup>##</sup> 5 desconhecidos; \*Teste qui-quadrado; \*\* Teste exato de Fisher

Quanto à resposta clínica ao tratamento neo-adjuvante, não foi observada uma associação entre esta e a expressão do HER2/*neu*, ou a presença ou não dos receptores hormonais ou, ainda, do grau histológico ou nuclear do tumor (Tabela 9). O estágio clínico e o estado menopausal das pacientes tampouco estiveram associados à resposta clínica (Tabela 10).

**TABELA 9**

**Avaliação da associação entre a resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante e a expressão do HER2/*neu*, presença dos receptores hormonais e os graus histológico e nuclear do tumor primário**

| Variável                | Resposta Clínica |      |         |      |         |      | Valor p* |
|-------------------------|------------------|------|---------|------|---------|------|----------|
|                         | Completa         |      | Parcial |      | Estável |      |          |
|                         | n                | (%)  | n       | (%)  | n       | (%)  |          |
| <b>HER2/neu</b>         |                  |      |         |      |         |      |          |
| Negativa/1+/2+          | 5                | 83,3 | 48      | 76,2 | 29      | 74,4 | 1,0000   |
| Positiva 3+             | 1                | 16,7 | 15      | 23,8 | 10      | 25,6 |          |
| Desconhecido            | 1                |      | 4       |      | 4       |      |          |
| <b>RE</b>               |                  |      |         |      |         |      |          |
| Positivo                | 3                | 42,9 | 25      | 37,9 | 15      | 36,6 | 1,0000   |
| Negativo                | 4                | 57,1 | 41      | 62,1 | 26      | 63,4 |          |
| Desconhecido            | 0                |      | 1       |      | 2       |      |          |
| <b>RP</b>               |                  |      |         |      |         |      |          |
| Positivo                | 3                | 42,9 | 22      | 33,3 | 17      | 41,5 | 0,6604   |
| Negativo                | 4                | 57,1 | 44      | 66,7 | 24      | 58,5 |          |
| Desconhecido            | 0                |      | 1       |      | 2       |      |          |
| <b>Grau histológico</b> |                  |      |         |      |         |      |          |
| II                      | 1                | 14,3 | 3       | 4,9  | 2       | 4,9  | 0,4788   |
| III                     | 6                | 85,7 | 58      | 95,1 | 39      | 95,1 |          |
| Desconhecido            | 0                |      | 6       |      | 2       |      |          |
| <b>Grau nuclear</b>     |                  |      |         |      |         |      |          |
| II                      | 4                | 57,1 | 33      | 54,1 | 16      | 39,0 | 0,2894   |
| III                     | 3                | 42,9 | 28      | 45,9 | 25      | 61,0 |          |
| Desconhecido            | 0                |      | 6       |      | 2       |      |          |

\*Teste exato de Fisher

**TABELA 10**

**Avaliação da associação entre a resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante, estágio clínico e estado menopausal (n= 117)**

| Variável                 | Resposta Clínica |      |         |      |         |      | Valor p* |
|--------------------------|------------------|------|---------|------|---------|------|----------|
|                          | Completa         |      | Parcial |      | Estável |      |          |
|                          | n                | (%)  | n       | (%)  | n       | (%)  |          |
| <b>Estádio clínico</b>   |                  |      |         |      |         |      |          |
| IIIA                     | 5                | 71,4 | 23      | 34,3 | 15      | 34,9 | 0,1806   |
| IIIB                     | 2                | 28,6 | 44      | 65,7 | 28      | 65,1 |          |
| <b>Estado menopausal</b> |                  |      |         |      |         |      |          |
| Pré menopausal           | 5                | 71,4 | 38      | 56,7 | 23      | 53,5 | 0,7221   |
| Pós menopausal           | 2                | 28,6 | 29      | 43,3 | 20      | 46,5 |          |

\*Teste exato de Fisher

Na busca de possíveis fatores preditivos para a resposta patológica, não se encontrou correlação significativa com a expressão do HER2/*neu*, apesar da aparente maior probabilidade das pacientes com imunohistoquímica negativa, 1+ ou 2+ alcançarem R0 ou R1. Estas respostas também foram, em maior frequência, observadas em pacientes sem receptores de estrogênio e progesterona, porém esta correlação mostrou-se estatisticamente significativa apenas nos casos receptores de progesterona negativos (Tabela 11). Observou-se correlação entre o grau nuclear e a resposta patológica, com maior probabilidade das pacientes portadoras de tumores grau nuclear III alcançarem R0 ou R1. Estas respostas patológicas também foram observadas nos tumores com grau histológico III; contudo, sem significância estatística (Tabela 11).

**TABELA 11**

**Avaliação da correlação entre a resposta patológica e a expressão do HER2/*neu*, receptores de estrógeno e progesterona, graus histológico e nuclear (n=115)**

| Variável                | Resposta Patológica |       |    |       |    |      | Valor p* |
|-------------------------|---------------------|-------|----|-------|----|------|----------|
|                         | RO                  |       | R1 |       | R2 |      |          |
|                         | N                   | (%)   | n  | (%)   | n  | (%)  |          |
| <b>HER2/neu</b>         |                     |       |    |       |    |      |          |
| Negativa/1+/2+          | 3                   | 100,0 | 4  | 66,7  | 74 | 75,5 | 0,6869   |
| Positiva 3+             | 0                   | 0,0   | 2  | 33,3  | 24 | 24,5 |          |
| Desconhecido            | 1                   |       | 0  |       | 7  |      |          |
| <b>RE</b>               |                     |       |    |       |    |      |          |
| Positivo                | 0                   | 0,0   | 1  | 16,7  | 42 | 40,8 | 0,1583   |
| Negativo                | 4                   | 100,0 | 5  | 83,3  | 61 | 59,2 |          |
| Desconhecido            | 0                   |       | 0  |       | 2  |      |          |
| <b>RP</b>               |                     |       |    |       |    |      |          |
| Positivo                | 0                   | 0,0   | 0  | 0,0   | 42 | 40,8 | 0,0336   |
| Negativo                | 4                   | 100,0 | 6  | 100,0 | 61 | 59,2 |          |
| Desconhecido            | 0                   |       | 0  |       | 2  |      |          |
| <b>Grau histológico</b> |                     |       |    |       |    |      |          |
| II                      | 0                   | 0,0   | 0  | 0,0   | 6  | 6,1  | 1,0000   |
| III                     | 3                   | 100,0 | 6  | 100,0 | 92 | 93,9 |          |
| Desconhecido            | 1                   |       | 0  |       | 7  |      |          |
| <b>Grau nuclear</b>     |                     |       |    |       |    |      |          |
| II                      | 1                   | 33,3  | 0  | 0,0   | 52 | 53,1 | 0,0213   |
| III                     | 2                   | 66,7  | 6  | 100,0 | 46 | 46,9 |          |
| Desconhecido            | 1                   |       | 0  |       | 7  |      |          |

\*Teste exato de Fisher

Quanto ao estado menopausal, não houve correlação significativa com a resposta patológica; por outro lado, esta se mostrou significativa ao estágio clínico, sendo as respostas mais favoráveis nas pacientes com estágio clínico IIIA (Tabela 12).

Com relação à resposta clínica ao tratamento neo-adjuvante, esta teve forte correlação com a resposta patológica, tendo as pacientes com resposta

clínica completa maior probabilidade de alcançar remissão patológica R0 (Tabela 13).

**TABELA 12**

**Avaliação da correlação entre a resposta patológica à quimioterapia neo-adjuvante, estágio clínico e estado menopausal das pacientes (n=115)**

| Variável                 | Resposta Patológica |       |    |      |    |      | Valor p* |
|--------------------------|---------------------|-------|----|------|----|------|----------|
|                          | RO                  |       | R1 |      | R2 |      |          |
|                          | n                   | (%)   | n  | (%)  | n  | (%)  |          |
| <b>Estádio clínico</b>   |                     |       |    |      |    |      |          |
| IIIA                     | 4                   | 100,0 | 1  | 16,7 | 38 | 36,2 | 0,0209   |
| IIIB                     | 0                   | 0,0   | 5  | 83,3 | 67 | 63,8 |          |
| <b>Estado menopausal</b> |                     |       |    |      |    |      |          |
| Pré menopausal           | 3                   | 75,0  | 2  | 33,3 | 60 | 57,1 | 0,5282   |
| Pós menopausal           | 1                   | 25,0  | 4  | 66,7 | 45 | 42,9 |          |

\*Teste exato de Fisher

**TABELA 13**

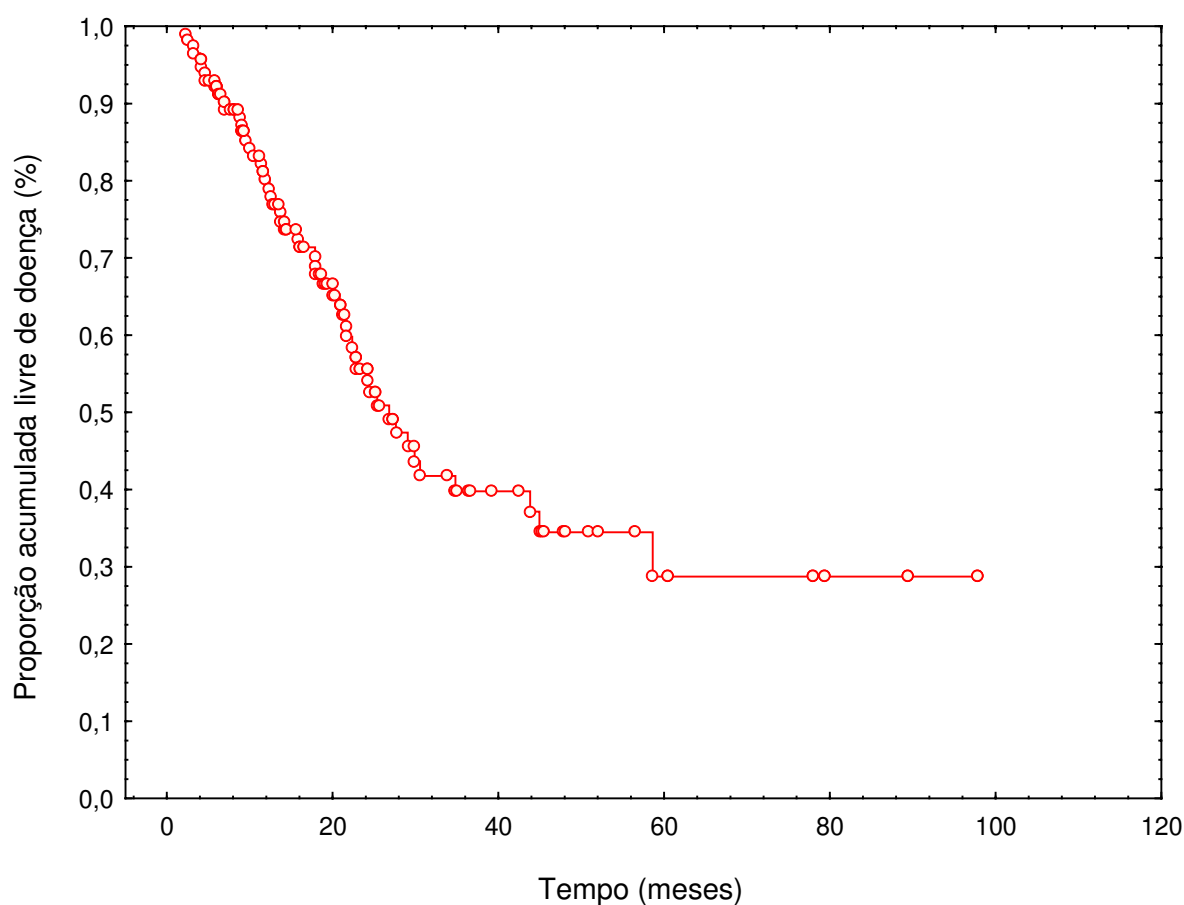
**Avaliação da correlação entre a resposta patológica e a resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante (n= 115)**

| Resposta Clínica | Resposta Patológica |      |    |      |    |      | Valor p* |
|------------------|---------------------|------|----|------|----|------|----------|
|                  | RO                  |      | R1 |      | R2 |      |          |
|                  | n                   | (%)  | n  | (%)  | n  | (%)  |          |
| Completa         | 3                   | 75,0 | 0  | 0,0  | 4  | 3,8  | 0,0016   |
| Parcial          | 1                   | 25,0 | 5  | 83,3 | 61 | 58,7 |          |
| Estável          | 0                   | 0,0  | 1  | 16,7 | 40 | 38,5 |          |

\*Teste exato de Fisher

A mediana da sobrevida livre de doença foi de 18 meses para todo o grupo (Figura1). Na análise exploratória bivariada para a taxa de sobrevida livre

de doença, não houve diferença significativa com relação aos receptores de estrógeno e progesterona, grau nuclear e/ou histológico, resposta patológica, estado menopausal ou estágio clínico (Anexo 5). Mostraram-se significantes o número de linfonodos comprometidos identificados após a cirurgia (Tabela 14) (Figura 2), e a superexpressão do HER2/*neu* (Tabelas 15 e 16), sendo mais significativa quando considerada a imunoistoquímica 2+ como resultado negativo (Tabela 16) (Figura 3).



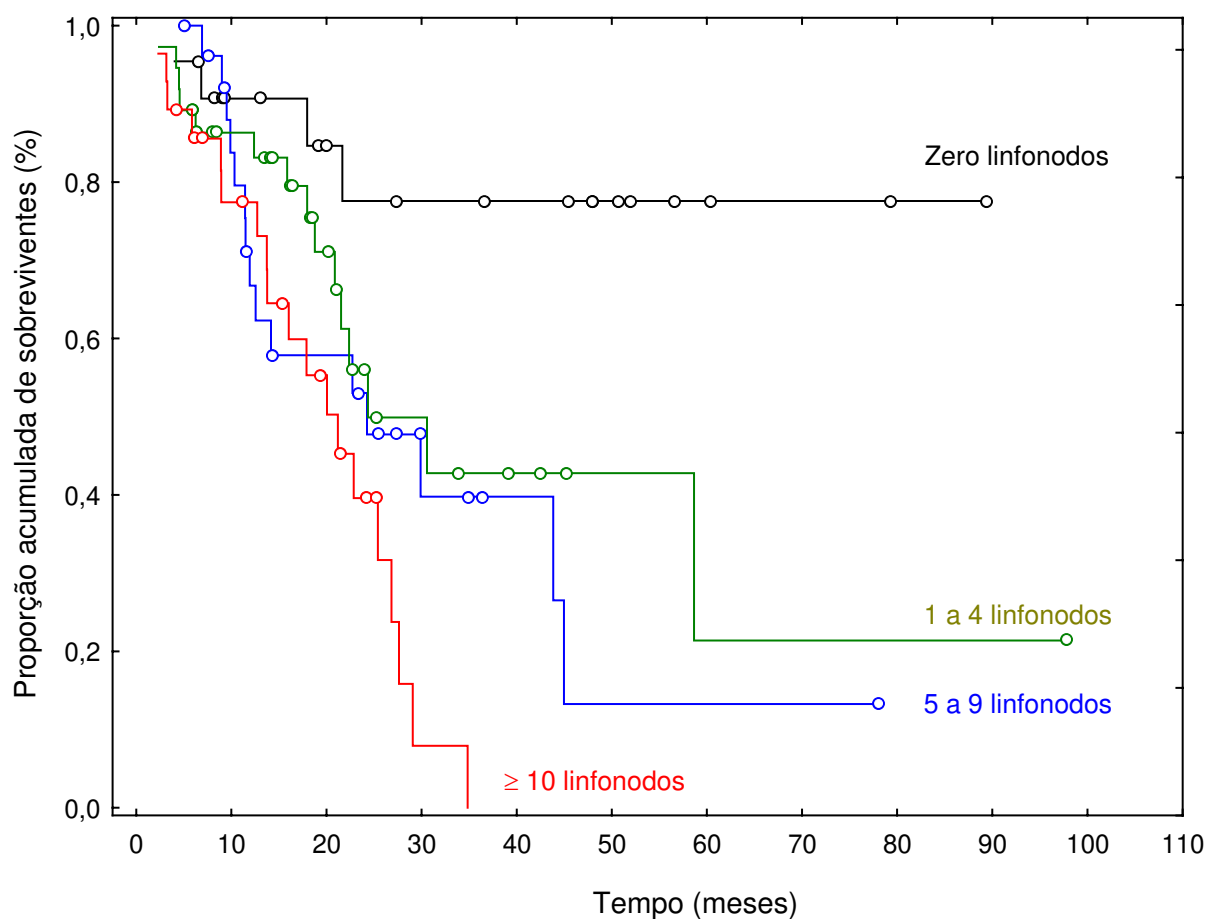
**Figura 1.** Sobrevida livre de doença de todas as pacientes estudadas.

TABELA 14

Sobrevida livre de doença segundo o número de linfonodos positivos

| Número Linfonodos | n          | Recidivas<br>n (%) | Proporção livre de doença (%) |             |              | HR         | IC95%          | Valor-p       |
|-------------------|------------|--------------------|-------------------------------|-------------|--------------|------------|----------------|---------------|
|                   |            |                    | 24<br>meses                   | 36<br>meses | >36<br>meses |            |                |               |
| 0                 | 22         | 4 (18,2)           | 77,6                          | 77,6        | 77,6         | Referência |                |               |
| 1 a 4             | 37         | 15 (40,5)          | 56,1                          | 42,8        | 21,4         | 3,59       | (1,17 – 10,98) |               |
| 5 a 9             | 27         | 15 (55,6)          | 53,0                          | 39,8        | 13,3         | 4,60       | (1,51 – 14,6 ) |               |
| ≥ 10              | 28         | 19 (67,9)          | 55,3                          | 39,6        | 7,9          | 7,77       | (2,54 – 23,7 ) |               |
| <b>Total</b>      | <b>114</b> | <b>53 (46,5)</b>   |                               |             |              |            |                | <b>0,0429</b> |

HR: razão de riscos; IC: intervalo de confiança

**Figura 2.** Sobrevida livre de doença segundo o número de linfonodos positivos.

**TABELA 15**

**Sobrevida livre de doença segundo a determinação do HER2/*neu***

| Her2/ <i>neu</i> * | n          | Recidivas<br>n (%) | Proporção livre de doença (%) |             |              | HR                 | IC95% | Valor-p |
|--------------------|------------|--------------------|-------------------------------|-------------|--------------|--------------------|-------|---------|
|                    |            |                    | 24<br>meses                   | 36<br>meses | >36<br>meses |                    |       |         |
| Negativa/+         | 63         | 25 (18,2)          | 61,1                          | 52,4        | 40,6         | Referência         |       |         |
| Positiva 2+        | 18         | 10 (55,6)          | 33,6                          | 16,8        | 16,8         | 1,94 (0,92 – 4,11) |       |         |
| Positiva 3+        | 26         | 15 (57,7)          | 40,0                          | 20,0        | 20,0         | 2,44 (1,27 – 4,69) |       |         |
| <b>Total</b>       | <b>107</b> | <b>50 (46,7)</b>   | <b>0,0135</b>                 |             |              |                    |       |         |

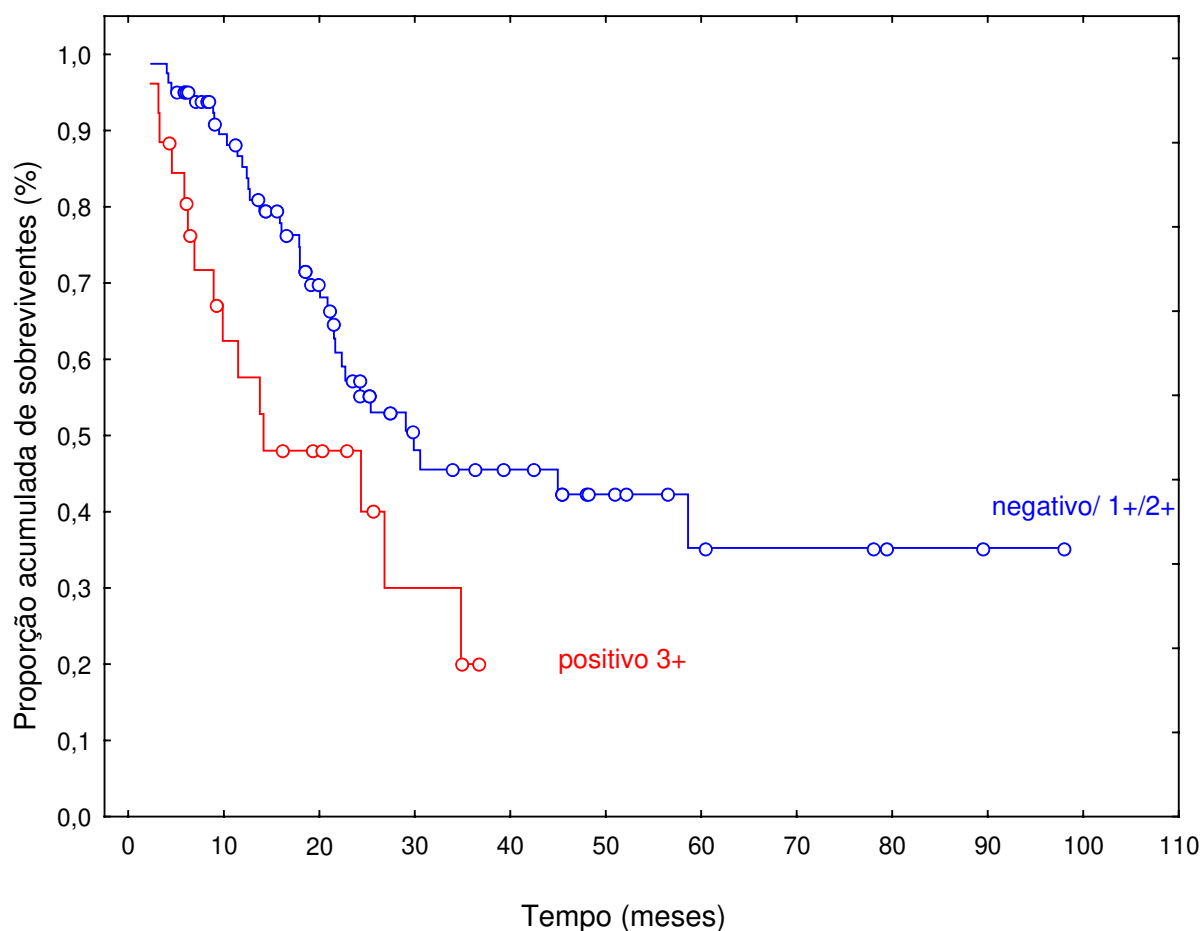
HR: razão de riscos; IC: intervalo de confiança; \* 8 pacientes Her2/*neu* desconhecidos

**TABELA 16**

**Sobrevida livre de doença segundo a determinação HER2/*neu***

| Her2/ <i>neu</i> * | n          | Recidivas<br>n (%) | Proporção livre de doença (%) |             |              | HR                 | IC95% | Valor-p |
|--------------------|------------|--------------------|-------------------------------|-------------|--------------|--------------------|-------|---------|
|                    |            |                    | 24<br>meses                   | 36<br>meses | >36<br>meses |                    |       |         |
| Negativa/1+/2+     | 81         | 35 (43,2)          | 57,2                          | 45,5        | 35,2         | Referência         |       |         |
| Positiva 3+        | 26         | 15 (57,7)          | 40,0                          | 20,0        | 20,0         | 1,85 (1,04 – 3,30) |       |         |
| <b>Total</b>       | <b>107</b> | <b>50 (46,7)</b>   | <b>0,0058</b>                 |             |              |                    |       |         |

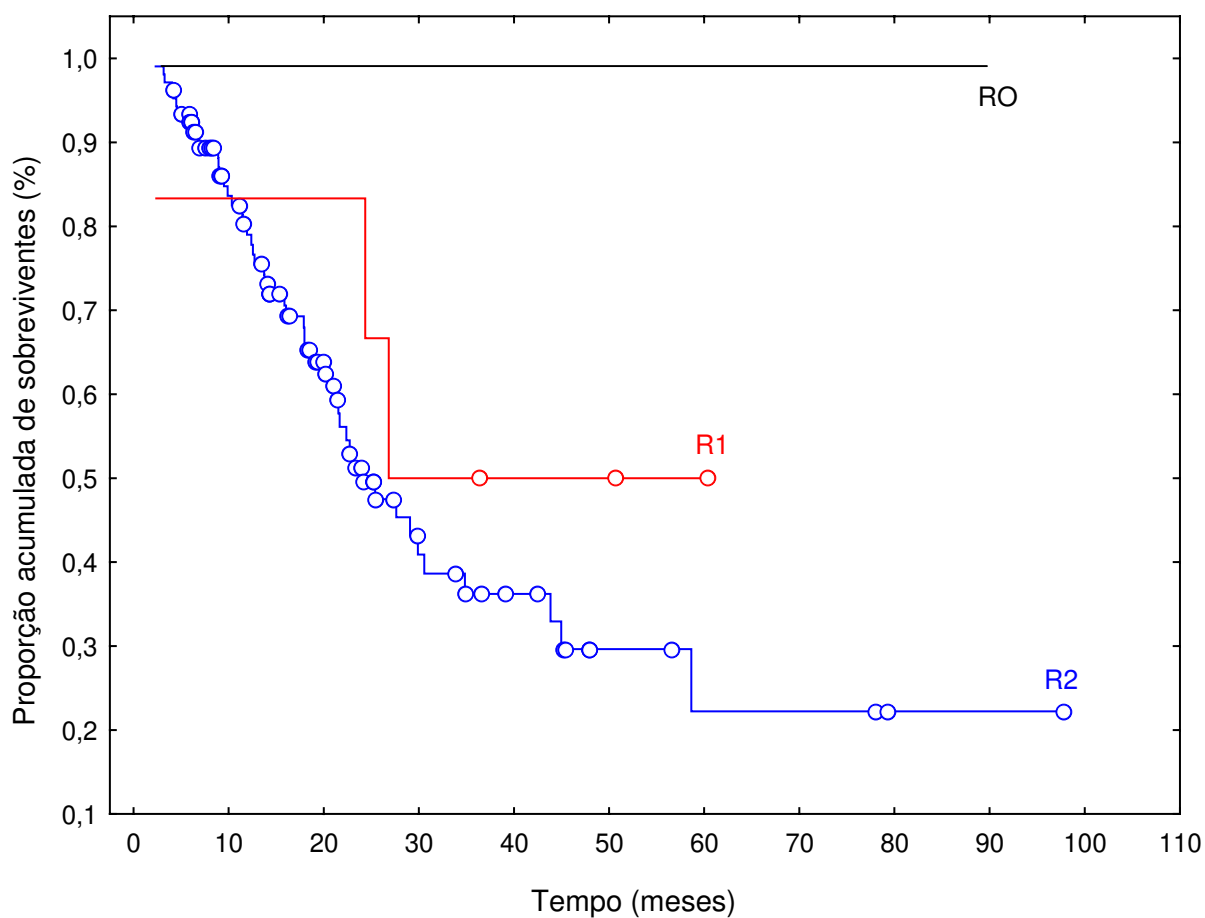
HR: razão de riscos; IC: intervalo de confiança; \* 8 pacientes Her2/*neu* desconhecidos



**Figura 3.** Sobrevida livre de doença segundo a expressão do HER2/neu.

Em relação à resposta patológica, devido ao pequeno tamanho dos grupos e baixo número de eventos, sendo ausente no grupo de pacientes com resposta classificada como R0, utilizou-se o teste não paramétrico Kuskall-Wallis para avaliação das diferenças entre as medianas, sendo a diferença significativa entre as mesmas ( $p=0,037$ ). As medianas de seguimento para as pacientes que alcançaram

R0, R1 e R2 foram de 39,6 meses (extremos: 13 – 89,5), 31,6 meses (extremos: 2,4 – 60,4), e 16,4 meses (extremos: 2,3 – 97,9), respectivamente (Figura 4).



**Figura 4.** Sobrevida livre de doença segundo a resposta patológica ao tratamento neo-adjuvante.

Na análise multivariada incorporaram-se os fatores receptores de estrógeno e progesterona, expressão HER2/*neu* por imunoistoquímica, graus histológico e nuclear, estágio clínico, resposta patológica, estado menopausal e número de

linfonodos axilares positivos. Os resultados estão demonstrados na Tabela 17. Apenas o número de linfonodos positivos teve correlação significativa com a sobrevida livre de doença, sendo fatores de risco os receptores de progesterona negativos e a resposta patológica macroscópica.

**TABELA 17**

**Análise multivariada: fatores prognósticos para a sobrevida livre de doença**

| Variável                 | HR    | IC(95%)        | Valor p |
|--------------------------|-------|----------------|---------|
| Her2/ <i>neu</i>         | 1,254 | 0,600 – 2,619  | 0,547   |
| Receptor de progesterona | 0,561 | 0,206 – 1,525  | 0,257   |
| Receptor de estrógeno    | 1,053 | 0,392 – 2,840  | 0,918   |
| Grau Histológico         | 0,801 | 0,251 – 2,557  | 0,707   |
| Grau Nuclear             | 1,313 | 0,698 – 2,471  | 0,398   |
| Estádio                  | 1,041 | 0,557 – 1,945  | 0,900   |
| Resposta patológica      | 0,517 | 0,143 – 1,869  | 0,314   |
| Estado menopausal        | 1,146 | 0,589 – 2,229  | 0,687   |
| Linfonodos positivos 1-4 | 4,295 | 1,251 – 14,745 | 0,020   |
| Linfonodos positivos 5-9 | 4,393 | 1,254 – 15,387 | 0,020   |
| Linfonodos positivos >10 | 7,619 | 2,244 – 25,868 | 0,001   |

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; p: grau de significância

## ***5. Discussão***

---

Avaliamos, retrospectivamente, 118 pacientes com diagnóstico de neoplasia de mama localmente avançada e submetidas à quimioterapia neo-adjuvante com antraciclina, não tendo sido identificada uma associação entre a expressão do HER2/*neu* e o estado menopausal das pacientes, e o grau histológico e/ou nuclear e a presença de receptores hormonais no tumor. Também não observamos uma correlação de todos estes fatores com a resposta clínica ao tratamento. Entretanto, verificou-se que a negatividade do receptor de progesterona, o estágio clínico e a resposta clínica ao tratamento neo-adjuvante estavam correlacionados com a resposta patológica à quimioterapia. Em relação à sobrevida livre de doença, apenas o número de linfonodos axilares positivos identificados após cirurgia emergiu como fator prognóstico destas mulheres.

Vários estudos têm sido realizados na busca de fatores que identifiquem as pacientes que mais se beneficiariam de terapêutica específica, ou fatores ditos preditivos. Estes poderiam prever a resposta ao tratamento e permitir, no futuro, a seleção de pacientes para esquemas quimioterápicos mais efetivos (Merkel e Osborne, 1989; Clark, 2000; Wolf e Davidson, 2000).

Os fatores preditivos muitas vezes se confundem com os fatores prognósticos, não relacionados à resposta ao tratamento específico, mas à evolução da doença, independentemente da terapêutica escolhida.

Como fatores prognósticos definidos para o câncer de mama, estabeleceram-se o tamanho do tumor primário, o número de linfonodos axilares comprometidos pela neoplasia, os graus histológico e nuclear, subtipo histológico, taxa de proliferação celular, extensão do componente intraductal e presença de invasão linfovascular pelo tumor na mama (Chang e Hilsenbeck, 2004).

Entre os fatores ainda considerados “auxiliares” estão incluídos os receptores hormonais, o marcador de proliferação celular Ki-67, a ploidia celular, marcadores da regulação do ciclo celular como ciclina D1 e ciclina E; oncogenes como *H-ras* e *c-myc*; genes supressores, como p53; moléculas de adesão celular como cadherina E; genes reguladores da apoptose como Bcl-2; proteases, e a amplificação ou superexpressão do gene *HER2/neu*. Muitos destes fatores auxiliares ainda carecem de padronização e convalidação para utilização nas avaliações rotineiras (Ross e Harbeck, 2005).

Entre os fatores prognósticos, alguns se consolidaram como fatores preditivos de resposta à terapêutica específica, como a presença de receptores celulares de estrógeno e/ou progesterona para a resposta ao tratamento anti-estrogênico, e a amplificação e/ou superexpressão do *HER2/neu* para a resposta ao tratamento com anticorpo monoclonal trastuzumab (Ross e Harbeck, 2005), sendo que a avaliação deste último foi recomendada pela *American Cancer*

*Society* e pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2005) a todas as pacientes com diagnóstico inicial de câncer de mama.

Neste estudo avaliamos alguns fatores na tentativa de identificar uma associação entre eles, a resposta ao tratamento antitumoral e a evolução das pacientes. Analisamos o papel da superexpressão do gene *HER2/neu*, graus histológico e nuclear do tumor, presença dos receptores hormonais, diferentes respostas ao tratamento, tanto avaliadas clinicamente como patologicamente, bem como o número de linfonodos axilares comprometidos observados após a mastectomia.

Obtivemos neste trabalho os resultados de imunohistoquímica 3+ e 2+ para a superexpressão do *HER2/neu* em 22% e 15,3% das amostras analisadas, respectivamente. À semelhança da publicação de Hartmann et al. (1994), consideramos apenas os resultados 3+ como positivos para a superexpressão do *HER2/neu*, baseados na correlação superior a 90% entre as avaliações de imunohistoquímica 3+ e o método FISH (Hofmann et al., 2003; Cardoso e Durbecq, 2005), este último considerado de maior acurácia na determinação objetiva da amplificação do gene *HER2/neu* (Press et al., 2002), e também nos resultados descritos por Vogel et al. (2002), e Hofmann et al. (2003). Estes autores, em estudos similares, descreveram respostas objetivas ao tratamento com anticorpo monoclonal trastuzumab exclusivamente para as pacientes com imunohistoquímica positiva 3+. Não observaram, em ambos os estudos, respostas objetivas para as pacientes com resultados de imunohistoquímica 2+.

Portanto, analisando os resultados com imunohistoquímica para *HER2/neu* 3+ em 22% do presente estudo, verificamos que estes estão de acordo com

outros relatados na literatura, que variam entre 19% e 33% de positividade para a superexpressão do gene em questão (Guterson et al., 1992; Thor et al., 1998; Vincent-Salomon et al., 2000; Jukkola et al., 2001; Zhang et al., 2003).

Não obtivemos uma associação significativa entre a superexpressão do HER2/*neu* e o grau histológico, resultados também observados por Vincent-Salomon et al.(2000) e Linderholm et al. (2004). Ressaltamos, entretanto, que esta associação pode não ter sido significativa em virtude do pequeno número de tumores classificados como grau II na amostra deste estudo. Não observamos, tampouco, uma associação com o grau nuclear. Todavia, outros autores descreveram a presença desta associação tanto em relação ao grau histológico (Guterson et al., 1992; Thor et al., 1998; Jukkola et al., 2001) como ao nuclear (Hartmann et al., 1994; Thor et al., 1998; Zhang et al., 2003).

Outra associação freqüentemente descrita refere-se à existente entre a superexpressão do gene HER2 e a ausência de receptores hormonais (Guterson et al., 1992; Hartmann et al., 1994; Paik et al., 1998; Thor et al., 1998; Ferrero-Poüs et al., 2000; Jukkola et al., 2001; Ménard et al., 2002; Zhang et al., 2003; Linderholm et al., 2004). A não associação entre a superexpressão do gene e os receptores de estrógeno também foi relatada (Hegg, 1992). No presente trabalho foi observada apenas uma tendência a uma associação significativa com a determinação de receptores de progesterona negativos, talvez em virtude do tamanho da amostra avaliada.

Em relação ao estado menopausal, os resultados na literatura são conflitantes. Outros autores não observaram, como neste estudo, uma associação entre o estado menopausal e a expressão do HER2/*neu* (Vincent-Salomon et al., 2000). Porém, a associação da superexpressão deste gene ora com a pré-menopausa (Ménard et al., 2002) ora com a pós-menopausa tem sido reportada (Jukkola et al., 2001).

Tendo em conta que a identificação de fatores associados à resposta à quimioterapia poderiam auxiliar na seleção de pacientes com maior probabilidade de alcançarem resposta objetiva e na definição de melhores estratégias terapêuticas, potencialmente evitando-se exposição desnecessária à toxicidade, diferentes fatores têm sido objeto de investigação, sendo que, particularmente, a resposta completa foi identificada como fator prognóstico favorável em relação à evolução clínica das pacientes portadoras de neoplasia mamária localmente avançada (Hortobagyi et al., 1995).

Neste trabalho observamos 62,7% de respostas objetivas clínicas, sendo 7 RC (5,9%). A taxa de respostas globais está próxima à descrita em publicações sobre quimioterapia neo-adjuvante com antraciclinas, que variam entre aproximadamente 70% e 80% (Piccart et al., 1988; Sataloff et al., 1995; Vincent-Salomon et al., 2000; Zhang et al., 2003; Diéras et al., 2004; Petit et al., 2004). A taxa de respostas clínicas completas foi, por sua vez, similar à de estudos que incluem tumores primários de grande volume, à semelhança do presente estudo (Piccart et al., 1988; Zhang et al., 2003; Diéras et al., 2004).

Não observamos, entretanto, correlação da resposta clínica com a superexpressão do HER2/*neu*, estado menopausal das pacientes, estágio da doença, o grau histológico ou nuclear ou, ainda, com a expressão dos receptores hormonais.

A não associação entre a resposta clínica e a superexpressão do HER2/*neu* (Zhang et al., 2003; Carey et al., 2004; Petit et al., 2004), o grau histológico (Petit et al., 2004) e receptores hormonais (AAS et al., 2003), também foram observados por outros autores. Contudo, AAS e colaboradores descreveram uma correlação entre a superexpressão do HER2/*neu* e o grau histológico, de Jacquillat et al. (1988) com esta última e com o estado menopausal. Já Petit et al. (2004), descreveram uma associação com a ausência de receptores hormonais.

Diversas publicações têm confirmado o valor prognóstico da resposta patológica à quimioterapia primária para o câncer de mama (Feldman et al., 1986; Bonadona et al., 1990,1998; Fisher et al., 1997; Kuerer et al., 1998b; 1999). Como ilustração, em publicação envolvendo os resultados de mais de 1500 mulheres avaliadas, Wolmark et al. (2001), atualizaram os nove anos de seguimento do estudo NSBP-B18, o qual comparou 4 ciclos do esquema AC pré ou pós-cirurgia, mantendo a não a diferença entre os grupos quanto à sobrevida global. Entretanto, em subanálise do grupo de pacientes submetidas à quimioterapia neo-adjuvante, tornou-se ainda mais consistente e significativa a correlação entre a resposta patológica e a sobrevida. Com 13% de taxa de respostas patológicas completas, estas pacientes obtiveram 50% na redução de risco de morte quando comparadas com as demais.

Neste estudo obtivemos apenas 4 respostas patológicas completas (3,4%), e apesar da não realização de uma análise de regressão logística em virtude do baixo número de eventos, ressaltamos que todas as 4 pacientes mantiveram-se livres de doença, com mediana de seguimento de 39,6 meses, colocando em evidência o benefício alcançado com a ausência de neoplasia residual à mastectomia pós-quimioterapia e reforçando o interesse em se identificar fatores relacionados à obtenção destas respostas.

Diferentes publicações descreveram respostas completas patológicas entre 4% e 20%, com esquemas neo-adjuvantes contendo antraciclina (Bonadonna et al., 1990; Singletary et al., 1992; Sataloff et al., 1995; Kuerer et al., 1999; Chen et al., 2004; Diéras et al., 2004; Petit et al., 2004; Thomas et al., 2004). No presente estudo apenas 3,4% das pacientes alcançaram resposta completa patológica, similar ao resultado reportado por Bonadonna e colaboradores. Entretanto, devemos destacar que naquela publicação foram utilizados diferentes esquemas quimioterápicos neo-adjuvantes, incluindo esquemas sem antraciclina.

A maior taxa de resposta observada pelos autores acima poderia ser atribuída a tumores primários menos volumosos. O tamanho do tumor primário, bem como a carga tumoral total, incluindo a doença axilar, são reconhecidamente fatores prognósticos e envolvidos na resposta ao tratamento primário (Piccart et al., 1992; Hortobagyi et al., 1995). O grupo de Milão já descrevera em 1990 (Bonadonna et al., 1990) que a redução do volume tumoral seria inversamente proporcional ao diâmetro do tumor primário, com uma redução deste a menos

de 3cm após a quimioterapia primária, em 29% dos tumores com mais de 6,0cm e em 93% dos tumores com diâmetros de 3cm a 4cm.

A grande carga tumoral presente nas pacientes analisadas neste trabalho fica patente quando as comparamos com as características dos tumores das pacientes incluídas em outros estudos. Assim, aproximadamente 60% das pacientes deste estudo tiveram estadiamento do tumor primário definido como T4b, e apenas 8,5% como T2. Cinquenta por cento destas pacientes tinham comprometimento axilar classificado como N2. Em contrapartida, no estudo de DIÉRAS e colaboradores (2004), apenas pacientes com tumores T2-3 e N0-1 foram incluídas e, no estudo de Thomas et al. (2004), 56% dos tumores das pacientes avaliadas foram classificados como T0-3, e apenas 39% como N2 axilar. Kuerer et al. (1999), por sua vez, descreveram em seu trabalho 40% das pacientes com doença axilar N2/3 e 39% dos tumores primários T4. Apesar da obtenção da remissão patológica completa ter sido independente do tamanho inicial do tumor primário, estes últimos autores descreveram taxas de resposta de 21% e 7% para os grupos T0-2 e T3-4, respectivamente. Esse último resultado está mais próximo ao obtido no presente estudo, onde a mediana do diâmetro do tumor primário das pacientes analisadas foi de 7,0cm e a do outro estudo 6,0cm.

Já em relação à análise de possíveis correlações com a resposta patológica, a superexpressão do HER2/*neu* não alcançou, no presente estudo, significância estatística, sendo que a ausência desta interação também foi descrita por diversos autores (Vicent-Salomon et al., 2000; Zhang et al., 2003; Petit et al., 2004).

Observamos na literatura publicações associando a resposta patológica aos receptores hormonais negativos (Bonadonna et al., 1999; Kuerer et al., 1999; Vicent-Salomon et al., 2000; Diéras et al., 2004). Por outro lado, uma análise retrospectiva do *M.D. Anderson Cancer Center* (Zhang et al., 2002) não identificou esta associação. Tampouco Petit et al. (2004) observaram esta possível associação. No presente estudo, apesar da maior frequência de respostas favoráveis em pacientes com tumores com receptores negativos, apenas a negatividade do receptor de progesterona mostrou-se preditor para a resposta patológica.

Em revisão sistemática realizada por Gonçalves et al., (2004), incluindo 14 artigos e totalizando 7978 pacientes, os valores preditivos positivos da resposta clínica para a patológica variaram entre 26% e 52%. Observamos na análise do presente estudo uma associação entre a resposta patológica e a resposta clínica, também mencionada em publicação de Petit et al., (2004). A resposta clínica, por outro lado, não foi preditiva para a resposta patológica em outras publicações (Vicent-Salomon et al., 2000; Zhang et al., 2003).

O grau nuclear, por outra parte, foi associado à resposta patológica em artigo publicado por Wang et al. (2002), à semelhança do observado no presente estudo. Nesta mesma publicação, entretanto, foi descrita uma associação entre a resposta patológica e o grau histológico, associação esta não identificada em nosso estudo. Ainda em referência à resposta patológica, outros autores relataram resultados similares aos deste estudo, como a ausência de associação com a superexpressão do HER2/*neu* (Wang et al., 2002; Zhang et al., 2003; Petit et al., 2004), ou com o estágio clínico (Kuerer et al., 1999).

Neste estudo, na análise exploratória bivariada para fatores prognósticos em relação à sobrevida livre de doença mostraram-se significativos o número de linfonodos positivos e a expressão do HER2/*neu*. Quando da regressão múltipla, este último não se mostrou significativo para a sobrevida livre de doença (HR: 1,254; IC95%: 0,600 – 2,619; p=0,547), permanecendo significativo apenas o número de linfonodos positivos. Não foram significativos os graus histológico e nuclear, resposta patológica, status menstrual e o estágio clínico.

Diferentemente do presente estudo, o estágio clínico (Thomas et al., 2004; Hortobagyi et al.; 1995), e a resposta patológica (Thomas et al.; 2004; Diéras et al., 2004), tiveram implicação prognóstica. Por outra parte, mencionamos a publicação de Chen et al., (2004) que não demonstrou ganho no tempo para a recidiva local em pacientes em remissão completa.

Em se tratando do valor prognóstico da expressão do HER2/*neu*, Cardoso e Durbecq (2005), em revisão sobre os estudos publicados quanto ao papel deste no câncer de mama, identificaram 80 publicações que totalizavam mais de 26.000 pacientes avaliadas quanto à amplificação ou superexpressão do gene em questão. Setenta e duas destas publicações (90%), compreendendo 24.314 mulheres, demonstraram valor prognóstico da amplificação ou superexpressão do HER2/*neu* nas análises estatísticas univariadas e/ou multivariadas.

A superexpressão do HER2/*neu* não alcançou implicação prognóstica na avaliação estatística deste estudo, talvez em razão do tamanho amostral e do caráter retrospectivo do presente trabalho. Porém, em publicação de estudo

também retrospectivo, Zhang et al. (2002), avaliaram o valor prognóstico da expressão do HER2/*neu*, determinada por imunoistoquímica, ou através do método FISH, em amostras de 97 pacientes submetidas à quimioterapia neo-adjuvante com esquema FAC não obtendo, tampouco, diferença significativa em relação a sobrevida livre de doença. Resultado semelhante também obtiveram Tulbah et al. (2003), ao avaliarem fatores prognósticos em 54 pacientes com neoplasia de mama localmente avançada.

Em estudo mais complexo, 187 pacientes, do total de 448, foram tratadas com poliquimioterapia neo-adjuvante com epirrubicina para tumores localmente avançados e/ou inflamatórios. Entre os fatores avaliados, incluindo HER2/*neu*, p53, ciclina D1, MIB1, receptores de estrógeno e progesterona, apenas p53 emergiu como fator preditivo negativo independente para sobrevida livre de doença e sobrevida global na avaliação multivariada (Bonnetfoi et al., 2003).

Ainda, em mais um estudo retrospectivo, Buchholz et al. (2004) não encontraram correlação, na análise de regressão múltipla, entre a expressão HER2/*neu* e a recidiva local em 108 pacientes submetidas à quimioterapia neo-adjuvante. Contudo, diferentemente dos resultados acima mencionados, MacGrogan et al. (1996), reportaram HER2/*neu* como fator preditor da sobrevida global e sobrevida livre de doença em 128 pacientes tratadas com esquema antilblástico primário.

Finalmente, o número de linfonodos axilares comprometidos após quimioterapia neo-adjuvante, conforme observamos, tem associação com a

sobrevida destas pacientes, à semelhança do que ocorre com as pacientes submetidas à cirurgia exclusiva, sendo que este fator tem sido descrito como independente dos graus histológico e nuclear, receptores hormonais e estágio clínico inicial ou idade (Feldman et al., 1986; Bonadonna et al., 1998; Fisher et al., 1997; Kuerer et al., 1998b; 1999).

Assim, a importância da superexpressão do gene *HER2/neu* como fator prognóstico, que poderia ser definido no diagnóstico das pacientes portadoras de neoplasia mamária localmente avançada, não ficou demonstrada em neste estudo. Mas a superexpressão do *HER2/neu*, já estabelecida como fator preditivo para a resposta ao trastuzumab, tem mostrado, em outros estudos, implicação prognóstica para pacientes tanto com linfonodos positivos quanto negativos (Allred et al., 1992; Gusterson et al., 1992; Muss et al., 1994; Ferrero-Poüs, et al., 2000; Joensuu et al., 2003).

Na investigação de fatores que definam ou auxiliem na predição de resposta à terapêutica específica, vários autores têm destacado o possível papel do gene *HER2/neu*. Estudos relativos à resistência ao tratamento com tamoxifeno em pacientes com tumores receptores hormonais positivos (De Placido et al., 2003) e reduzida sensibilidade ao esquema ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo (CMF) (Stal et al., 1995; Di Leo et al., 2002; Yang et al., 2003), mostraram correlação com a superexpressão do *HER2/neu*, assim como maior sensibilidade aos taxanos (Konecny et al., 2004).

Outros estudos demonstraram associação entre a superexpressão do HER2/*neu* e maior sensibilidade à terapêutica com antraciclinas. Paik et al. (1998), em estudo retrospectivo do NSABP-B11, com mais de 600 pacientes com linfonodos positivos, tratadas aleatoriamente com e sem antraciclina, demonstraram relação estatisticamente significativa entre o tratamento com antraciclina, superexpressão de HER2/*neu* e a sobrevida livre de doença e livre de recidiva a distância. Na mesma linha de avaliação, em outra publicação do NSABP, estudo B15 (Paik et al., 2000), mais de 1300 pacientes randomizadas para esquemas adjuvantes com e sem antraciclina foram analisadas. Observou-se uma tendência à melhora na sobrevida e no tempo para a recidiva em pacientes com expressão positiva do gene em questão.

Em concordância com o anterior, Thor et al. (1998) analisaram o valor preditivo da superexpressão do HER2/*neu* na sensibilidade à quimioterapia com antraciclina. Mil quinhentas e setenta e duas pacientes participantes do estudo *do Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) 8541, foram randomizadas para tratamentos adjuvantes com esquema FAC, com 3 níveis de dose de doxorrubicina (30, 40 e 60mg/m<sup>2</sup>). A análise demonstrou relação significativa entre a superexpressão do HER2/*neu* e a dose de doxorrubicina administrada, tanto para a sobrevida livre de doença como para a sobrevida global.

Ainda, um estudo europeu também demonstrou o valor preditivo do HER2/*neu* no tratamento adjuvante com poliquimioterapia para pacientes com linfonodos positivos (Di Leo et al., 2001). Nesta publicação foram avaliadas amostras de 481 pacientes do total de 777 randomizadas entre o esquema

clássico CMF e a combinação epirrubicina mais ciclofosfamida (EC). Her2/*neu* foi avaliado por imunoistoquímica de duas diferentes formas: através dos anticorpos CB-11 e 4D5 ou através de coquetel de anticorpos. Observou-se valor preditivo para o tempo para a ocorrência do primeiro evento, apenas para pacientes com superexpressão positiva para Her2/*neu*, não sendo significativa para as amostras avaliadas através do coquetel de monoclonais. Este estudo põe em questão as validades das diferentes metodologias utilizadas para avaliar a superexpressão do HER2/*neu* na predição da sensibilidade a antraciclinas, o que poderia explicar as divergências observadas pelos diferentes autores antes referidos.

Na década de 80, Slamon et al., (1987) descreveram que a amplificação do oncogene HER-2/*neu* estava presente em aproximadamente 30% dos cânceres de mama e que existia uma relação significativa entre esta amplificação e a evolução clínica desfavorável das pacientes.

A superexpressão do HER2/*neu* tem sido associada a conhecidos fatores indicadores de variáveis clínico-patológicas desfavoráveis, como alta fração fase-S do ciclo celular, aneuploidia, ausência da expressão dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona, presença de metástases linfonodais, grau nuclear alto, intervalo livre de doença curto e presença de histologia do tipo ductal em oposição à lobular (Pegram et al., 2000).

Tem sido demonstrado, como anteriormente referido, uma associação entre a expressão deste oncogene, sensibilidade a antraciclinas e prognóstico mais desfavorável das pacientes submetidas a tratamento adjuvante. Questiona-se

então por que este marcador não emergiria como fator preditivo para resposta à terapêutica neo-adjuvante com antraciclina.

Uma das potenciais explicações reside na possibilidade do aspecto confundidor dos testes de avaliação do HER2/*neu*, que detectariam a expressão do gene ou sua amplificação sem, entretanto, necessariamente refletir sua atividade ou ativação, a qual depende da fosforilação após dimerização dos receptores e conseqüente desencadeamento da transdução de sinais. O desenvolvimento de anticorpos para detecção da expressão de HER2/*neu* fosforilados permitiu a identificação de pacientes com evolução desfavorável apenas entre as amostras com positividade para o receptor fosforilado (Cardoso e Durbecq, 2005).

Através de estudos de hibridização *in situ*, o gene HER2/*neu* foi localizado no cromossomo 17q12-21.32 (Poupescu et al., 1989). Neste cromossoma também está localizado o gene para Topoisomerase II, sendo que este está co-amplificado na presença da amplificação do HER2/*neu* (Varis et al., 2002). Esta enzima é alvo das antraciclinas, drogas inativadoras da topoisomerase II, tendo sido demonstrado *in vitro* que a ativação do HER2/*neu* resulta num aumento direto da atividade desta enzima e na maior sensibilidade à droga em questão (Harris et al., 2001). Järvinen et al., (2000), reportaram diferenças na sensibilidade das antraciclinas na presença da amplificação do HER2/*neu*, dependendo da co-amplificação ou deleção da topoisomerase II.

Estudos em tumores de pacientes submetidas a esquemas de quimioterapia adjuvante, com e sem antraciclina, demonstram provável benefício ao tratamento

com antraciclina para as pacientes com tumores com superexpressão do gene *HER2/neu* e concomitante amplificação da topoisomerase (Di Leo et al., 2002).

Por outro lado, PETIT e colaboradores (2004) não encontraram valor preditivo da superexpressão ou amplificação da topoisomerase II para a resposta à quimioterapia neo-adjuvante com antraciclina, na presença da superexpressão do *HER2/neu*. Em outro artigo, uma interação entre a expressão do *HER2/neu*, do p53, também localizado no cromossomo 17 (Oliveira et al., 2005), e da dose da antraciclina foi descrita para pacientes submetidas à adjuvância com antraciclina (Thor et al., 1998).

Desta maneira, múltiplas interações podem e estão emergindo, provavelmente colocando, no caso do gene *HER2/neu*, a superexpressão do mesmo como um marcador da possível atividade ou expressão de outras proteínas e/ou genes. Assim, ao estudarmos fatores prognósticos ou preditivos, provavelmente não poderemos nos deter em uma única proteína e/ou gene, na busca de perfis que impliquem definição terapêutica. Desta forma, para um futuro próximo, espera-se que as novas técnicas de diagnóstico molecular propiciem uma melhor definição dos perfis genético e protéico destes tumores, o que poderá resultar em um tratamento individualizado destas pacientes.

## ***6. Conclusões***

---

1. No presente estudo, não se identificou associação entre a expressão do HER2/*neu*, estado menopausal, grau histológico ou nuclear e expressão dos receptores hormonais.
2. Não houve correlação entre a resposta clínica à quimioterapia neo-adjuvante e a expressão do HER2/*neu*, estado menopausal, graus histológico e nuclear, expressão dos receptores hormonais e estágio clínico.
3. Não identificamos correlação entre a resposta patológica à quimioterapia neo-adjuvante e expressão do HER2/*neu*, estado menopausal, grau histológico e expressão dos receptores de estrogênio. Observamos, entretanto, correlação aos receptores de progesterona, estágio clínico e resposta clínica à quimioterapia.
4. Houve correlação entre o número de linfonodos comprometidos após a quimioterapia neo-adjuvante e a sobrevida livre de doença. Não houve correlação entre esta e o estado menopausal, grau histológico ou nuclear, expressão dos receptores hormonais, superexpressão do HER2/*neu*, estágio clínico, nem à resposta patológica ao tratamento neo-adjuvante.

## ***7. Referências Bibliográficas***

---

Aas T, Geisler S, Eide GE, Haugen DF, Varhaug JE, Basso AM. et al. Predictive value of tumour cell proliferation in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. ***Eur J Cancer*** 2003; 39:438-46.

Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK. et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. ***J Clin Oncol*** 1992; 10:599-605.

Alvarenga M. Anatomia patológica da mama. In: Pinotti JA. **Diagnóstico em mastologia**. São Paulo: Manole; 1980. p.135-65.

Alvarenga M. Carcinomas de mama. In: Bacci CE, Almeida PC, Franco M. **Manual de padronização de laudos histopatológicos**. 2<sup>a</sup> ed., São Paulo: Reichman & Affonso; 1999. p.193-203.

Arnald DI, Lesnick GI. Survival following mastectomy for stage III breast cancer. ***Am J Surg*** 1979; 137:362-6.

Baclesse F. Roentgen therapy as the sole method of treatment of cancer of the breast. ***Am J Roentg Ther*** 1949; 62:311-9.

Baclesse F. Five-year results in 431 breast cancers treated solely by roentgen rays. ***Ann Surg*** 1965; 161:103-4.

Bedwineck J, Rao VD, Perez C, Lee J, Fineberg B. Stage II and localized stage IV breast cancer: irradiation alone VS irradiation plus surgery. **Int J Rad Oncol Phys** 1982; 8:31-6.

Black MM, Speer FD. Nuclear structure in cancer tissues. **Surg Gynecol Obstet** 1957; 105:7-102.

Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. **B J Cancer** 1957; 11:359-77.

Bonadonna G, Veronesi V, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M. et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. **J Natl Cancer Inst** 1990; 82:1539-45.

Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Moliterni A, Zambetti M, Ferrari L. Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer with chemotherapy and/ or endocrine therapy. **Semin Oncol** 1991; 18:514-5.

Bonadonna G, Veronesi U. Primary medical therapy: Milan experience. In: Powles TJ, Smith IE. **Medical management of breast cancer**. Philadelphia: Lippincott Company; 1991. p.267-71.

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;16:93-100.

Bonnefoi H, Diebold-Berger S, Therasse P, Hamilton A, Van De Vijver M, MACgrogan G. et al. Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? **Ann Oncol** 2003;14:406-13.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº196, de 10 de outubro de 1996.

Bruckman JE, Harris JR, Levene MB, Chaffey JT, Hellman S. Results of treating stage III carcinoma of the breast by primary radiation therapy. **Cancer** 1979; 43:985-93.

Buchholz TA, Huang EH, Berry D, Puztai L, Strom EA, Mcneese MD, et al. Her2/*neu*-positive disease does not increase risk of locoregional recurrence for patients treated with neoadjuvant doxorubicin-based chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. **J Natl Cancer Inst** 2004; 96:1141-51.

Cardoso F, Durbecq V. HER2/*neu* gene and protein in breast cancer. In: Ross JN, Hortobagyi GN. (eds.) **Molecular oncology of breast cancer**. Jones and Bartlett Publishers; 2005. p.232-55.

Carey La, Harden A, Livasy C, Sawyer Lr, Moore D, Little D. et al. HER2, Topo II, and p53 and response to sequential anthracucline them taxane neoadjuvant therapy in primary breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 2004; 18(suppl. 1):S52, (abst. 1033).

Chang S Parker S, Pham T, Buzdar AV, Hursting SD. Inflammatory breast carcinoma in evidence end survival: the surveillance, epidemiology and end results program of the National Cancer Institute 1975 – 1992. **Cancer** 1998; 82:236-46.

Chang JE, Hilsenbeck SG. Prognostic and predictive markers. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. (eds.). **Disease of the breast**, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.675-96.

Chen AM, Méric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED. et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the M.D. Anderson Cancer Center experience. **J Clin Oncol** 2004; 22:2303-12.

Chollet P, Charier S, Brain E, Cure H, von Praagh I, Feillel V. et al. Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. **Eur J Cancer** 1997; 33:862-6.

Cocquyt VF, Schelfhout VR, Blondeel PN, Depypere H.T.; Daems, K.K.; Serreyn, RF. et al. The role of biological markers as predictors of response to preoperative chemotherapy in large primary breast cancer. **Med Oncol** 2003; 20:221-31.

Clarck GM. Prognostic and predictive factors. In: HARRIS, J. R.; LIPPMAN, M. E.; MORROW, M.; OSBORNE, C. K. – **Disease of the breast**. 2<sup>nd</sup> ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.489-514.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L. et al. Multinational study of efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. **J Clin Oncol** 1999; 17:2639-48.

Cox DR. Regression models and life tables. **J R Stat Soc** 1972; 34:187-220.

De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy – radiotherapy approach in locally advanced (T<sub>3b</sub> – T<sub>4</sub>) breast cancer. **Cancer Chemother Pharmacol** 1978; 1:53-9.

De Lena M, Varini M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Veronesi U, Bonadonna G. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. **Cancer Clin Trials** 1981; 4:229-36.

De Placido S, De Laurentis M, Carlomagno C, Gallo C, Perrone F, Pepe S. et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. **Clin Cancer Res** 2003 9:1039-46.

Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Houlin 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; 22:4958-65.

Di Leo A, Gancberg D, Larsimont D, Tanner M, Jarvinen T, Rouas G. et al. HER-2 amplification and topoisomerase II $\alpha$  gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. **Clin Cancer Res** 2002; 8:1107-16.

Di Leo A, Larsimont D, Gancberg D, Jarvinen T, Beauduin M, Vindevoghel A. et al. HER-2 and topo-isomerase II $\alpha$  as predictive markers in a population of node-positive breast cancer patients randomly treated with adjuvant CMF or epirubicin plus cyclophosphamide. **Ann Oncol** 2001; 12:1081-9.

Dickson RB, Lippman ME. Cancer of the breast. In: De Vita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA. **Principles and Practice of Oncology**. 6<sup>th</sup> ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1633-717.

Elledge RM, Fuqua SA. Estrogen and progesterone receptors. In: Harris J R Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. **Disease of the breast**. 2<sup>nd</sup> ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.471-88.

Evans T, Glould A, Foster E. Phase III randomized trial of adriamycin (A) and docetaxel (D) versus A and cyclophosphamide (C) as primary medical therapy (PMT) in woman with breast cancer. An ACCOG study. **Proc Am Soc Clin Oncol** 21:351, 2002 (abstr. 136).

Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. **Cancer Res** 1986; 46:2578-81.

Ferrero-Poüs M, Hacène K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Relationship between c-erbB-2 and other characteristics in breast cancer. **Clin Cancer Res** 2000; 6: 4745-54.

Fisher B, Slack NH, Bross IRJ And Cooperating Investigators. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. **Cancer** 1969; 24:1071-80.

Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. **Pathol Ann** 1980; 15:238-51.

Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. **Cancer Res** 1983; 43:1488-92.

Fisher B, Wickerham DL. Preoperative systemic therapy for the treatment of primary breast cancer. In: Powels TJ, Smith IE. **Medical management of breast cancer**. Philadelphia: Lippincott Company; 1991. p.281-6.

Fisher LD, Van Belle G. **Biostatistics: a methodology for the health sciences**. New York: John Wiley & Sons; 1993. 991p.

Fisher B, Mamounas EP. Preoperative chemotherapy: a model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. **J Clin Oncol** 1995; 13:537-40.

Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese GR. 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; 15:2483-93.

Formenti SC, Spicer D, Skinner K, Cohen D, Groshen S, Bettini A. et al. Low HER2/*neu* gene expression is associated with pathological response to concurrent paclitaxel and radiation therapy in locally advanced breast cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 52:397-405.

Forrest APM, Chetty U, Miller WR, Levaneck PA, Hawkins RA, Smyth JF. et al. A human tumour model. **Lancet** 1986; 11:840-2.

Forrest APM, Anderson EDC. Primary medical therapy: Edinburgh experience. In: Powels TJ, Smith IE. **Medical management of breast cancer**. Philadelphia: Lippincott Company; 1991. p.273-80.

Fracchia AA, Evans JF, Eisenberg GL. Stage III carcinoma of breast: a detailed analysis. **Ann Surg** 1980; 19:705-10.

Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. **Cancer Treat Rep** 1979; 63:1727-33.

Gonçalves PHB, Claudino WM, Bines J. Correlation of clinical and pathological response after preoperative chemotherapy en breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 2004; 88(suppl. 1):S111, (abst. 2102).

Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, S  ve-S  derborgh J, Anbazhagan R. et al. Prognostic importance of c-*erbB*-2 expression in breast cancer. **J Clin Oncol** 1992; 10:1049-56.

Guttmann R. Radiotherapy in the locally advanced cancer of the breast. **Cancer** 1967; 20:1046-50.

Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: II. Criteria of operability. **Ann Surg** 1943; 118:859-1051.

Harris JR, Sawicka J, Gulman R, Hellman S. Management of locally advanced carcinoma of the breast by primary radiation therapy. **Rad Oncol Biol Phys** 1983; 9:345-9.

Hartmann LC, Ingle JN, Wold LE, Farr GH, Grill JP, Su JQ. et al. Prognostic value of c-*erbB*2 overexpression in axillary lymph node positive breast cancer, **Cancer** 1994; 74:2956-63.

Hegg R. **Superexpressão do oncogene HER-2/*neu* em carcinoma de mama. Análise clínica e imunohistoquímica.** São Paulo, 1992. [Tese - Livre Docência – USP].

Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(supl.2):21-6.

Hofmann MK, Gross C, Beyser K, Maass J Rueschoff J. Predictive value of herceptest IHC and pathvysion FISH data: Analysis from a trastuzumab phase II monotherapy study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003. 22:185 (Abstract 740).

Hortobagyi GN, Spanos W, Montague ED, Buzdar AU, Yap HY, Blumenshein GR. Treatment of locoregionally advanced breast cancer with surgery, radiotherapy, and combination chemoimmunotherapy. *Int J Rad Biol Phys* 1983; 9:643-65.

Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1994; 74:416-23.

Hortobagyi GN, Buzdar AU, Strom EA, Ames FC, Singletary SE. Primary chemotherapy for early and advanced breast cancer. *Cancer Lett* 1995; 90:103-9.

Hortobagyi G, Singletary E, Mcneese M. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. (eds). **Disease of the breast.** Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p.585-99.

Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. **Disease of the breast.** 3<sup>rd</sup> ed; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.952-69.

Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of HER-2/*neu* in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1974-82.

Jacquillat CI, Baillet F, Weil M, Auclerc G, Housset M, Auclerc MF. et al. Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (IIIA-IIIB). **Cancer** 1988; 6:1977-82.

Jaiyesimi IA, Buzdar AV, Hortobagyi GN. Inflammatory breast cancer. A review. **J Clin Oncol** 1992; 10:1014-24.

Järvinen TA, Tanner M, Rantonen V, Barlung M, Borg A, Grenman S. et al. Amplification and deletion of topoisomerase II $\alpha$  associated with erb B2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. **Am J Pathol** 2000; 156:839-47.

Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V. et al. Amplification of *erbB2* and *erbB2* expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a national population-based study. **Clin Cancer Res** 2003; 9:923-30.

Jukkola A, Bloigu R, Soini Y, Savolainen ER, Holli K, Blanco G. c-erbB-2 positivity is a factor for poor prognosis in breast cancer and poor response to hormonal or chemotherapy treatment in advanced disease. **Eur J Cancer** 2001; 37:347-54.

Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations. **J Am Statist Assoc** 1958; 53:457-81.

Konecny GE, Thomssen C, Luck HJ, Untch M, Wang HJ, Kuhn W. et al. Her-2/*neu* gene amplification and response to paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. **J Natl Cancer Inst** 2004; 96:1141-51.

Kuerer 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** 1998a; 176:502-9.

Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, Dhingra K, Hunt KK, Buzdar AU. et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. **Ann Surg Oncol** 1998b; 5:673-80.

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; 17:460-9.

Levine PH, Steinhorn SC, Ries LG, Aron JL. Inflammatory breast cancer: the experience of the surveillance. Epidemiology and end results (SEER) program. **J Natl Cancer Inst** 1985; 74:291-7.

Linderholm B, Andersson J, Lindh B, Beckman L, Erlanson M, Edin K. et al. Overexpression of c-erbB-2 is related to a higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and constitutes independent prognostic factor in primary breast cancer after adjuvant systemic treatment. **Eur J Cancer** 2004; 40:33-42.

Lippman ME, Allegra JC, Trompson B, Simon R, Barlock A, Green L. et al. The relation between estrogen receptors and response rate to cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer. **N Eng J Med** 1978; 298:1223-8.

Lucas FV, Perez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. **Cancer** 1978; 41:1595-605.

MacGrogan G, Mauriac L, Durand M, Bonichon F, Trojani M, Mascarel I. et al. Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, c-erbB-2, MiB1, pS2 and GST pi. **Br J Cancer** 1996; 74:1458-65.

- Makris A, Powles TJ, Dowsett M, Osborne CK, Trott PA, Fernando IN. et al. Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. ***Clin Cancer Res*** 1997; 3:593-600.
- Mauriac L, Duran M, Avril A, Dilhuydy IM. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumor larger than 3 cm: Results of a randomized trial in a single centre. ***Ann Oncol*** 1991; 2:347-54.
- McCready DR, Hortobagyi GN, Kaus SW, Smith TL, Buzdar AU, Balch CM. The prognosis significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. ***Arch Surg*** 1989; 124:21-5.
- McGuire WL. Estrogen receptor versus nuclear grade as prognostic factors in axillary node negative breast cancer. ***J Clin Oncol*** 1988; 6:1071-2.
- Ménard S, Balsari A, Casalini P, Tagliabue E, Campiglio M, Bufalino R. et al. HER-2-positive breast carcinomas as a particular subset with peculiar clinical behaviors. ***Clin Cancer Res*** 2002; 8:520-5.
- Merajver SD, Sabel MS. Inflammatory breast cancer. In: Harris J, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. **Disease of the breast**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.971-82.
- Merkel DE, Osborne K. Prognostic factors in breast cancer. ***Hematol Oncol Clin North Am*** 1989; 4:641-52.
- Meyer AC, Dockerty MB, Harrington SW. Inflammatory carcinoma of the breast. ***Surg Gynecol Obstet*** 1948; 87:417-24.
- Moliterni A, Tarenzi E, Capri G, Terenziani M, Bertuzzi A, Agresti R. et al. Pilot study of primary chemotherapy with doxorubicin plus paclitaxel in women with locally advanced or operable breast cancer. ***Semin Oncol*** 1997; 24(suppl 17):10-4.

Montague ED, Fletcher GH. Local regional effectiveness of surgery and radiation therapy in the treatment of breast cancer. **Cancer** 1985; 55:2266-72.

Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F. et al. c-*erbB*-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. **N Engl J Med** 1994; 330:1260-6.

NCCN. (National Comprehensive Cancer Network). Breast cancer: treatment guidelines for patients. American Cancer Society & National Comprehensive Cancer Networks Guidelines; versão V., NCCN American Cancer Society, 2005.

Norton L, Simon R. The norton simon hypothesis revisited. **Cancer Treat Rep** 1986; 70:163-9.

Oliveira AM, Ross JS, Fletcher JA. p53 and tumor suppressor genes in breast cancer. In: Ross JN, Hortobagyi GN. (eds.) **Molecular oncology of breast cancer**. Jones and Bartlett Publishers; 2005. p.358-72.

Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. **Cancer** 1980; 46:2884-8.

Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D. et al. *erbB*-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. **J Natl Cancer Inst** 1998; 90:1361-70.

Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Yothers G, Park Ch, Wickerham DL. et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. **J Natl Cancer Inst** 2000; 92:2000-92.

Pegram MD, Konecny GE, Slamon DE. HER-2/ *neu* and the clinical development of Herceptin. In: Nabholz JM, Tonkin K, Aapro MS, Buzdar AU. (eds). **Breast cancer management. Application of evidence to patient care**. London: Martin Dunitz; 2000. p.197-208.

Perez CA, Fields JN, Fracasso PM, Philpott G, Soares RL, Taylor ME. et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. **Cancer** 1994; 74(Suppl):476-88.

Perloff M, Lesnick GJ. Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. **Arch Surg** 1982; 117:879-81.

Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, Chu F, Holland JF, Thirlwell MP, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a cancer and leukemia B study. **J Clin Oncol** 1988; 6: 261-9.

Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier JF, Borel C. et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. **Eur J Cancer** 2004; 40:205-11.

Piccart MJ, De Valeriola D, Paridaens R, Balikdjian D, Mattheiem WH, Loriaux C. et al. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. **Cancer** 1988; 62:2501-6.

Piccart MJ, Kerger J, Tomiak E, Perrault DJ. Systemic treatment for locally advanced breast cancer: what we still need to learn after a decade of multimodality clinical trials. **Eur J Cancer** 1992; 28:667-72.

Popescu NC, Richter-King C, Kraus MH. Localization of the Human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. **Genomics** 1989; 4:362-6.

Powles TJ, Hickish TF, Mokins A, Ashley SE, O'brien ME, Tidy VA. et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. **J Clin Oncol** 1995; 13:547-52.

Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation for HER-2/*neu* gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. **J Clin Oncol** 2002; 20:3095-105.

Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Favbian C, Pugh RP. et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor – positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective south west oncology group study. **J Clin Oncol** 1992; 10:1284-8.

Ross JS, Harbeck N. Prognostic and predictive factors overview. In: Ross JF, Hortobagyi GN. (eds.). **Molecular Oncology of Breast Cancer**. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers; 2005. p.128-41.

Rubens RD, Armitage P, Winter PJ, Tong D, Hayward JL. Prognosis in operable stage III carcinoma of the breast. **Eur J Cancer** 1977; 13:805-11.

Rubens RD, Sexton S, Tong D, Winter PJ, Knight RK, Hayward JL. Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer. **Eur J Cancer** 1980; 16:351-6.

Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige 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; 180:297-304.

Schabel FM. Concepts for systemic treatment of micrometastases. **Cancer** 1975; 35:15-24.

Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC. et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conservative surgery: Preliminary results of a randomized trial – S6. **Eur J Cancer** 1994; 30:645-52.

Schmoor C, Sauerbrei W, Schumacher M. Sample size considerations for the evaluation of prognostic factors in survival analysis. **Statist Med** 2000; 19:441-52.

Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, Moiseyko VM, Ivanova OA, Seleznev IK. et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. **Ann Oncol** 1994; 5:591-5.

Semiglazov VF, Bojok AA, Arsumanov AS, Ivanova OA, Ivanova VG, Semiglazov VV. et al. Neoadjuvant chemotherapy paclitaxel and doxorubicin (PD) versus fluororacil and doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) in locally advanced breast cancer: Clinical and pathological response. **Eur J Cancer** 2001; (Suppl 6):166- 7.

Sheldon T, Hayes DF, Cady B, Parker L, Osteen R, Silver B. et al. Primary radiation therapy for locally advanced cancer. **Cancer** 1987; 60:1219-25.

Sherry MM, Johnson DH, Page DL, Greco FA, HALLINSWORTH JD. Inflammatory carcinoma of the breast. **Am J Med** 1985; 79:355-64.

Singletary SE, Mcneese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. **Cancer** 1992; 69:2849-52.

Skipper HE. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. **Cancer** 1971; 28:1479-99.

Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/*neu* oncogene. **Science** 1987; 235:177-82.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A. et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. **N Engl J Med** 2001; 344:783-92.

Smith IE, A'Hern RP, Howell A, Hiskish T, O'Brien M, Mansi J. et al. Preoperative continuous infusional E Cis F (epirubicin, cisplatin and infusional 5FU) vs conventional AC chemotherapy for early breast cancer: A phase III multicentric randomized trial by TOPIC Trial Group. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2000; 19:84A, (abstr. 320).

Spanos WI, Montague ED, Fletcher GH. Late complications of radiation only for advanced breast cancer. **Rad Oncol Biol Phys** 1980; 6:1473-6.

Stal O, Sullivan S, Wingren S, Skoog L, Rutqvist LE, Carstensen JM. et al. c-erbB-2 Expression and benefit from chemotherapy and radiotherapy of breast cancer. **Eur J Cancer** 1995; 31:2185-90.

Swain SM, Lippman ME. Tratamento do câncer de mama Estádio III – Câncer de mama localmente avançado. In: Brand KL, Coopeland III EM. **Mama**. 1994. p.955-76.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. **J Natl Cancer Inst** 2000; 92:205-16.

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 Clin Oncol** 2004; 22:2294-302.

Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Hendensen IC. et al. ErbB-2, p53, and efficiency of adjuvant therapy interactions in lymph node-positive breast cancer. **J Natl Cancer Inst** 1998; 90:1346-60.

Townsend CM, Abston S, Fish JC. Surgical adjuvant treatment of locally advanced breast cancer. **Ann Surg** 1985; 5:604-10.

Tulbah AM, Ibrahim EM, Ezzat AA, Ajarim DS, Rahal MM, El Weshi AN. et al. HER-2/*neu* overexpression does not predict response to neoadjuvant chemotherapy or prognosticate survival in patients with locally advanced breast cancer. **Am J Surg** 2003; 185:165-7.

UICC. (União Internacional Contra o Câncer). TNM Classificação dos tumores malignos. 5<sup>a</sup> ed., 1998. p.128-35.

Van der Hage JA, Van der Velde Julian JP, Tubiana-Hulin M, Vadervelden 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; 19:4224-37.

Varis A, Wolf M, Monni O, Vakkari ML, Kokkola A, Moskaluk CH. et al. Targets of gene amplification and overexpression at 17q gastric cancer. **Cancer Res** 2002; 62:2625-9.

Vincent-Salomon A, Carton M, Freneaux P, Palangie T, Beuzeboc P, Mouret E. et al. ERBB2 overexpression in breast carcinomas: no positive correlation with complete pathological response to preoperative high-dose anthracycline-based chemotherapy. **Eur J Cancer** 2000; 36:586-91.

Vogel CHL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L. et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 2002; 20:719-26.

Von Minchewitz G, Costa SD, Eirmann W, Blohmer JU, Tulusan AA, Jackisch C. et al. Maximized reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel. **J Clin Oncol** 1999; 17:1999-2005.

Wang J, Buchholz TA, Middleton LP, Allred DC, Tucker SL, Kuerer HM. et al. Assesment of histologic features and expression of biomarkers in predicting pathologic response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. **Cancer** 2002; 15:3107-14.

Wolf AC, Davidson NE. Primary systemic therapy in operable breast cancer. **J Clin Oncol** 2000; 18:1558-69.

Wolmark N, Wang J, Memounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B18. **J Natl Cancer Inst Monogr** 2001; 30:96-102.

WHO. World Health Organization – Research on the menopause. **WHO – Technical report**. Geneva, WHO, 1981.

Yang W, Klos KS, Zhou X, Yao J, Yang Y, Smith TL. et al. ErbB2 overexpression in human breast carcinoma is correlated with p21Cip1 up-regulation and tyrosine-15 hyperphosphorylation of p34Cdc2: poor responsiveness to chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil is associated with Erb2 overexpression and with p21Cip1 overexpression. **Cancer** 2003; 98:1123-30.

Zhang F, Pusztai L, Yang Y, Smith T, Kau SW, McConathy J. et al. Correlation between HER2 expression of breast cancer and response to neoadjuvant FAC chemotherapy. **Proc ASCO** 2002; 21:124-6.

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; 97:1758-65.

Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, Bonadonna G. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. **Cancer** 1976; 37:1422-31.

## ***8. Bibliografia de Normatizações***

---

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.  
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4<sup>a</sup> ed.,  
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade  
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98  
(alterada 2005).

## 9. Anexos

### 9.1. Anexo 1 – Ficha de Inclusão

Prontuário nº

|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

|                                                                                                                                      | Aceita     | Rejeita    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| <b>1. Critérios de inclusão:</b>                                                                                                     | <b>SIM</b> | <b>Não</b> |
| 1.1. Paciente tem diagnóstico de neoplasia mama estádios IIIA-B?                                                                     | _          | _          |
| 1.2. Paciente tem tumor(es) mensurável(eis) ao ex. clínico e com diagnóstico cito-histológico?                                       | _          | _          |
| 1.3. Paciente realizou tratamento antitumoral primário com antraciclina?                                                             | _          | _          |
| 1.4. Paciente tem estadiamento completo não evidenciando doença a distância inclui ndo linfonodos supraclaviculares?                 | _          | _          |
| <b>2. Critérios de exclusão:</b>                                                                                                     | <b>Não</b> | <b>Sim</b> |
| 2.1. Paciente é portadora de carcinoma bilateral?                                                                                    | _          | _          |
| 2.2. Paciente tem tumor maligno em qualquer outra localização, excluindo ca. Basocelular da pele ou ca. <i>in situ</i> colo uterino? | _          | _          |
| 2.3. Paciente é portadora de neoplasia de mama de outro tipo histológico que o ductal invasivo?                                      | _          | _          |
| 2.4. Paciente é portadora de carcinoma inflamatório da mama?                                                                         | _          | _          |
| 2.5. Paciente está grávida?                                                                                                          | _          | _          |
| 2.6. Paciente foi submetida à biópsia excisional do tumor?                                                                           | _          | _          |
| 2.7. Paciente foi submetida a qualquer tratamento prévio à quimioterapia?                                                            | _          | _          |
| 2.8. Paciente era portadora de cardiopatia grave?                                                                                    | _          | _          |
| • Prontuário deverá conter todos os dados necessários para avaliação.                                                                | _          | _          |
| • Paciente aceita, para a ser ficha nº                                                                                               | _ _ _      |            |

## 9.2. Anexo 2

### Distribuição das características das pacientes segundo os critérios de exclusão

| Característica                                          | (n=139) | (%)     |
|---------------------------------------------------------|---------|---------|
| Biópsia por agulha fina                                 | 19      | (13,70) |
| Histologia outra que ca. Ductal invasivo                | 7       | ( 5,03) |
| Neoplasia de mama bilateral                             | 3       | ( 2,16) |
| Neoplasia disseminada (incluindo fossa supraclavicular) | 21      | (15,11) |
| Doença recidivada                                       | 1       | ( 0,71) |
| Segunda neoplasia                                       | 2       | ( 1,44) |
| Estádio clínico I                                       | 1       | ( 0,71) |
| Estádio clínico II                                      | 5       | ( 3,60) |
| Tumores primários inflamatórios                         | 27      | (19,42) |
| Biópsia de tumor primário excisional                    | 8       | ( 5,76) |
| Tratamento prévio com antraciclina                      | 1       | ( 0,71) |
| Transferência a outro centro após diagnóstico           | 1       | ( 0,71) |
| Violação de protocolo                                   | 8       | ( 5,76) |
| Quimioterapia neo-adjuvante com esquema CMF             | 7       | ( 5,04) |
| Anatomopatológicos não disponíveis                      | 28      | (20,14) |

### 9.3. Anexo 3

#### **Imunoistoquímica para HER-2/neu:**

(anticorpo primário para c-erb-B2, Dakopatts, USA, código A0485);

---

- desparafinação dos cortes histológicos com 3 banhos de xilol e hidratação em gradiente decrescente de álcool;
- bloqueio da peroxidase endógena com peróxido de hidrogênio 30% (3 trocas de 5 min cada);
- recuperação antigênica utilizando-se tampão citrato pH 6,0, 10mM, em panela a vapor a 95° C durante 25 min;
- incubação em câmara úmida por toda a noite (18 horas) a 4° C, com o anticorpo primário para c-erb-B2 (diluído a 1:300, Dakopatts, USA, código A0485);
- revelação da reação pelo método EnVision peroxidase (Dakopatts, USA, código k1491);
- coloração pela 3,3-diaminobenzidina (Sigma, código D5637);
- contracoloração com Hematoxilina de Mayer;
- montagem em meio permanente (Entellan, Merk);
- análise em microscópio óptico comum, segundo os critérios do Quadro I. Os controles positivos da reação são feitos simultaneamente, representados por lâminas previamente analisadas, que se tenham mostrado positivas para c-erb-B2.

**Quadro I: Padrões de Classificação das amostras para os ensaios Imunoistoquímicos de HER-2/neu**

| Padrão de Coloração                                                                                                  | Classificação da Amostra | Designação da Amostra |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 0 a 10% de células tumorais com coloração de membrana                                                                | 0                        | Negativa              |
| > 10% de células tumorais com coloração de membrana fraca ou dificilmente perceptível ou em apenas parte da membrana | 1+                       | Negativa              |
| > 10% de células tumorais com coloração de intensidade leve a moderada                                               | 2+                       | Fracamente Positiva   |
| > 10% de células tumorais com coloração de intensidade forte                                                         | 3+                       | Fortemente Positiva   |

#### 9.4. Anexo 4 – Ficha de Coleta de Dados

##### FICHA COLETA DE DADOS

No da Ficha \_\_\_\_

2. Idade: \_\_\_\_ anos

3. Status Menstrual: 1. Pré \_\_\_\_ 2. Pós \_\_\_\_

4. Diagnóstico: 1. PAAF \_\_\_\_ 2. Biópsia por agulha grossa: \_\_\_\_ 3. Biópsia incisional: \_\_\_\_

No. Exame: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

5. Tamanho tumoral clínico: mama \_\_\_\_ X \_\_\_\_ mm

axila \_\_\_\_ X \_\_\_\_ mm

Soma maiores diâmetros \_\_\_\_ mm

6. Grau histológico: 1. GI \_\_\_\_ 2. GII \_\_\_\_ 3. GIII \_\_\_\_ 9. Desc. \_\_\_\_

7. Grau nuclear: 1. GI \_\_\_\_ 2. GII \_\_\_\_ 3. GIII \_\_\_\_ 9. Desc: \_\_\_\_

8. cT: 1. T1 \_\_\_\_ 2. T2 \_\_\_\_ 3. T3 \_\_\_\_ 4. T4a \_\_\_\_ 5. T4b \_\_\_\_ 6. T4c \_\_\_\_

9. cN: 1. N0 \_\_\_\_ 2. N1 \_\_\_\_ 3. N2 \_\_\_\_

10. Estádio Clínico: 1. IIIA \_\_\_\_ 2. IIIB \_\_\_\_

11. Receptores Hormonais: no. do exame: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Receptor Estrógeno 1. Positivo \_\_\_\_ 2. Negativo: \_\_\_\_ 9. Desc.: \_\_\_\_

Receptor Progesterona 1. Positivo \_\_\_\_ 2. Negativo: \_\_\_\_ 9. Desc.: \_\_\_\_

12. Expressão HER2/neu

1. Negativa/+ \_\_\_\_ 2. Positiva 2+ \_\_\_\_ 3. Positiva 3+ \_\_\_\_ 9. Desc. \_\_\_\_

13. Tratamento antitumoral neo-adjuvante:

1. FAC \_\_\_\_ 2. AC \_\_\_\_ 3. MMM \_\_\_\_

14. No. de ciclos: \_\_\_\_

**15.** Tamanho tumoral clínico após quimioterapia:

|                        |             |    |
|------------------------|-------------|----|
| mama                   | _____X_____ | mm |
| axila                  | _____X_____ | mm |
| Soma maiores diâmetros |             | mm |

**16. Resposta clínica:** 1.RC\_\_ 2. RP\_\_ 3. DE\_\_ 4. PR\_\_ 5. Não avaliável\_\_

**17. Cirurgia:** 1. Sim \_\_\_ 2. Não \_\_\_ 3. Desconhecido \_\_\_ data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**18. Anatomopatológico**      no. exame:                      data:    /    /

**19. Tamanho tumoral patológico:** mama \_\_\_\_ X \_\_\_\_ mm  
axila \_\_\_\_ X \_\_\_\_ mm  
Soma maiores diâmetros \_\_\_\_ mm

**20. Resposta patológica:**

1. R0 \_\_\_\_ 2. R1 \_\_\_\_ 3. R2 \_\_\_\_ 4. RX \_\_\_\_  
5. Cirurgia não realizada. \_\_\_\_

**21. Número de linfonodos axilares positivos:** \_\_\_\_\_

**22. Radioterapia:** 1. Adjuvante \_\_\_\_ 2. Paliativa \_\_\_\_ 3. Não realizada \_\_\_\_  
9. Desconhecido \_\_\_\_

**23. Estado último controle**

|                             |                     |                            |
|-----------------------------|---------------------|----------------------------|
| 1. Recidiva ____            | 2. Progressão: ____ | 3. Perdida sem doença ____ |
| 4. Perdida com doença: ____ | 5. DE ____          | 6. SED ____                |

**24.** Data da recidiva ou progressão ou do último controle: \_\_/\_\_/\_\_

## 9.5. Anexo 5

**Sobrevida livre de doença em relação à presença de receptores hormonais, grau histológico, grau nuclear, resposta patológica, *status* menstrual e estágio clínico**

| Variável                   | N (115) | número de recidivas (%) | HR   | IC95%       |
|----------------------------|---------|-------------------------|------|-------------|
| <b>RE</b>                  |         |                         |      |             |
| Negativo                   | 70      | 33 (47,1)               | 1,0  |             |
| Positivo                   | 43      | 18 (41,9)               | 0,97 | (0,54-1,72) |
| <b>RP</b>                  |         |                         |      |             |
| Negativo                   | 71      | 34 (47,9)               | 1,0  |             |
| Positivo                   | 42      | 17 (40,5)               | 0,84 | (0,47-1,51) |
| <b>Grau Nuclear</b>        |         |                         |      |             |
| II                         | 53      | 26 (49,1)               | 1,0  |             |
| III                        | 54      | 24 (44,4)               | 1,04 | (0,60-1,82) |
| <b>Grau Histológico</b>    |         |                         |      |             |
| II                         | 6       | 4 (66,7)                | 1,0  |             |
| III                        | 101     | 46 (45,5)               | 0,77 | (0,28-2,14) |
| <b>Resposta patológica</b> |         |                         |      |             |
| Macroscópica               | 105     | 50 (47,6)               | 1,0  |             |
| Microscópica               | 6       | 3 (50,0)                | 1,7  | (0,53-5,50) |
| <b>Status Menstrual</b>    |         |                         |      |             |
| Pré-menopausa              | 65      | 33 (50,8)               | 1,0  |             |
| Pós-menopausa              | 50      | 20 (40,0)               | 0,78 | (0,44-1,36) |
| <b>Estádio Clínico</b>     |         |                         |      |             |
| IIIA                       | 43      | 19 (44,2)               | 1,0  |             |
| IIIB                       | 72      | 34 (47,2)               | 1,23 | (0,70-2,16) |

RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

## 9.6. Anexo 6 – Banco de Dados

| numero | HC       | idade | Status menstrual | Diagnos-tico | Num Exame | Data diagnostico | Ttc mama | Ttc Axila | Soma ttc | histologico | nuclear | Tumor | Linfonodo | Estadio | RE | RP | HER2 | quimioterapia | Data quimio | Num Ciclos | Ttcact mama | Ttcact axila | Soma ttcact | Resposta clinica | ciurgia | Data cirurgia | Num AP   | Data AP    | Ttp mama | Ttp axila | Soma ttp | Num Linfonodos | Resposta patologica | status | TLD_C      | Data recidiva | local recidiva |
|--------|----------|-------|------------------|--------------|-----------|------------------|----------|-----------|----------|-------------|---------|-------|-----------|---------|----|----|------|---------------|-------------|------------|-------------|--------------|-------------|------------------|---------|---------------|----------|------------|----------|-----------|----------|----------------|---------------------|--------|------------|---------------|----------------|
| 1      | 604588-4 | 53    | 2                | 3            | 07883/97  | 18/08/1997       | 80       | 20        | 100      | 3           | 2       | 5     | 3         | 2       | 1  | 1  | 1    | 1             | 25/08/1997  | 3          | 0           | 20           | 20          | 2                | 1       | 05/11/1997    | 11160/97 | 05/12/1997 | 20       | 30        | 50       | 6              | 3                   | 6      | 0          | 02/04/2004    |                |
| 2      | 496130-1 | 52    | 2                | 2            | 04588/98  | 20/05/1998       | 50       | 30        | 80       | 3           | 2       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 2    | 1             | 08/06/1998  | 4          | 30          | 20           | 50          | 2                | 1       | 23/09/1998    | 09471/98 | 15/10/1998 | 60       | 28        | 88       | 4              | 3                   | 1      | 1          | 25/07/2000    | óssea          |
| 3      | 641774-6 | 58    | 2                | 2            | 05826/98  | 26/06/1998       | 120      | 50        | 170      | 3           | 2       | 5     | 3         | 2       | 1  | 2  | 3    | 3             | 27/07/1998  | 3          | 80          | 30           | 110         | 2                | 1       | 28/10/1998    | 10763/98 | 03/10/1998 | 105      | 50        | 155      | 4              | 3                   | 1      | 1          | 03/05/1999    | óssea          |
| 4      | 642367-6 | 39    | 1                | 3            | 06245/98  | 02/07/1998       | 40       | 0         | 40       | 3           | 2       | 5     | 2         | 2       | 2  | 1  | 3    | 1             | 17/07/1998  | 5          | 25          | 0            | 25          | 2                | 1       | 31/12/1998    | 12179/98 | 06/01/1999 | 20       | 10        | 30       | 3              | 3                   | 1      | 1          | 17/05/1999    | óssea          |
| 5      | 646973-9 | 69    | 2                | 2            | 07360/98  | 03/08/1998       | 110      | 30        | 140      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 14/08/1998  | 3          | 120         | 40           | 160         | 3                | 2       |               |          |            |          |           |          | 5              | 2                   |        | 25/01/1999 | partes moles  |                |
| 6      | 659089-3 | 50    | 1                | 2            | 11260/98  | 17/11/1998       | 130      | 30        | 160      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 11/12/1998  | 3          | 60          | 10           | 70          | 2                | 1       | 05/04/1999    | 03273/99 | 22/04/1999 | 60       | 30        | 90       | 3              | 3                   | 1      | 1          | 10/01/2001    | SNC            |
| 7      | 312369-3 | 36    | 2                | 2            | 06909/98  | 23/07/1998       | 140      | 40        | 180      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 3    | 2             | 11/08/1998  | 3          | 50          | 20           | 70          | 2                | 1       | 18/11/1998    | 11582/98 | 03/12/1998 | 42       | 30        | 72       | 16             | 2                   | 1      | 1          | 31/01/2001    | óssea          |
| 8      | 689027-7 | 60    | 2                | 2            | 07294/99  | 06/08/1999       | 80       | 0         | 80       | 3           | 2       | 5     | 1         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 23/08/1999  | 3          | 50          | 0            | 50          | 2                | 1       | 01/12/1999    | 11479/99 | 14/12/1999 | 60       | 10        | 70       | 17             | 3                   | 1      | 1          | 17/12/2000    | pulmonar       |
| 9      | 699848-9 | 51    | 1                | 2            | 10493/99  | 17/11/1999       | 70       | 30        | 100      | 9           | 9       | 3     | 3         | 1       | 2  | 2  | 1    | 2             | 06/12/1999  | 3          | 20          | 0            | 20          | 2                | 1       | 03/04/2000    | 03112/00 | 05/05/2000 | 0        | 0         | 0        | 0              | 1                   | 6      | 0          | 12/07/2004    |                |
| 10     | 693673-0 | 50    | 2                | 2            | 09186/99  | 29/09/1999       | 80       | 0         | 80       | 3           | 3       | 5     | 1         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 16/11/1999  | 4          | 15          | 0            | 15          | 2                | 1       | 29/03/2000    | 02925/00 |            | 40       | 0         | 40       | 0              | 3                   | 6      | 0          | 05/03/2004    |                |
| 11     | 74446-7  | 66    | 2                | 3            | 11581/99  | 13/12/1999       | 55       | 20        | 75       | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 17/12/1999  | 3          | 50          | 15           | 65          | 3                | 1       | 03/04/2000    | 03111/00 | 13/04/2000 | 50       | 0         | 50       | 0              | 3                   | 6      | 0          | 15/03/2004    |                |
| 12     | 424914-5 | 36    | 1                | 3            | 07121/99  | 05/08/1999       | 140      | 20        | 160      | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 1  | 2  | 1    | 3             | 17/08/1999  | 3          | 40          | 0            | 40          | 2                | 1       | 24/11/1999    | 11222/99 | 30/12/1999 | 0        | 23        | 23       | 7              | 3                   | 1      | 1          | 04/08/2003    | partes moles   |
| 13     | 693033-4 | 54    | 2                | 2            | 08450/99  | 13/09/1999       | 70       | 20        | 90       | 9           | 9       | 5     | 3         | 2       | 1  | 2  | 2    | 2             | 04/10/1999  | 3          | 70          | 20           | 90          | 3                | 1       | 12/01/2000    | 00331/00 | 08/02/2000 | 55       | 31        | 86       | 1              | 3                   | 3      | 0          | 07/07/2000    |                |
| 14     | 695372-2 | 49    | 1                | 2            | 09146/99  | 29/09/1999       | 60       | 0         | 60       | 3           | 2       | 3     | 2         | 1       | 1  | 1  | 1    | 2             | 25/10/1999  | 3          | 20          | 0            | 20          | 2                | 1       | 10/01/2000    | 580/00   | 21/02/2000 | 15       | 0         | 15       | 0              | 3                   | 6      | 0          | 31/08/2004    |                |
| 15     | 709463-2 | 39    | 1                | 2            | 01039/00  | 08/02/2000       | 80       | 20        | 100      | 3           | 2       | 3     | 3         | 1       | 1  | 1  | 2    | 2             | 15/03/2000  | 3          | 50          | 0            | 50          | 2                | 1       | 25/05/2000    | 4833/00  | 05/06/2000 | 60       | 10        | 70       | 12             | 3                   | 1      | 1          | 17/01/2002    | óssea          |
| 16     | 713301-4 | 60    | 2                | 2            | 2114/00   | 13/03/2000       | 100      | 20        | 120      | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 17/04/2000  | 4          | 60          | 0            | 60          | 2                | 1       | 25/07/2000    | 06841/00 | 25/07/2000 | 70       | 0         | 70       | 0              | 3                   | 6      | 0          | 16/04/2004    |                |
| 17     | 709431-9 | 62    | 2                | 2            | 01449/00  | 21/02/2000       | 110      | 60        | 170      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 1  | 1  | 1    | 3             | 17/03/2000  | 3          |             |              |             | 4                | 2       |               |          |            |          |           |          | 5              | 2                   |        | 12/06/2000 | local         |                |
| 18     | 675866-7 | 64    | 2                | 2            | 11713/99  | 15/12/1999       | 100      | 35        | 135      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 14/01/2000  | 4          | 40          | 0            | 40          | 2                | 1       | 03/05/2000    | 04092/00 | 03/05/2000 | 0        | 0         | 0        | 0              | 2                   | 6      | 0          | 05/07/2004    |                |
| 19     | 112121-1 | 35    | 1                | 2            | 09245/99  | 14/10/1999       | 80       | 20        | 100      | 3           | 2       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 3    | 2             | 25/10/1999  | 5          | 70          | 20           | 90          | 3                | 1       | 20/04/2000    | 188/00   | 20/06/2000 | 20       | 0         | 20       | 8              | 3                   | 1      | 1          | 31/03/2001    | pulmonar       |
| 20     | 679539-4 | 49    | 2                | 2            | 4447/99   | 25/05/1999       | 90       | 20        | 110      | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 28/06/1999  | 4          | 30          | 0            | 30          | 2                | 1       | 29/09/1999    | 9405/99  | 10/01/1999 | 0        | 0         | 0        | 0              | 2                   | 6      | 0          | 14/09/2004    |                |
| 21     | 500571-4 | 49    | 1                | 2            | 05960/99  | 29/06/1999       | 100      | 30        | 130      | 9           | 9       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 21/07/1999  | 3          | 50          | 10           | 60          | 2                | 1       | 21/09/1999    | 9966/99  | 24/11/1999 | 60       | 25        | 85       | 7              | 3                   | 9      | 0          | 21/02/2000    |                |
| 22     | 599117-9 | 56    | 2                | 2            | 6025/97   | 30/06/1997       | 30       | 0         | 30       | 9           | 9       | 5     | 2         | 2       | 9  | 9  | 9    | 2             | 28/07/1997  | 3          | 20          | 0            | 20          | 2                | 1       | 23/10/1997    | 10512/97 | 20/11/1997 | 35       | 17        | 52       | 6              | 3                   | 1      | 1          | 30/05/2001    | partes moles   |

| numero | HC        | idade | Status menstrual | Diagnos-tico | Num Exame | Data diagnostico | Ttc mama | Ttc Axila | Soma ttc | histologico | nuclear | Tumor | Linfonodo | Estadio | RE | RP | HER2 | quimioterapia | Data quimio | Num Ciclos | Ttcaqt mama | Ttcaqt axila | Soma ttcact | Resposta clinica | cirurgia | Data cirurgia | Num AP   | Data AP    | Ttp mama | Ttp axila | Soma ttp | Num Linfonodos | Resposta patologica | status | TLD_C | Data recidiva | local recidiva                         |
|--------|-----------|-------|------------------|--------------|-----------|------------------|----------|-----------|----------|-------------|---------|-------|-----------|---------|----|----|------|---------------|-------------|------------|-------------|--------------|-------------|------------------|----------|---------------|----------|------------|----------|-----------|----------|----------------|---------------------|--------|-------|---------------|----------------------------------------|
| 23     | 725991-7  | 39    | 1                | 2            | 06399/00  | 15/08/2000       | 75       | 0         | 75       | 3           | 2       | 5     | 1         | 2       | 2  | 2  | 3    | 2             | 15/09/2000  | 3          | 50          | 0            | 50          | 2                | 1        | 14/12/2000    | 11815/00 | 14/01/2001 | 115      | 8         | 123      | 7              | 3                   | 1      | 1     | 10/07/2001    | óssea                                  |
| 24     | 707785-4  | 40    | 1                | 2            | 01760/00  | 28/02/2000       | 100      | 30        | 130      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 1  | 3    | 2             | 01/03/2000  | 3          | 80          | 15           | 95          | 3                | 1        | 01/06/2000    | 05057/00 | 15/06/2000 | 45       | 20        | 65       | 10             | 3                   | 1      | 1     | 12/04/2003    | óssea                                  |
| 25     | 709575-1  | 57    | 2                | 2            | 01396/00  | 21/02/2000       | 60       | 0         | 60       | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 25/02/2000  | 3          | 55          | 0            | 55          | 3                | 1        | 14/06/2000    | 05441/00 | 14/07/2000 | 80       | 10        | 90       | 2              | 3                   | 1      | 1     | 18/10/2000    | medula óssea                           |
| 26     | 575713-5  | 45    | 2                | 2            | 328/97    | 16/01/1997       | 60       | 20        | 80       | 3           | 2       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 1    | 1             | 15/01/1997  | 3          | 0           | 0            | 0           | 1                | 1        | 14/05/1997    | 4541/97  | 14/06/1997 | 0        | 0         | 0        | 0              | 1                   | 6      | 0     | 19/09/2004    | óssea + partes moles                   |
| 27     | 599539-1  | 66    | 2                | 2            | 06502/97  | 16/07/1997       | 50       | 0         | 50       | 3           | 3       | 5     | 1         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 22/08/1997  | 5          | 50          | 0            | 50          | 3                | 1        | 04/03/1998    | 02114/98 | 05/04/1998 | 35       | 0         | 35       | 0              | 3                   | 1      | 1     | 14/12/1999    | óssea + partes moles                   |
| 28     | 589615-3  | 41    | 1                | 2            | 04245/97  | 09/05/1997       | 80       | 20        | 100      | 3           | 2       | 3     | 3         | 1       | 2  | 2  | 3    | 1             | 26/05/1997  | 3          | 65          | 15           | 80          | 3                | 1        | 04/08/1997    | 07414/97 | 07/09/1997 | 100      | 30        | 130      | 11             | 3                   | 1      | 1     | 29/04/1998    | óssea + partes moles                   |
| 29     | 597420-0  | 45    | 1                | 2            | 05657/97  |                  | 30       | 30        | 60       | 3           | 2       | 2     | 3         | 1       | 1  | 1  | 1    | 1             | 14/07/1997  | 99         | 23          | 0            | 23          | 2                | 1        | 22/10/1997    | 10355/97 | 13/11/1997 | 25       | 25        | 50       | 4              | 3                   | 1      | 1     | 16/08/2002    | partes moles                           |
| 30     | 618394-7  | 41    | 1                | 2            | 11650/97  | 20/11/1997       | 60       | 30        | 90       | 3           | 2       | 3     | 3         | 1       | 2  | 2  | 1    | 1             | 19/01/1998  | 3          | 40          | 0            | 40          | 2                | 1        | 08/04/1998    | 03445/98 | 09/05/1998 | 41       | 15        | 56       | 11             | 3                   | 1      | 1     | 09/05/2000    | óssea + partes moles + pleuro pulmonar |
| 31     | 610004-8  | 59    | 2                | 2            | 9626/97   | 23/10/1997       | 60       | 20        | 80       | 3           | 2       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 1    | 1             | 03/11/1997  | 3          | 20          | 10           | 30          | 2                | 1        | 09/02/1998    | 01311/98 | 10/03/1998 | 45       | 0         | 45       | 0              | 3                   | 6      | 0     | 16/08/2004    |                                        |
| 32     | 711560-8  | 44    | 1                | 2            | 1622/00   | 25/02/2000       | 105      | 70        | 175      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 27/03/2000  | 4          | 70          | 15           | 85          | 2                | 1        | 21/06/2000    | 05670/00 | 18/07/2000 | 60       | 22        | 82       | 8              | 3                   | 1      | 1     | 19/06/2002    | pulmonar                               |
| 33     | 569233-5  | 57    | 2                | 2            | 13010/96  | 27/12/1996       | 50       | 30        | 80       | 2           | 2       | 5     | 2         | 2       | 1  | 1  | 1    | 1             | 15/01/1997  | 3          | 50          | 30           | 80          | 3                | 1        | 16/05/1997    | 03645/97 | 02/06/1997 | 55       | 25        | 80       | 6              | 3                   | 1      | 1     | 29/03/1999    | óssea + partes moles + pulmonar        |
| 34     | 653842-1  | 49    | 1                | 2            | 09576/98  | 30/09/1998       | 130      | 50        | 180      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 1  | 1  | 1    | 3             | 27/09/1999  | 3          | 100         | 35           | 135         | 3                | 1        | 23/12/1999    | 12265/99 | 31/01/2000 | 75       | 35        | 110      | 6              | 3                   | 1      | 1     | 18/09/2000    | partes moles                           |
| 35     | 576610-4  | 58    | 2                | 2            | 00382/97  | 21/01/1997       | 70       | 30        | 100      | 9           | 9       | 3     | 3         | 1       | 2  | 2  | 1    | 1             | 15/01/1997  | 3          | 35          | 0            | 35          | 2                | 1        | 16/04/1997    | 03654/97 | 16/05/1997 | 35       | 10        | 45       | 2              | 3                   | 3      | 0     | 10/10/2000    |                                        |
| 36     | 719022-2  | 38    | 1                | 3            | 04990/00  | 06/06/2000       | 100      | 20        | 120      | 3           | 3       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 1    | 2             | 26/06/2000  | 4          | 100         | 10           | 110         | 3                | 1        | 02/10/2000    | 09218/00 | 18/10/2000 | 85       | 30        | 115      | 4              | 3                   | 1      | 1     | 21/01/2002    | partes moles                           |
| 37     | 657931-6  | 50    | 2                | 2            | 10738/98  | 04/11/1998       | 150      | 40        | 190      | 9           | 9       | 5     | 3         | 2       | 1  | 2  | 3    | 2             | 18/11/1998  | 3          | 70          | 0            | 70          | 2                | 1        | 24/03/1999    | 02952/99 | 04/05/1999 | 55       | 15        | 70       | 21             | 3                   | 1      | 1     | 30/06/1999    | plastrão                               |
| 38     | 586572-4  | 43    | 1                | 3            | 04838/97  | 02/06/1997       | 60       | 0         | 60       | 2           | 3       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 2    | 1             | 17/06/1997  | 6          | 70          | 0            | 70          | 3                | 1        | 27/08/1997    | 08329/97 | 23/09/1997 | 50       | 16        | 66       | 9              | 3                   | 1      | 1     | 05/08/1998    | pulmonar                               |
| 39     | 649433-0  | 49    | 1                | 3            | 08232/98  | 24/08/1998       | 80       | 40        | 120      | 3           | 2       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 3    | 2             | 02/09/1998  | 4          | 60          | 20           | 80          | 2                | 1        | 04/01/1999    | 00039/99 | 04/03/1999 | 80       | 40        | 120      | 30             | 3                   | 1      | 1     | 15/03/1999    | plastrão + partes moles                |
| 40     | 645055-6  | 56    | 2                | 3            | 06995/98  | 13/08/1998       | 20       | 0         | 20       | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 1  | 1  | 1    | 1             | 11/09/1998  | 3          | 20          | 0            | 20          | 3                | 1        | 23/11/1998    | 11695/98 | 08/01/1999 | 26       | 10        | 36       | 5              | 3                   | 1      | 1     | 16/11/1999    | pulmonar                               |
| 41     | 5856624-6 | 41    | 1                | 3            | 02996/97  | 04/04/1997       | 55       | 20        | 75       | 2           | 2       | 5     | 2         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 26/05/1997  | 3          | 30          | 10           | 40          | 2                | 1        | 13/08/1997    | 07795/97 | 04/09/1997 | 23       | 19        | 42       | 1              | 3                   | 1      | 1     | 03/02/1999    | partes moles                           |

| numero | HC       | idade | Status menstrual | Diagnos-tico | Num Exame | Data diagnostico | Ttc mama | Ttc Axila | Soma ttc | histologico | nuclear | Tumor | Linfonodo | Estadio | RE | RP | HER2 | quimioterapia | Data quimio | Num Ciclos | Ttcaqt mama | Ttcaqt axila | Soma ttcact | Resposta clinica | cirurgia | Data cirurgia | Num AP   | Data AP    | Ttp mama | Ttp axila | Soma ttp | Num Linfonodos | Resposta patologica | status | TLD_C | Data recidiva | local recidiva             |
|--------|----------|-------|------------------|--------------|-----------|------------------|----------|-----------|----------|-------------|---------|-------|-----------|---------|----|----|------|---------------|-------------|------------|-------------|--------------|-------------|------------------|----------|---------------|----------|------------|----------|-----------|----------|----------------|---------------------|--------|-------|---------------|----------------------------|
| 42     | 645000-1 | 62    | 2                | 2            | 08036/98  | 20/08/1998       | 60       | 0         | 60       | 3           | 3       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 2    | 1             | 04/09/1998  | 2          | 75          | 0            | 75          | 3                | 1        | 05/11/1998    | 11052/98 | 03/12/1998 | 40       | 0         | 40       | 0              | 3                   | 1      | 1     | 27/04/2000    | óssea                      |
| 43     | 625784-3 | 38    | 1                | 3            | 01256/98  | 16/02/1998       | 100      | 20        | 120      | 3           | 2       | 3     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 1             | 20/03/1998  | 3          | 80          | 20           | 100         | 3                | 1        | 04/06/1998    | 05481/98 | 28/07/1998 | 60       | 20        | 80       | 5              | 3                   | 1      | 1     | 16/03/1999    | óssea                      |
| 44     | 585576-3 | 41    | 1                | 3            | 3541/97   |                  | 80       | 40        | 120      | 3           | 2       | 3     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 1             | 07/04/1997  | 3          | 65          | 25           | 90          | 3                | 1        | 11/06/1997    | 5569/97  | 29/07/1997 | 70       | 25        | 95       | 7              | 3                   | 1      | 1     | 23/06/1998    | hepática                   |
| 45     | 735070-7 | 47    | 1                | 2            | 08939/00  | 05/10/2000       | 70       | 0         | 70       | 3           | 2       | 5     | 1         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 01/11/2000  | 3          | 50          | 0            | 50          | 3                | 1        | 29/01/2001    | 01045/01 | 08/03/2001 | 50       | 10        | 60       | 1              | 3                   | 6      | 0     | 18/10/2004    | pleuro pulmonar            |
| 46     | 729977-9 | 43    | 1                | 3            | 07672/00  | 24/08/2000       | 120      | 40        | 160      | 3           | 2       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 04/09/2000  | 4          | 120         | 30           | 150         | 3                | 1        | 08/01/2001    | 270/01   | 13/02/2001 | 115      | 30        | 145      | 10             | 3                   | 1      | 1     | 30/05/2003    | partes moles               |
| 47     | 549283-4 | 50    | 1                | 3            | 05845/96  | 05/06/1996       | 80       | 45        | 125      | 3           | 2       | 3     | 3         | 1       | 2  | 2  | 1    | 1             | 10/06/1996  | 3          | 45          | 30           | 75          | 2                | 1        | 02/09/1996    | 09185/96 |            | 35       | 30        | 65       | 3              | 3                   | 6      | 0     | 17/09/2004    | partes moles               |
| 48     | 553085-6 | 65    | 2                | 3            | 06587/96  | 07/07/1996       | 120      | 40        | 160      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 3    | 1             | 10/07/1996  | 5          | 80          | 40           | 120         | 3                | 1        | 09/01/1997    | 00252/97 | 23/01/1997 | 110      | 20        | 130      | 24             | 3                   | 1      | 1     | 04/07/1997    | partes moles               |
| 49     | 570708-5 | 49    | 2                | 2            | 11762/96  | 14/11/1996       | 50       | 30        | 80       | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 2    | 1             | 26/11/1996  | 4          | 10          | 0            | 10          | 2                | 1        | 24/02/1997    | 01711/97 | 31/03/1997 | 15       | 15        | 30       | 2              | 3                   | 3      | 0     | 05/11/1997    | partes moles               |
| 50     | 602757-3 | 54    | 2                | 2            | 07634/97  |                  | 40       | 0         | 40       | 9           | 9       | 5     | 3         | 2       | 9  | 9  | 9    | 1             | 18/08/1997  | 3          | 35          | 0            | 35          | 3                | 1        | 24/11/1997    | 11531/97 | 17/12/1997 | 30       | 25        | 55       | 14             | 3                   | 1      | 1     | 02/03/2000    | partes moles               |
| 51     | 608417-7 | 34    | 1                | 3            | 05338/98  | 01/06/1998       | 120      | 10        | 130      | 3           | 2       | 4     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 1             | 07/08/1998  | 3          | 100         | 0            | 100         | 2                | 1        | 09/11/1998    | 11157/98 | 09/12/1998 | 70       | 10        | 80       | 9              | 3                   | 1      | 1     | 24/04/2001    | partes moles               |
| 52     | 793134-3 | 57    | 2                | 2            | 1253/02   | 14/02/2002       | 120      | 60        | 180      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 3    | 2             | 10/04/2000  | 3          | 100         | 30           | 130         | 3                | 1        | 10/07/2002    | 6508/02  | 25/07/2002 | 80       | 20        | 100      | 8              | 3                   | 6      | 0     | 13/08/2004    | partes moles +<br>plastrão |
| 53     | 751150-1 | 44    | 1                | 2            | 01585/01  | 06/02/2001       | 60       | 0         | 60       | 3           | 2       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 3    | 2             | 06/04/2001  | 3          | 10          | 20           | 30          | 2                | 1        | 11/07/2001    | 07015/01 | 25/07/2001 | 15       | 0         | 15       | 0              | 3                   | 6      | 0     | 16/07/2004    | partes moles +<br>plastrão |
| 54     | 751943-6 | 38    | 1                | 2            | 01803/01  | 05/03/2001       | 80       | 0         | 80       | 3           | 3       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 3    | 2             | 06/04/2001  | 3          | 90          | 0            | 90          | 3                | 1        | 23/07/2001    | 07418/01 | 28/08/2001 | 90       | 25        | 115      | 21             | 3                   | 1      | 1     | 26/10/2001    | hepática +<br>pulmonar     |
| 55     | 746266-3 | 40    | 1                | 2            | 00396/01  | 08/01/2001       | 40       | 20        | 60       | 3           | 2       | 5     | 2         | 2       | 1  | 1  | 2    | 2             | 20/03/2001  | 3          | 40          | 15           | 55          | 3                | 1        | 30/05/2001    | 05518/01 | 02/07/2001 | 30       | 10        | 40       | 4              | 3                   | 6      | 0     | 17/08/2004    | SNC                        |
| 56     | 747337-5 | 62    | 2                | 3            | 02018/01  | 15/03/2001       | 130      | 30        | 160      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 1  | 2  | 3    | 2             | 11/04/2001  | 4          | 65          | 10           | 75          | 2                | 1        | 18/07/2001    | 07238/01 | 03/08/2001 | 20       | 20        | 40       | 1              | 2                   | 1      | 1     | 19/07/2003    | hepática +<br>pulmonar     |
| 57     | 756255-2 | 57    | 2                | 2            | 03174/01  | 03/04/2001       | 60       | 25        | 85       | 3           | 2       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 1    | 2             | 09/05/2001  | 3          | 60          | 0            | 60          | 3                | 1        | 01/10/2001    | 10026/01 | 05/11/2001 | 40       | 0         | 40       | 0              | 3                   | 1      | 1     | 24/04/2002    | SNC                        |
| 58     | 765966-4 | 42    | 1                | 2            | 06215/01  | 25/06/2001       | 120      | 50        | 170      | 3           | 2       | 3     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 20/07/2001  | 4          | 50          | 0            | 50          | 2                | 1        | 20/12/2001    | 12998/01 | 04/02/2002 | 30       | 20        | 50       | 1              | 3                   | 6      | 0     | 30/09/2004    | óssea                      |
| 59     | 760928-7 | 45    | 1                | 2            | 04576/01  | 11/05/2001       | 100      | 0         | 100      | 3           | 3       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 1    | 2             | 25/05/2001  | 3          | 80          | 0            | 80          | 3                | 1        | 20/08/2001    | 08493/01 | 30/08/2001 | 60       | 25        | 85       | 8              | 2                   | 6      | 0     | 13/08/2004    | óssea                      |
| 60     | 770171-4 | 52    | 1                | 2            | 07488/01  | 01/08/2001       | 50       | 60        | 110      | 3           | 3       | 3     | 3         | 2       | 2  | 2  | 2    | 2             | 03/08/2001  | 3          | 30          | 10           | 40          | 2                | 1        | 12/12/2001    | 12692/01 | 23/01/2002 | 25       | 10        | 35       | 14             | 3                   | 1      | 1     | 07/04/2003    | óssea                      |
| 61     | 769367-0 | 58    | 2                | 2            | 07814/01  | 07/08/2001       | 30       | 30        | 60       | 2           | 2       | 5     | 3         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 05/09/2001  | 3          | 20          | 10           | 30          | 2                | 1        | 05/12/2001    | 12399/01 |            | 60       | 0         | 60       | 8              | 3                   | 6      | 0     | 17/05/2004    | partes moles               |
| 62     | 775015-9 | 47    | 1                | 2            | 08843/01  | 05/09/2001       | 70       | 0         | 70       | 3           | 2       | 5     | 1         | 2       | 2  | 1  | 2    | 2             | 05/09/2001  | 5          | 60          | 0            | 60          | 3                | 1        | 24/12/2001    | 00819/02 | 24/01/2002 | 65       | 0         | 65       | 3              | 3                   | 1      | 1     | 28/06/2004    | partes moles               |

| numero | HC       | idade | Status menstrual | Diagnos-tico | Num Exame | Data diagnostico | Ttc mama | Ttc Axila | Soma ttc | histologico | nuclear | Tumor | Linfonodo | Estadio | RE | RP | HER2 | quimioterapia | Data quimio | Num Ciclos | Ttcaqt mama | Ttcaqt axila | Soma ttcact | Resposta clinica | cirurgia | Data cirurgia | Num AP   | Data AP    | Ttp mama | Ttp axila | Soma ttp | Num Linfonodos | Resposta patologica | status | TLD_C | Data recidiva | local_recidiva |
|--------|----------|-------|------------------|--------------|-----------|------------------|----------|-----------|----------|-------------|---------|-------|-----------|---------|----|----|------|---------------|-------------|------------|-------------|--------------|-------------|------------------|----------|---------------|----------|------------|----------|-----------|----------|----------------|---------------------|--------|-------|---------------|----------------|
| 63     | 680153-1 | 49    | 1                | 2            | 08917/01  | 10/09/2001       | 90       | 20        | 110      | 3           | 2       | 3     | 3         | 1       | 2  | 2  | 2    | 2             | 26/09/2001  | 3          | 50          | 0            | 50          | 2                | 1        | 03/01/2002    | 00100/02 | 15/01/2002 | 45       | 10        | 55       | 12             | 3                   | 1      | 1     | 01/10/2003    | óssea          |
| 64     | 770385-7 | 40    | 1                | 2            | 07487/01  | 01/08/2001       | 20       | 0         | 20       | 2           | 2       | 5     | 1         | 2       | 2  | 2  | 3    | 2             | 12/09/2001  | 2          | 0           | 0            | 0           | 1                | 1        | 05/11/2001    | 11280/01 | 12/12/2001 | 18       | 25        | 43       | 5              | 3                   | 6      | 0     | 17/09/2004    |                |
| 65     | 782569-7 | 40    | 1                | 2            | 11132/01  | 05/11/2001       | 90       | 40        | 130      | 3           | 3       | 2     | 3         | 1       | 2  | 2  | 1    | 2             | 23/11/2001  | 5          | 55          | 25           | 80          | 2                | 1        | 25/03/2002    | 02771/02 | 12/03/2002 | 50       | 18        | 68       | 8              | 3                   | 6      | 0     | 21/06/2004    |                |
| 66     | 331874-7 | 37    | 1                | 2            | 10169/01  | 11/10/2001       | 25       | 30        | 55       | 3           | 3       | 2     | 3         | 1       | 2  | 2  | 1    | 2             | 30/11/2001  | 3          | 0           | 0            | 0           | 1                | 1        | 14/03/2002    | 02392/02 | 03/04/2002 | 15       | 40        | 55       | 0              | 1                   | 6      | 0     | 09/06/2004    |                |
| 67     | 783509-4 | 38    | 1                | 2            | 11318/01  | 14/11/2001       | 150      | 20        | 170      | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 06/12/2001  | 3          | 80          | 0            | 80          | 2                | 1        | 18/03/2002    | 02497/02 | 18/04/2002 | 35       | 15        | 50       | 7              | 3                   | 6      | 0     | 16/02/2004    |                |
| 68     | 780747-7 | 59    | 2                | 3            | 10639/01  | 29/10/2001       | 20       | 0         | 20       | 3           | 2       | 5     | 2         | 1       | 1  | 1  | 1    | 2             | 07/12/2001  | 3          | 0           | 0            | 0           | 1                | 1        | 01/04/2003    | 02941/02 | 19/04/2002 | 30       | 50        | 80       | 2              | 3                   | 6      | 0     | 04/10/2004    |                |
| 69     | 546870-2 | 62    | 2                | 2            | 11301/01  | 14/11/2001       | 20       | 40        | 60       | 3           | 2       | 2     | 3         | 1       | 1  | 1  | 2    | 2             | 21/12/2001  | 3          | 15          | 20           | 35          | 2                | 1        | 27/03/2002    | 02854/02 | 09/04/2002 | 10       | 15        | 25       | 12             | 3                   | 1      | 1     | 15/09/2003    | hepática       |
| 70     | 797022-2 | 48    | 1                | 3            | 02474/02  | 20/03/2002       | 50       | 25        | 75       | 3           | 3       | 2     | 3         | 1       | 2  | 2  | 3    | 2             | 08/04/2002  | 3          | 20          | 15           | 35          | 2                | 1        | 03/07/2002    | 06374/02 | 25/07/2002 | 12       | 20        | 32       | 1              | 3                   | 6      | 0     | 17/05/2004    |                |
| 71     | 785297-7 | 47    | 1                | 2            | 11900/01  | 26/11/2001       | 100      | 20        | 120      | 3           | 2       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 9    | 2             | 10/01/2002  | 3          | 60          | 0            | 60          | 2                | 1        | 21/03/2002    | 02629/02 | 10/04/2002 | 40       | 20        | 60       | 11             | 3                   | 1      | 1     | 05/02/2004    | pulmonar       |
| 72     | 797687-8 | 55    | 2                | 2            | 02703/02  | 02/04/2002       | 100      | 21        | 121      | 3           | 2       | 3     | 3         | 1       | 2  | 2  | 1    | 2             | 09/04/2002  | 3          | 80          | 0            | 80          | 2                | 1        | 12/06/2002    | 05587/02 | 10/07/2002 | 25       | 9         | 34       | 16             | 3                   | 6      | 0     | 06/07/2004    |                |
| 73     | 156053-8 | 35    | 1                | 2            | 07621/02  | 16/08/2002       | 130      | 20        | 150      | 9           | 9       | 5     | 2         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 13/04/2002  | 3          | 50          | 20           | 70          | 2                | 1        | 12/12/2002    | 12112/02 | 05/02/2003 | 35       | 0         | 35       | 1              | 3                   | 6      | 0     | 03/09/2004    |                |
| 74     | 794186-3 | 40    | 1                | 3            | 01878/02  | 07/03/2002       | 50       | 40        | 90       | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 02/04/2002  | 3          | 0           | 0            | 0           | 1                | 1        | 26/06/2002    | 06194/02 | 12/07/2002 | 0        | 10        | 10       | 1              | 3                   | 1      | 1     | 03/07/2003    | óssea          |
| 75     | 789951-3 | 36    | 1                | 2            | 01407/02  | 20/02/2002       | 70       | 0         | 70       | 3           | 2       | 3     | 2         | 1       | 1  | 1  | 1    | 2             | 16/04/2002  | 3          | 0           | 0            | 0           | 1                | 1        | 27/07/2002    | 06160/02 | 24/07/2002 | 20       | 12        | 32       | 2              | 3                   | 1      | 1     | 13/04/2004    | óssea          |
| 76     | 799132-7 | 35    | 1                | 2            | 2995/02   | 09/04/2002       | 100      | 40        | 140      | 3           | 2       | 3     | 3         | 1       | 2  | 2  | 2    | 2             | 03/05/2002  | 3          | 45          | 0            | 45          | 2                | 1        | 25/07/2002    | 7101/02  | 12/08/2002 | 24       | 30        | 54       | 1              | 3                   | 6      | 0     | 19/08/2004    |                |
| 77     | 799381-0 | 50    | 1                | 3            | 3105/02   | 09/04/2002       | 45       | 35        | 80       | 2           | 3       | 2     | 3         | 1       | 2  | 2  | 1    | 2             | 06/05/2002  | 3          | 16          | 10           | 26          | 2                | 1        | 24/07/2002    | 7048/02  | 27/08/2002 | 15       | 25        | 40       | 8              | 3                   | 1      | 1     | 30/05/2003    | plastrão       |
| 78     | 805496-0 | 35    | 1                | 3            | 04889/02  | 05/06/2002       | 91       | 30        | 121      | 3           | 2       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 2    | 2             | 24/05/2002  | 4          | 90          | 20           | 110         | 2                | 1        | 19/09/2002    | 01200/02 | 21/10/2002 | 80       | 25        | 105      | 10             | 3                   | 3      | 0     | 15/04/2003    |                |
| 79     | 705653-1 | 57    | 2                | 2            | 4610/02   | 27/05/2002       | 25       | 60        | 85       | 3           | 3       | 2     | 3         | 1       | 1  | 1  | 1    | 2             | 12/06/2002  | 3          | 25          | 50           | 75          | 3                | 1        | 19/09/2002    | 7947/02  | 20/09/2002 | 25       | 55        | 80       | 11             | 3                   | 6      | 0     | 23/06/2004    |                |
| 80     | 809591-4 | 67    | 2                | 2            | 6049/02   | 28/06/2002       | 30       | 0         | 30       | 3           | 2       | 4     | 1         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 22/07/2002  | 3          | 17          | 15           | 32          | 3                | 1        | 08/10/2002    | 9933/02  | 25/10/2002 | 15       | 12        | 27       | 0              | 3                   | 6      | 0     | 28/05/2004    |                |
| 81     | 804401-8 | 52    | 1                | 2            | 4564/02   | 16/05/2002       | 50       | 30        | 80       | 3           | 2       | 5     | 2         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 02/08/2002  | 3          | 30          | 0            | 30          | 2                | 1        | 23/09/2002    | 9307/02  | 28/10/2002 | 40       | 20        | 60       | 3              | 3                   | 6      | 0     | 15/09/2004    |                |
| 82     | 810234-3 | 67    | 2                | 3            | 6310/02   | 22/07/2002       | 50       | 35        | 85       | 3           | 2       | 5     | 3         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 05/08/2002  | 3          | 30          | 0            | 30          | 2                | 1        | 07/10/2002    | 9807/02  | 22/10/2002 | 70       | 0         | 70       | 16             | 3                   | 1      | 1     | 01/07/2003    | óssea          |
| 83     | 809927-7 | 40    | 1                | 3            | 06586/02  | 22/07/2002       | 55       | 40        | 95       | 3           | 3       | 2     | 3         | 1       | 1  | 1  | 2    | 2             | 09/08/2002  | 3          | 10          | 5            | 15          | 2                | 1        | 21/10/2002    | 10357/02 | 26/11/2002 | 60       | 0         | 60       | 16             | 3                   | 6      | 0     | 18/10/2004    |                |
| 84     | 659680-3 | 51    | 2                | 2            | 9586/02   | 10/10/2002       | 30       | 25        | 55       | 3           | 2       | 2     | 3         | 1       | 1  | 1  | 9    | 2             | 20/01/2003  | 3          | 25          | 15           | 40          | 3                | 1        | 10/04/2003    | 3512/03  | 05/05/2002 | 30       | 22        | 52       | 1              | 3                   | 6      | 0     | 07/06/2004    |                |
| 85     | 775277-9 | 59    | 2                | 2            | 08002/02  | 15/09/2002       | 70       | 0         | 70       | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 3    | 2             | 09/10/2002  | 3          | 20          | 0            | 20          | 2                | 1        | 13/01/2003    | 00364/03 | 11/03/2003 | 25       | 5         | 30       | 3              | 3                   | 6      | 0     | 09/09/2004    |                |

| numero | HC       | idade | Status menstrual | Diagnos-tico | Num Exame | Data diagnostico | Ttc mama | Ttc Axila | Soma ttc | histologico | nuclear | Tumor | Linfonodo | Estadio | RE | RP | HER2 | quimioterapia | Data quimio | Num Ciclos | Ttcact mama | Ttcact axila | Soma ttcact | Resposta clinica | cirurgia   | Data cirurgia | Num AP     | Data AP    | Ttp mama | Ttp axila | Soma ttp | Num Linfonodos | Resposta patologica | status | TLD_C      | Data recidiva | local_recidiva            |
|--------|----------|-------|------------------|--------------|-----------|------------------|----------|-----------|----------|-------------|---------|-------|-----------|---------|----|----|------|---------------|-------------|------------|-------------|--------------|-------------|------------------|------------|---------------|------------|------------|----------|-----------|----------|----------------|---------------------|--------|------------|---------------|---------------------------|
| 86     | 822589-8 | 47    | 1                | 3            | 10108/02  | 25/10/2002       | 60       | 0         | 60       | 3           | 3       | 3     | 2         | 1       | 2  | 1  | 1    | 2             | 01/11/2002  | 3          | 70          | 0            | 70          | 3                | 1          | 03/02/2003    | 01080/03   | 19/02/2003 | 60       | 20        | 80       | 0              | 3                   | 6      | 0          | 30/08/2004    | pulmonar                  |
| 87     | 818831-3 | 49    | 1                | 3            | 09936/02  | 22/10/2002       | 80       | 0         | 80       | 3           | 3       | 5     | 2         | 1       | 1  | 1  | 2    | 04/11/2002    | 3           | 80         | 0           | 80           | 3           | 1                | 27/01/2003 | 00836/03      | 04/02/2003 | 30         | 10       | 40        | 2        | 3              | 1                   | 1      | 12/08/2004 |               |                           |
| 88     | 824602-0 | 58    | 2                | 2            | 10779/02  | 14/11/2002       | 35       | 0         | 35       | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 1  | 1  | 2    | 2             | 10/12/2002  | 3          | 10          | 0            | 10          | 2                | 1          | 07/03/2003    | 02187/03   | 26/03/2003 | 0        | 15        | 15       | 1              | 3                   | 6      | 0          | 13/09/2004    |                           |
| 89     | 827401-5 | 31    | 1                | 2            | 11562/02  | 23/12/2002       | 100      | 30        | 130      | 3           | 3       | 3     | 3         | 2       | 1  | 1  | 3    | 2             | 20/12/2002  | 3          | 35          | 0            | 35          | 2                | 1          | 06/03/2003    | 02118/03   | 06/03/2003 | 70       | 30        | 100      | 11             | 3                   | 6      | 0          | 06/10/2004    |                           |
| 90     | 828372-5 | 63    | 2                | 2            | 11829/02  | 11/12/2002       | 50       | 30        | 80       | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 1  | 1  | 3    | 2             | 10/01/2003  | 3          | 15          | 0            | 15          | 2                | 1          | 27/03/2003    | 2965/03    | 14/05/2003 | 12       | 8         | 20       | 1              | 3                   | 6      | 0          | 23/07/2004    |                           |
| 91     | 033216-6 | 38    | 1                | 2            | 01226/01  | 14/02/2001       | 110      | 0         | 110      | 3           | 2       | 2     | 1         | 1       | 1  | 1  | 1    | 2             | 28/03/2001  | 3          | 50          | 0            | 50          | 2                | 1          | 27/06/2001    | 06589/01   | 21/08/2001 | 25       | 30        | 55       | 15             | 3                   | 1      | 1          | 13/08/2002    | óssea + partes moles      |
| 92     | 828619-1 | 48    | 1                | 2            | 11952/02  | 16/12/2002       | 50       | 20        | 70       | 3           | 2       | 5     | 2         | 2       | 2  | 1  | 1    | 2             | 10/01/2003  | 3          | 30          | 0            | 30          | 2                | 1          | 10/03/2003    | 2646/03    | 09/04/2003 | 60       | 7         | 67       | 1              | 3                   | 6      | 0          | 14/07/2004    |                           |
| 93     | 831568-5 | 67    | 2                | 3            | 4151/03   | 20/01/2003       | 30       | 0         | 30       | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 1  | 1  | 2    | 2             | 31/01/2003  | 4          | 35          | 0            | 35          | 3                | 1          | 07/05/2003    | 4302/03    | 10/06/2003 | 20       | 20        | 40       | 6              | 3                   | 6      | 0          | 12/07/2004    |                           |
| 94     | 832316-7 | 46    | 1                | 2            | 00675/03  | 03/02/2003       | 100      | 0         | 100      | 3           | 3       | 3     | 2         | 1       | 1  | 1  | 1    | 2             | 28/02/2003  | 3          | 60          | 0            | 60          | 2                | 1          | 04/06/2003    | 5363/03    | 01/07/2003 | 70       | 10        | 80       | 2              | 3                   | 6      | 0          | 09/08/2004    |                           |
| 95     | 811627-1 | 65    | 2                | 2            | 00842/03  | 03/02/2003       | 50       | 0         | 50       | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 18/03/2003  | 3          | 30          | 0            | 30          | 2                | 1          | 16/06/2003    | 5806/03    | 22/07/2003 | 20       | 32        | 52       | 11             | 3                   | 6      | 0          | 22/09/2004    |                           |
| 96     | 829875-4 | 56    | 2                | 2            | 12342/02  | 02/01/2003       | 100      | 35        | 135      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 3    | 2             | 02/04/2003  | 3          | 80          | 0            | 80          | 3                | 1          | 02/07/2003    | 6377/03    | 25/07/2003 | 50       | 40        | 90       | 5              | 3                   | 1      | 1          | 30/08/2004    | SNC partes moles + pulmão |
| 97     | 830870-9 | 54    | 2                | 2            | 00156/03  | 10/01/2003       | 60       | 30        | 90       | 3           | 2       | 3     | 2         | 1       | 1  | 1  | 3    | 2             | 27/01/2003  | 3          | 60          | 0            | 60          | 2                | 1          | 21/05/2003    | 04845/03   | 10/06/2003 | 60       | 15        | 75       | 5              | 3                   | 1      | 1          | 13/03/2004    |                           |
| 98     | 852720-  | 42    | 1                | 2            | 7348/03   | 07/08/2003       | 38       | 0         | 38       | 3           | 2       | 5     | 1         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 06/08/2003  | 3          | 30          | 0            | 30          | 3                | 1          | 13/11/2003    | 11444/03   | 18/12/2003 | 30       | 15        | 45       | 7              | 3                   | 6      | 0          | 28/06/2004    |                           |
| 99     | 810089-6 | 41    | 1                | 2            | 07029/02  | 30/07/2002       | 100      | 0         | 100      | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 9  | 9  | 9    | 2             | 21/10/2002  | 6          | 100         | 0            | 100         | 3                | 2          |               |            |            |          |           |          | 5              | 4                   |        | 23/04/2004 |               |                           |
| 100    | 863816-8 | 62    | 2                | 2            | 10966/03  | 12/11/2003       | 80       | 0         | 80       | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 07/01/2003  | 3          | 60          | 0            | 60          | 3                | 1          | 17/03/2004    | 2663/04    | 26/04/2004 | 50       | 20        | 70       | 3              | 3                   | 6      | 0          | 22/09/2004    |                           |
| 101    | 855054-8 | 46    | 1                | 2            | 8174/03   | 27/08/2003       | 60       | 30        | 90       | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 01/10/2003  | 3          | 30          | 0            | 30          | 2                | 1          | 03/03/2004    | 1968/04    | 26/03/2004 | 17       | 15        | 32       | 12             | 3                   | 6      | 0          | 01/09/2004    |                           |
| 102    | 858520-8 | 49    | 1                | 2            | 9216/03   | 23/09/2003       | 100      | 30        | 130      | 3           | 2       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 3    | 2             | 10/10/2003  | 4          | 100         | 20           | 120         | 2                | 1          | 04/03/2004    | 2014/04    | 05/04/2004 | 100      | 20        | 120      | 14             | 3                   | 6      | 0          | 07/07/2004    |                           |
| 103    | 850040-2 | 53    | 2                | 1            | 6449/03   | 14/07/2003       | 70       | 20        | 90       | 3           | 2       | 5     | 2         | 2       | 2  | 2  | 3    | 2             | 08/10/2003  | 3          | 20          | 0            | 20          | 2                | 1          | 03/03/2004    | 1969/04    | 16/03/2004 | 20       | 20        | 40       |                | 3                   | 6      | 0          | 01/09/2004    |                           |
| 104    | 846083-8 | 41    | 1                | 2            | 5180/03   | 23/06/2003       | 40       | 20        | 60       | 3           | 2       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 22/07/2003  | 3          | 30          | 10           | 40          | 2                | 1          | 15/10/2003    | 10359/03   | 03/10/2003 | 20       | 10        | 30       | 13             | 3                   | 6      | 0          | 13/09/2004    |                           |
| 105    | 798275-8 | 37    | 1                | 2            | 2689/02   | 02/04/2002       | 120      | 0         | 120      | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 2  | 2  | 3    | 2             | 10/05/2002  | 3          | 100         | 0            | 100         | 3                | 1          | 17/07/2002    | 6779/02    | 28/10/2002 | 90       | 25        | 115      | 10             | 3                   | 1      | 1          | 03/09/2003    | óssea                     |
| 106    | 864081-2 | 57    | 2                | 2            | 11081/03  | 12/11/2003       | 50       | 0         | 50       | 3           | 3       | 3     | 1         | 1       | 2  | 2  | 1    | 2             | 02/12/2003  | 4          | 20          | 0            | 20          | 2                | 1          | 05/04/2004    | 3200/04    | 03/05/2004 | 12       | 0         | 12       | 0              | 3                   | 1      | 1          | 04/08/2004    |                           |
| 107    | 832641-0 | 34    | 1                | 3            | 2068/03   | 10/03/2003       | 0        | 60        | 60       | 3           | 3       | 7     | 3         | 1       | 2  | 2  | 9    | 2             | 07/04/2003  | 3          | 0           | 0            | 0           | 1                | 1          | 12/06/2003    | 5678/03    | 03/07/2003 | 15       | 30        | 45       | 0              | 1                   | 6      | 0          | 06/07/2004    |                           |

| numero | HC       | idade | Status menstrual | Diagnos-tico | Num Exame | Data diagnostico | Ttc mama | Ttc Axila | Soma ttc | histologico | nuclear | Tumor | Linfonodo | Estadio | RE | RP | HER2 | quimioterapia | Data quimio | Num Ciclos | Ttcaqt mama | Ttcaqt axila | Soma ttcagt | Resposta clinica | ciirurgia | Data cirurgia | Num AP   | Data AP    | Ttp mama | Ttp axila | Soma ttp | Num Linfonodos | Resposta patologica | status | TLD_C | Data recidiva | local_recidiva |
|--------|----------|-------|------------------|--------------|-----------|------------------|----------|-----------|----------|-------------|---------|-------|-----------|---------|----|----|------|---------------|-------------|------------|-------------|--------------|-------------|------------------|-----------|---------------|----------|------------|----------|-----------|----------|----------------|---------------------|--------|-------|---------------|----------------|
| 108    | 839960-3 | 59    | 2                | 2            | 3274/03   | 09/04/2003       | 40       | 0         | 40       | 3           | 2       | 3     | 2         | 2       | 1  | 1  | 3    | 2             | 19/05/2003  | 3          | 30          | 0            | 30          | 3                | 1         | 18/08/2003    | 8140/03  | 03/09/2003 | 26       | 15        | 41       | 0              | 3                   | 6      | 0     | 20/05/2004    | pulmonar       |
| 109    | 844450-1 | 50    | 1                | 2            | 4717/03   | 27/05/2003       | 50       | 0         | 50       | 3           | 2       | 5     | 1         | 2       | 1  | 1  | 1    | 2             | 16/06/2003  | 3          | 40          | 0            | 40          | 3                | 1         | 01/10/2003    | 9890/03  | 23/10/2003 | 40       | 10        | 50       | 2              | 3                   | 6      | 0     | 08/11/2004    |                |
| 110    | 845662-3 | 35    | 1                | 2            | 00538/03  | 27/08/2003       | 20       | 70        | 90       | 3           | 2       | 3     | 3         | 1       | 2  | 2  | 9    | 2             | 02/06/2003  | 3          | 30          | 50           | 80          | 3                | 1         | 17/09/2003    | 9324/03  | 06/10/2003 | 20       | 70        | 90       | 9              | 3                   | 6      | 0     | 30/08/2004    |                |
| 111    | 854022-8 | 57    | 2                | 2            | 9383/03   | 24/09/2003       | 80       | 0         | 80       | 3           | 3       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 1    | 2             | 22/10/2003  | 3          | 60          | 0            | 60          | 3                | 1         | 28/01/2004    | 0882/04  | 04/03/2004 | 55       | 15        | 70       | 2              | 3                   | 6      | 0     | 21/07/2004    |                |
| 112    | 209533-8 | 45    | 1                | 2            | 11592/02  | 19/12/2002       | 80       | 0         | 80       | 3           | 3       | 5     | 2         | 2       | 2  | 2  | 2    | 2             | 13/01/2003  | 3          | 50          | 0            | 50          | 2                | 1         | 02/07/2003    | 6376/03  | 31/07/2003 | 40       | 27        | 67       | 3              | 2                   | 1      | 1     | 12/09/2003    |                |
| 113    | 847184-5 | 49    | 1                | 2            | 5579/03   | 01/07/2003       | 60       | 20        | 80       | 3           | 2       | 5     | 2         | 2       | 1  | 1  | 9    | 2             | 23/07/2003  | 4          | 40          | 0            | 40          | 2                | 1         | 03/11/2003    | 11142/03 | 11/12/2003 | 30       | 20        | 50       | 2              | 3                   | 6      | 0     | 30/06/2004    | local          |
| 114    | 853934-8 | 38    | 1                | 2            | 8310/03   | 01/09/2003       | 40       | 0         | 40       | 3           | 3       | 5     | 1         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 24/09/2003  | 3          | 40          | 0            | 40          | 3                | 1         | 07/01/2004    | 0189/04  | 20/01/2004 | 30       | 20        | 50       | 1              | 3                   | 1      | 1     | 21/05/2004    |                |
| 115    | 754024-7 | 33    | 2                | 2            | 7075/03   | 15/08/2003       | 85       | 0         | 85       | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 2  | 2  | 1    | 2             | 15/08/2003  | 3          | 30          | 0            | 30          | 2                | 1         | 06/11/2003    | 11155/03 | 09/12/2003 | 15       | 10        | 25       | 0              | 3                   | 6      | 0     | 07/07/2004    |                |
| 116    | 848285-2 | 40    | 1                | 2            | 05878/03  | 13/08/2003       | 79       | 0         | 79       | 3           | 3       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 3    | 2             | 15/08/2003  | 4          | 60          | 0            | 60          | 3                | 1         | 04/12/2003    | 12100/03 | 19/12/2003 | 35       | 0         | 35       | 0              | 3                   | 6      | 0     | 15/06/2004    |                |
| 117    | 852437-3 | 63    | 2                | 3            | 07205/03  | 31/07/2003       | 100      | 40        | 140      | 3           | 3       | 5     | 3         | 2       | 1  | 2  | 9    | 2             | 11/08/2003  | 3          | 40          | 20           | 60          | 2                | 1         | 12/11/2003    | 11389/03 | 02/12/2003 | 40       | 10        | 50       | 6              | 3                   | 6      | 0     | 18/08/2004    |                |
| 118    | 846966-1 | 52    | 2                | 2            | 055576/03 | 01/07/2003       | 65       | 20        | 85       | 3           | 3       | 3     | 2         | 1       | 2  | 2  | 1    | 2             | 30/07/2003  | 4          | 30          | 0            | 30          | 2                | 1         | 12/12/2003    | 12087/03 | 12/01/2004 | 55       | 10        | 65       | 0              | 3                   | 6      | 0     | 08/09/2004    |                |

## 9.7. Anexo 7 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



### FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

#### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0\_19) 3788-8936

FAX (0\_19) 3788-7187

🌐 [www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

✉ [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

CEP, 19/10/04.  
(Grupo III)

**PARECER PROJETO: N° 482/2004**

#### I-IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO: “AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DO ONCOGENE HER2/NEU NA RESPOSTA AO TRATAMENTO ANTIBLÁSTICO NEO-ADJUVANTE NO CARCINOMA DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO”.**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Alberto Jorge Fernández y Sagarra

**INSTITUIÇÃO:** CAISM - UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 21/09/2004

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 19/10/05

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve condicionar a aprovação do presente projeto a entrega de : uma declaração formal circunstanciada solicitando a dispensa da utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e uma declaração de que os resultados serão anexados nos prontuários dos pacientes. Aguardamos o envio dessas duas declarações para o parecer final.

  
**Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo**  
**PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
**FCM / UNICAMP**