

Angelo Gustavo Zucca Matthes

**ANÁLISE DE FATORES CLÍNICOS,
RADIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS QUE INFLUENCIAM O
TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER
DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO, SUBMETIDO À
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, área de concentração em Tocoginecologia, para obtenção do título de Doutor.

Orientador Prof. Dr. Gilberto Uemura

Co-orientador Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira



BOTUCATU - SP

2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Zucca-Matthes, Angelo Gustavo.

Análise de fatores clínicos, radiológicos e patológicos que influenciam o tratamento cirúrgico do câncer de mama localmente avançado, submetido à quimioterapia neoadjuvante / Angelo Gustavo Zucca Matthes. - Botucatu, 2010

Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2010.

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Uemura

Co-orientador: Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira

Assunto CAPES: 40101150

1. Mamas – Câncer – Cirurgia. 2. Quimioterapia. 3. Câncer – Tratamento. 4. Oncologia.

Palavras chave: Câncer de mama; Cirurgia da mama; Patologia; Quimioterapia; Reconstrução da mama; Ressonância magnética

Dedicatória

Ao Meu Pai Angelo do Carmo Silva Matthes,

Detentor de genialidade incontestável, exemplo de profissional sério e dedicado. Sempre amigo, compreensivo e prestativo. Sua influência foi fundamental em muitas de minhas decisões. Tenho muito orgulho de você!

A Minha Esposa Aline Vedovato Zucca Matthes,

Desde que te conheci aprendi a sorrir, meus dias ficaram mais leves e alegres. Escolheu viver ao meu lado e agradeço sempre por isso. Tenho muito orgulho e admiração por você, meu amor! Você é um poço de sensibilidade e compreensão, me encanta e ajuda a crescer! Juntos conseguiremos educar o querido Lorenzo que está por chegar. Amo muito vocês!

A Minha Querida Mãe Heloisa Tereza Zucca Matthes,

Mulher forte, dedicada, defensora de nossa família. Agradeço por minha vida e também por tua vida dedicada a nós. Obrigado por me formar um homem de caráter, amigo e defensor de meus princípios.

Aos meus Irmãos Tiago Zucca Matthes e Lizandra Zucca Matthes,

Amigos, companheiros queridos de uma família maravilhosa. Tiago, exemplo de luta e superação, um guerreiro forte, com coração sensível; Lizandra, mulher delicada e dedicada aos que ama. Fui premiado pela vida! Que continuemos caminhando juntos. Contem sempre comigo!!!

Agradecimentos Especiais

Às Pacientes,

Ao longo da minha formação percebi que me dedicar ao tratamento do câncer de mama de alguma forma me realizava, por estar contribuindo com a possibilidade de alívio para muitas mulheres fragilizadas pela doença. Meu muito obrigado por confiar em meus cuidados e em meus conhecimentos, desta forma permitindo que eu evoluísse não só como médico, mas também como ser humano.

Ao meu Orientador Gilberto Uemura e ao meu Co-orientador René A C Vieira,

Meu muito obrigado por horas de dedicação e paciência ao me guiarem no campo da pesquisa, ensinando-me o valor do trabalho em equipe e a importância da reflexão.

Ao amigo e mestre Mário Rietjens,

Aquele que acreditou em mim, permitindo minha ida ao exterior para um crescimento profissional e pessoal que mudou a minha vida e aponta meu futuro.

Ao admirável Luís Henrique Milan Novaes,

Aquele que através de sua paixão profissional, me ajuda enxergar a luz do autoconhecimento e a caminhar por entre seus dilemas.

Agradecimentos

Aos **Professores do Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia**, meus agradecimentos sinceros por permitirem a base para a realização deste estudo.

À Coordenadora do Programa de Pós-Graduação, a **Professora Iracema M. P. Calderon**, obrigado pelos ensinamentos e suporte na concretização desta Tese de Doutorado.

Aos **funcionários da Pós-Graduação** que com paciência guiaram meus passos em cada etapa deste trabalho.

Às Funcionárias da secretaria do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia **Ana Cláudia Mira, Regina Célia Gamito, Aparecida Vasques e Sandra Cruz**. Meu muito obrigado pela atenção e carinho no esclarecimento de dúvidas durante a realização deste estudo.

À **Diretoria da Fundação Pio XII**, Hospital de Câncer de Barretos, em especial a **Dra. Scyla Duarte Prata** e ao **Sr. Henrique Prata**, pela confiança em meu trabalho e por incentivarem o crescimento científico do corpo clínico desta Instituição.

Aos colegas do Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos **Raphael Luiz Haikel, René A. C. Vieira, Rodrigo D. Michelli, Gustavo Henrique Fabri e Antônio Bailão Júnior**, que permitiram o suporte para minhas pacientes durante minhas ausências, além de todo o auxílio na obtenção de dados para este estudo.

Aos colegas do Núcleo de Mastologia do Hospital de Câncer de Barretos **Anapaula Hidemi Uema Watanabe, Sônia Marta Morigushi, João Nunes Soares e Lígia Maria Kerr**. Obrigado pelo auxílio na condução deste estudo e na coleta de dados essenciais para esta tese.

Às Funcionárias do ambulatório de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos **Silvana Rossi, Priscila Barros, Pricila Chaves, Ana Paula Ramos Malheiro, Livia Monteiro e Cristiane Rafael da Silva Passero**. Meu muito obrigado pela paciência e colaboração junto ao atendimento de nossas pacientes.

Aos amigos e funcionários do Núcleo de Apoio ao Pesquisador - NAP - do Hospital de Câncer de Barretos **José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani, Cristiane Menezes Sirna Fregnani, Cleyton Zanardo de Oliveira, Kátia Michelli Bertoni Aroni, Thiago Buosi Silva, Milene Mitsuyuki Foschini, Allini Mafrá Costa, Rafael Macrina Dalbo, Silvana Rodrigues e Débora Oliveira Fernandes**, fundamentais para coleta, compilação e análise dos dados obtidos. Meus agradecimentos pela dedicação e atenção a este estudo.

Aos amigos e funcionários da Biblioteca do Hospital de Câncer de Barretos **Éverton Henrique Zem, Saulo Campos Oliveira, Alice Beatriz Lopes**. Obrigado pelo auxílio com a base bibliográfica deste trabalho.

A todos os **meus amigos** que um dia cruzaram a minha vida e que de alguma forma interferem no meu ser.

“Àqueles que involuntariamente omitimos e que nos auxiliaram de alguma forma, a certeza de que este fato não diminui a nossa gratidão.”

**“Disse a flor para o pequeno príncipe: é preciso que eu suporte duas ou três
larvas se quiser conhecer as borboletas.”**

Antoine de Saint-Exupéry

Resumo

Introdução: Um dos principais objetivos da quimioterapia neoadjuvante é converter carcinomas mamários localmente avançados(CMLA) em tumores operáveis ou aumentar o número de pacientes que possam ser submetidas ao tratamento conservador da mama (TCM). Um planejamento cirúrgico ideal envolve a tentativa radiológica de predizer a área de tumor residual pós-quimioterapia, possibilitando a ressecção de uma grande quantidade de tecido mamário com segurança oncológica. Poucos dados estão disponíveis no que diz respeito aos exames preditores de tumor residual e à cirurgia oncoplástica em tumores mamários localmente avançados tratados com quimioterapia neoadjuvante.

Objetivo: Avaliar o uso de exames pré e pós-quimioterapia, que favoreçam o TCM, em mulheres com CMLA, sobretudo em cirurgias oncoplásticas.

Material e Métodos: Um ensaio clínico prospectivo (www.clinicaltrials.gov) realizado em mulheres com câncer de mama, estágio clínico III, submetidas à quimioterapia neoadjuvante, com base em quatro ciclos de AC (doxorrubicina 60mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m²) e 4 ciclos de T (paclitaxel 175mg/m²). Em todas as pacientes foi realizada a delimitação das medidas tumorais pré-operatórias por tatuagem. Comparou-se o exame físico (EF), mamografia (MG), ultrassom (US) e ressonância magnética mamária (RNM) no pré-operatório e no pós-operatório. Estes achados foram correlacionados com o anatomopatológico (AP). Para a correlação entre diferentes medidas foi utilizado o índice de correlação intraclass(r_{icc}). Além disso foi feita correlação entre a média das medidas realizadas por cada método. Às pacientes foram oferecidas cirurgias oncológicas e oncoplásticas em conformidade com a imagem clínica anterior à quimioterapia, a resposta à quimioterapia, a localização, o tamanho do tumor, o volume mamário, a segurança, a comorbidades do paciente e a experiência do cirurgião.

Resultados: 50 pacientes foram incluídas. EF mostrou uma mediana do tumor de 6,5 cm (3,0-14,0 cm) e a mediana do tumor nos achados patológicos foi de 4,0 cm (0 a 14,5 cm). A resposta patológica foi dividida em doença estável, doença progressiva, resposta parcial e resposta completa e foram, respectivamente, 18%,

10%, 68% e 4%. A resposta patológica foi diversa com micro e macro fragmentação do tumor. Comparando-se tamanho do tumor no EF anteriormente à quimioterapia, com os exames radiológicos, a RNM foi associada com a melhor correlação (r_{icc} 0,588, $p < 0,001$), seguida pelo US (r_{icc} 0,408, $p = 0,002$) e MG (r_{icc} 0,016, $p = 0,464$). Comparando o tamanho do tumor patológico medido após a quimioterapia com exames clínicos e radiológicos, a RMN foi associada com a melhor correlação (r_{icc} 0,738, $p < 0,001$), seguida por MG (r_{icc} 0,681, $p < 0,001$), EF (r_{icc} 0,381, $p = 0,003$) e US (r_{icc} 0,371, $p = 0,004$). Trinta pacientes (60%), não foram candidatas à cirurgia conservadora da mama. Das candidatas ao TCM, 26% apresentavam uma relação volume mamário e tamanho tumoral favorável para TCM. Nenhuma paciente apresentou margens positivas. 66% das pacientes foram submetidas à mastectomia radical, 18% à quadrantectomias com abordagem oncoplástica e 16% à mastectomia poupadora de pele (MPP); assim em 17 (34%) pacientes foi possível a realização de TCM. O intervalo de acompanhamento das pacientes foi de 7,2 a 21 meses (mediana 13,5) e observou-se 6,5% de recidiva local; todas elas pertencentes ao grupo das pacientes submetidas à mastectomia.

Conclusão: A RNM tem uma medida de imagem mais exata na correlação com o EF previamente à quimioterapia e com o anatomo-patológico pós-quimioterapia e deve ser considerada para o planejamento do TCM. As técnicas oncoplásticas aumentam a seleção de pacientes para o TCM, mesmo nos CMLA de grande extensão.

Palavras Chave: Câncer de mama; cirurgia da mama; mamografia ; mamoplastia; patologia; quimioterapia; reconstrução da mama; ressonância magnética; ultrassonografia mamária.

Abstract

Clinical, radiologic and pathologic evaluation of locally advanced breast cancer in patients submitted to neoadjuvant chemotherapy

Introduction: One of the goals of neoadjuvant chemotherapy was to convert locally advanced breast tumors into operable tumors or increase the number of patients who may be treated with breast-conservative surgery (BCS). An ideal surgical approach involves attempting to predict the radiological area of residual tumor after chemotherapy, allowing the resection of a large amount of breast tissue safely oncology. Few data are available regarding the examinations predictors of residual tumor and oncoplastic surgery in locally advanced breast cancer (LABC) treated with neoadjuvant chemotherapy.

Objective: To evaluate, the use of pre and post-chemotherapy exams in women with CMLA to promote BCS, especially oncoplastic surgery.

Methods: A prospective clinical trial (www.clinicaltrials.gov) surveyed women with breast cancer, clinical stage III, submitted to neoadjuvant chemotherapy based on four cycles of AC (doxorubicin 60mg/m² + ciclofosfamide 600 mg/m²) and 4 cycles of T (175mg/m² paclitaxel). In all patients was carried out the demarcation of the tumor pre-operative measures by tattooing. The measurement of postoperative pathologic finding was correlated with physical examination (PE), mammography (MG), ultasound (US) and magnetic resonance (MRI). To determine the correlation between various measures we used the intraclass correlation (r_{icc}). A correlation between the measures was also made and carried out on the average of each method. Oncoplastic surgery were offered to the patients in accordance with the clinical picture prior to chemotherapy, response to chemotherapy, location, tumor size, breast volume, security, co-morbidities of the patient and surgeon experience.

Results: 50 women completed the proposed treatment and were undergone surgery. The size of tumor ranges from 3.0 to 14.0 cm (median 6.5 cm). The pathological response was divided into disease stable, progressive disease, partial response and complete response and was respectively 18%, 10%, 68% and 4%. The pathologic response was adverse with micro-fragmentation and macro-fragmentation of tumor. Comparing PE the tumor size measured previous to chemotherapy by radiologic exams, MRI was associated with the best correlation (r_{icc} 0,588, $p < 0,001$), followed

by US (r_{icc} 0,408, $p = 0,002$) and MG (r_{icc} 0,016, $p = 0,464$). Comparing pathologic the tumor size measured post chemotherapy by clinical and radiologic exams, MRI was associated with the best correlation (r_{icc} 0,738, $p < 0,001$), followed by MMG (r_{icc} 0,681, $p < 0,001$), PE (r_{icc} 0,381, $p = 0,003$) and US (r_{icc} 0,371, $p = 0,004$). Thirty patients (60%) were not candidates for BCS. The candidates for BCS, 26% had a favorable breast and tumor size relationship. No patient had positive margins. 66% of patients underwent radical mastectomy, 18% for quadrantectomy with oncoplastic approach and 16% for SSM. Therefore 34% (17) of patients were submitted to BCS. The follow up was 7.2 to 21 months (median 13.5). It was observed 6.5% local recurrence. All belonging to the group of patients undergoing mastectomy. The follow up was 7.2 to 21 months (median 13.5). It was observed 6.5% local recurrence. All belonging to the group of patients undergoing mastectomy.

Conclusion: MRI allows a greater accuracy of tumor measurements correlated with the PE previously to chemotherapy and with the pathologic post-chemotherapy. It should be considered for the planning of BCS. The oncoplastic techniques increasing the selection of patients for BCS, despite large extent LABC.

Keywords: breast cancer; breast conservative treatment; magnetic resonance imaging; neoadjuvant chemotherapy; oncoplastic conservation surgery; pathological response; prospective study.

Ilustrações

Figura 1 -	Classificação dos Tipos de parênquima mamário: (a) Tipo II, liposubstituída; (b) Tipo III, parênquima retroareolar; (c) Tipo I; (d) Tipo IV, parênquima granular; (e) Tipo V, mama densa	27
Figura 2 -	Resposta patológica: Múltiplos focos residuais de células individuais ou em pequenos agrupamentos em meio a extensa fibrose e hialinização.....	35
Artigo 1		
Figura 1 -	Tatuagem cutânea do tumor prévio à quimioterapia neoadjuvante.....	48
Figura 2 -	Esquema do protocolo de quimioterapia neoadjuvante	49
Figura 3 -	(a) Box Plot das diferentes medidas prévias à quimioterapia; (b) Correlação entre as medida tumoral da RNM e EF pré-QN.....	56
Figura 4-	(a) Box Plot das diferentes medidas após a quimioterapia; (b) Correlação entre medida tumoral da RNM e EF pós-QN.....	57
Artigo 2		
Figura 1 -	Esquema do Protocolo de quimioterapia neoadjuvante	81
Figura 2 -	Diferentes técnicas realizadas nas pacientes: (a) Quadrantectomia clássica; (b e c) rotação de retalho locorregional; (d) <i>Plug flap</i> associado à simetrização contra-lateral; (e) mastectomia poupadora de pele, associada à prótese e simetrização contra-lateral; (f) Quadrantectomia dos quadrantes superiores à esquerda, através de oncoplastica por pedículo inferior.....	89

Quadros

Quadro 1 - Estudos de fase III randomizados avaliando antracíclicos versus a combinação de antracíclico e taxano.....	26
Quadro 2 - Diferenças entre as classificações de resposta à quimioterapia neoadjuvante WHO e RECIST	26
Quadro 3 - Diferença de Correlações da RNM com AP.....	28
Quadro 4 - Evolução do tratamento cirúrgico do câncer de mama.....	30
Quadro 5 - Série de estudos que comprovaram a eficácia da QN no aumento de taxas de TCM.....	32
Quadro 6 - Estudos de fase III randomizados comparando o mesmo esquema de quimioterapia na neo e na adjuvância.....	33
Quadro 7 - O impacto da resposta à quimioterapia neoadjuvante na sobrevida de pacientes com câncer de mama localmente avançado	35

Tabelas

Artigo 1

Tabela 1 -	Correlação entre os diferentes tipos de resposta encontrados....	54
Tabela 2 -	Comparação estatística entre as medidas tumorais segundo a QN	55

Artigo 2

Tabela 1 -	Característica dos tumores observados na série.....	85
Tabela 2 -	Característica dos tumores das pacientes submetidas a tratamento conservador e tipo de cirurgia realizado.....	87
Tabela 3 -	Resultado da análise macroscópica e microscópica na anatomia patológica.....	88

Abreviaturas

WHO = *World Health Organization*

INCA = Instituto Nacional do Câncer

SEER = *Surveillance Epidemiology and End Results*

HCB = Hospital de Câncer de Barretos

CMLA = Carcinoma mamário localmente avançado

NSABP = *National Adjuvant Breast and Bowel Project*

ECTO = *European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer*

GEPAR-DUO = *German Preoperative Adriamycin and Docetaxel study II*

ACCOG = *Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group*

EORTC = *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

MDACC = *M.D. Anderson Cancer Center*

A = Doxorrubicina

AC = Doxorrubicina e ciclofosfamida

D = Docetaxel

AD = Doxorrubicina e docetaxel

CMLA = Carcinoma de mama localmente avançado

CMF = Ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil

CVAP = Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e prednisona

Dd = dose densa (a cada 2 semanas)

T = Paclitaxel

Ts = Paclitaxel semanal

E = Epirubicina

FAC = 5-fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida

ACCOG = *Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group*

pRC = Resposta completa patológica

CRP = Resposta clínica parcial

RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

RNM = Ressonância magnética das mamas

MG = Mamografia

US = Ultrassom de mamas

EF = Exame físico

AP = Anatomopatológico

RP = Resposta parcial

RC = Resposta completa

PD = Progressão da doença

SVLD = Sobrevida livre de doença

SG = Sobrevida global

SUS = Sistema Único de Saúde

QN = Quimioterapia neoadjuvante

TCM = Tratamento conservador das mamas

CCM = Cirurgia conservadora da mama

Cm = Centímetro

CO = Cirurgia oncoplástica

MPP = Mastectomia poupadora de pele

MR = Mastectomia radical

MRM = Mastectomia radical modificada

NR = Não realizado

NM = Não mensurável

r_{icc} = Índice de correlação intraclasse

r = Índice de correlação

Sumário

Figuras	
Quadros	
Tabelas	
Abreviaturas	
Resumo	
Abstract	
1. Introdução	21
1.1. Epidemiologia	22
1.2. Carcinoma de mama localmente avançado (CMLA)	23
1.3. Quimioterapia neoadjuvante para CMLA	24
1.4. Métodos de imagem para avaliação de resposta à quimioterapia	26
1.5. Tratamento cirúrgico do câncer de mama	29
1.6. Critérios para tratamento conservador.....	33
1.7. Resposta clínico-patológica.....	34
1.8. Considerações finais.....	36
2. Objetivos	37
3. Publicações	39
3.1. Artigo 1. Análise de fatores clínicos, radiológicos e patológicos relacionados ao tratamento cirúrgico do câncer de mama localmente avançado e submetidos à quimioterapia neoadjuvante	40
3.2. Artigo 2. Cirurgia oncoplástica de mama após quimioterapia neoadjuvante	73
4. Conclusões	104
5. Referências Bibliográficas.....	106
6. Apêndice.....	123
A - Tabela: Características Clínicas.....	124
7. Anexos	126
A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	127
B - Ficha de coleta de dados	130
C - Ficha de coleta de dados anexada ao prontuário.....	134
D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	143

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que ocorram, por ano, mais de 1.050.000 casos novos de câncer de mama em todo o mundo, tornando-o uma das doenças mais comuns entre as mulheres. Sua relação mortalidade/incidência nos países desenvolvidos é de 29,9%, enquanto que nos países em desenvolvimento alcança 42,9%(INCA, 2004; PARKIN *et al.*, 2005)

Em países em desenvolvimento, como no caso do Brasil, o aumento na incidência de câncer de mama tem sido acompanhado por igual aumento na taxa de mortalidade. Esta é uma condição atribuída, principalmente, ao diagnóstico realizado em estágios mais avançados da doença (SCHWARTSMANN, 2001; (INCA). 2004). As taxas de doença localizada, regional e avançada no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo são 33%, 53% e 14%, a passo que nos Estados Unidos as taxas são de 63%, 29% e 19% (SCHWARTSMANN, 2001; JEMAL *et al.*, 2007).

É uma realidade, que um grande número de tumores cheguem, ainda, em estágio avançado, principalmente nos países em desenvolvimento. Isto deve-se à idade (ELLEDGE *et al.*, 1994), aos distúrbios psicológicos (GRABSCH *et al.*, 2006), às diferenças raciais (WOODS *et al.*, 2006) e sócio-econômicas(LANTZ *et al.*, 2006), além do próprio comportamento biológico do tumor (ELLEDGE *et al.*, 1994). No Brasil associa-se, ainda, os problemas relacionados com à limitação na infraestrutura de seu sistema de saúde (LOURENÇO *et al.*, 2009).

Dados do *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) mostram, no período de 1985 e 1995, que as taxas de tumores estágio III e IV foram respectivamente de 18,3% (11,6+6,7) e 11,6% (7,4+4,2) (JEMAL *et al.*, 2007). Por outro lado, dados obtidos a partir do Registro Hospitalar do Hospital de Câncer de Barretos (HCB), avaliados do período compreendido entre 1985 a 2007, divididos em 4 períodos, mostraram que houve pouca alteração nos tumores avançados (III+IV), correspondendo a 37,7%, 35,0%, 39,4% e 34,9% respectivamente, o que torna a questão dos tumores localmente avançados um problema de saúde pública neste meio (MITSUYUKI MC *et al.*, 2009).

O tratamento do câncer de mama é menos mutilante e mais eficaz desde que

seu diagnóstico seja feito precocemente. Atualmente, para tumores localmente avançados preconiza-se o tratamento sistêmico primário, a fim de obter-se uma melhor resposta terapêutica, contudo existem controvérsias a este respeito na literatura.

1.2. Carcinomas Localmente Avançados (CMLA)

Carcinomas da mama localmente avançados representam um grupo relativamente heterogêneo de entidades tanto do ponto de vista clínico, biológico e anatomopatológico. Seu tratamento demanda, cada vez mais, dos esforços de uma equipe multidisciplinar. Os tumores localmente avançados, não metastáticos, envolvem: tumores com maior diâmetro superior a 5 cm (T3), envolvimento direto da parede torácica ou pele (T4a,b,c) e carcinoma inflamatório (T4d), além do envolvimento linfonodal extenso (N2 ou N3) (SOBIN LH, 2002).

Para avaliação de pacientes com tumores localmente avançados deve-se tomar cuidado no estadiamento, sendo que em pacientes com tumores maiores que 5 cm, e mais de três linfonodos axilares comprometidos é aconselhável que o estadiamento seja realizado com tomografia computadorizada de abdômen, tórax e pelve em que a presença de doença metastática pode ser observada em até 23% dos casos (VYZULA *et al.*, 2004; VIEIRA *et al.*, 2009). Porém, a sua aplicabilidade na rotina clínica ainda é motivo de controvérsia.

No passado, o tratamento dos carcinomas localmente avançados era cirúrgico, seguido de quimioterapia. No entanto, a sobrevida em 5 anos era inferior a 20%. Os primeiros relatos da aplicação de quimioterapia neoadjuvante no câncer localmente avançado datam da década de 70, tendo sido inicialmente empregada em pacientes inoperáveis para permitir melhor ressecção da lesão neoplásica (DE LENA *et al.*, 1978; RUBENS *et al.*, 1989). Nas décadas subsequentes, com maior volume de publicações nesta direção, ficou demonstrado uma elevação na sobrevida das pacientes submetidas a este tipo de tratamento, mais evidente naquelas com respostas patológicas completas (SWAIN *et al.*, 1987; COCCONI *et al.*, 1990; FISHER *et al.*, 1997; FISHER *et al.*, 1998). Embora modelos pré-clínicos sugiram que a neoadjuvância pode ter impacto na biologia tumoral e melhorar os resultados de sobrevida comparados com a terapia adjuvante, isto não foi demonstrado em metanálise pelos estudos clínicos ((MAURI *et al.*, 2005; MATHEW *et al.*, 2009; LIU *et*

al., 2010). Entretanto, a terapia primária propicia um modelo *in vivo* para avaliar a eficácia de um regime terapêutico específico, em contraste com a adjuvância (LIU *et al.*, 2010).

1.3. Quimioterapia nos Tumores Localmente Avançados

A quimioterapia neoadjuvante ou terapia sistêmica primária sugere oferecer diversas vantagens em relação à adjuvante, sendo:

- (1) administração das medicações através de sistema vascular-linfático intacto;
- (2) tratamento precoce da doença micrometastática;
- (3) avaliação *in vivo* da resposta ao tratamento;
- (4) oportunidade de avaliação da resposta à quimioterapia em relação a diversos parâmetros clínicos e patológicos;
- (5) avaliação de resposta à quimioterapia na identificação de subtipos tumorais genotípicos;
- (6) redução do volume tumoral, acarretando uma elevação no percentual de ressecabilidade, e elevação na taxa de cirurgias conservadoras;
- (7) oportunidade de avaliação de resposta a novos esquemas quimioterápicos;
- (8) conhecimento prévio do prognóstico da paciente, em função da resposta clínico-patológica à quimioterapia.

Dentro da quimioterapia neoadjuvante aplicada ao câncer de mama localmente avançado atualmente ainda existem vários questionamentos, tais como:

- (1) Qual a melhor metodologia de classificação de resposta clínico-patológica?
- (2) Qual o grau de vantagem na quimioterapia neoadjuvante em relação à adjuvante?
- (3) Qual esquema de quimioterapia neoadjuvante é o mais efetivo?
- (4) Qual a duração ideal para a quimioterapia neoadjuvante?
- (5) Quais os melhores parâmetros laboratoriais, patológicos, biológicos de resposta à quimioterapia?
- (6) Que fatores biológicos influenciam na resposta à quimioterapia a longo prazo?
- (7) Qual a melhor abordagem cirúrgica local após a quimioterapia neoadjuvante: cirurgia conservadora ou mastectomia?
- (8) O que a ressonância nuclear magnética pode mudar na avaliação da resposta,

bem como qual seu impacto frente à programação de uma cirurgia conservadora?

- (9) O que a medicina nuclear pode, previamente, predizer de resposta ao tratamento?
- (10) Quais as vantagens à hormonioterapia neoadjuvante em relação à quimioterapia neoadjuvante?
- (11) Qual o papel do linfonodo sentinela neste contexto?

Esperam-se que estes questionamentos sejam respondidos ao longo do tempo, com a experiência adquirida com os novos esquemas quimioterápicos propostos e com o desfecho dos estudos desenvolvidos a este respeito.

Com relação às drogas quimioterápicas, sabe-se que os taxanos têm se destacado nos estudos mais recentes e importantes, pois apresentaram excelente atividade antineoplásica em estudos de fase II e de quimioterapia paliativa, sendo então trazidos para a neoadjuvância. Os principais estudos de fase III que analisam a combinação de antracíclicos e taxanos, bem como a forma de administração estão na Quadro 1.

Os esquemas de quimioterapia com taxano e antracíclico combinados nas mais variadas formas, seja concomitante ou sequencial demonstram de forma inequívoca uma taxa de resposta patológica completa (pRC) significativamente superior (MAURI *et al.*, 2005). Baseado no estudo Aberdeen (TAX 301) (SMITH *et al.*, 2002) e no GEPAR-TRIO (VON MINCKWITZ, BLOHMER *et al.*, 2005) a tendência atual é a combinação sequencial do antracíclico com o taxano, que demonstra ampliar a taxa de resposta inicialmente obtida com o antracíclico (85% vs 64%, $p=0.03$).

A pRC é definida como a ausência de carcinoma invasor ao exame anatomopatológico da mama e linfonodos axilares. A taxa de pRC na maioria dos grandes estudos varia entre 3 e 30%. Porém, nestes mesmos estudos variam os critérios de avaliação da pRC (BONADONNA *et al.*, 1996; FISHER *et al.*, 1997; FISHER *et al.*, 1998; VAN DER HAGE *et al.*, 2001).

Resultados demonstraram que a sobrevida a longo prazo está associada à resposta ao tratamento neoadjuvante em pacientes com tumores de grande volume, sendo a resposta patológica completa o melhor preditor de sobrevida nestas pacientes (ELLEDGE *et al.*, 1994; ELTAHIR *et al.*, 1998; KAUFMANN *et al.*, 2006).

Quadro 1 - Estudos de fase III randomizados avaliando antracíclicos versus a combinação de antracíclico e taxano

Estudo	N	Esquemas comparados	pRC(%)	p
NSABP B-27 (BEAR <i>et al.</i> , 2006)	2411	AC x4 vs. AC x4 → D x4	14 vs. 26	<0,001
ECTO (WOLMARK <i>et al.</i> , 2001)	451	AT x4 → CMF x4	23	NA
Aberdeen (TAX301) (SMITH <i>et al.</i> , 2002)	162	CVAP x8 vs. CVAP x4 → D x4	15 vs. 31	0,06
GEPAR-DUO (VON MINCKWITZ, RAAB <i>et al.</i> , 2005)	913	AC x4 → D x4 vs. ADdd x4	22 vs. 11	<0,001
ACCOG (EVANS <i>et al.</i> , 2005)	632	AC x6 vs. AD x6	24 vs. 21	0,61
MDACC (BUZDAR <i>et al.</i> , 1999)	258	T x4 → FAC x4 vs. Ts x12 → FAC x4	14 vs. 29	<0,01

NSABP: National Adjuvant Breast and Bowel Project; ECTO: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer; GEPAR-DUO: German Preoperative Adriamycin and Docetaxel study II; ACCOG: Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group; MDACC: M.D. Anderson Cancer Center; A: doxorubicina; AC: doxorubicina e ciclofosfamida; D: docetaxel; AD: doxorubicina e docetaxel; CMF: ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil; CVAP: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e prednisona; dd: dose densa (a cada 2 semanas), T: paclitaxel; Ts: paclitaxel semanal; E: epirrubicina; FAC: 5-fluorouracil, doxorubicina e ciclofosfamida; pRC: resposta completa patológica.

1.4. Métodos de imagem para avaliação de respostas à quimioterapia

As respostas clínico-patológicas utilizam-se dos métodos de imagens para definir duas classificações a da “*World Health Organization (WHO)*”, criada na década de 70, e a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), criada na década de 90 (HAYWARD *et al.*, 1977; JAMES *et al.*, 1999; DUFFAUD *et al.*, 2000; THERASSE *et al.*, 2000; KIMURA *et al.*, 2002; PRASAD *et al.*, 2003). A diferença entre as duas classificações é exibida na Quadro 2. Aparentemente um diâmetro parece ser suficiente na predição da resposta, porém o número de artigos neste assunto é limitado (JAMES *et al.*, 1999).

Quadro 2 - Diferenças entre as classificações de resposta à quimioterapia neoadjuvante WHO e RECIST.

Resposta	WHO	RECIST
Resposta Completa (RC)	Sem doença	Sem doença
Resposta Parcial (RP)	50% resposta	30% resposta
Doença Estável	Sem RP ou PD	Sem RP ou PD
Progressão (PD)	25% aumento	20% aumento
Medidas	2 medidas	1 medida

Na atualidade, o método de imagem mais efetivo para a detecção do câncer

de mama é a mamografia. Possui uma acurácia em torno de 90% para rastreamentos populacionais (BAKER, 1982). Contudo a extensão do tumor pode ser subestimada com esta técnica (HOLLAND *et al.*, 1985). Tabár et al (GRAM *et al.*, 1997), referem explicações práticas da dificuldade de avaliação das dimensões tumorais em função do tipo e conformidade do parênquima mamário representado radiologicamente (Figura 1.).

A ultrassonografia é o método de escolha na determinação de lesões sólidas e císticas. Aparentemente mostrou-se um método mais eficiente na determinação de medidas tumorais, contudo os resultados não foram consistentes (FORNAGE *et al.*, 1987).

Recentemente a ressonância magnética apareceu na lista dos exames de imagem a serem solicitados, tratando-se de câncer de mama. Contudo, não esclarece dúvidas na identificação entre lesões benignas e malignas, apresentando uma baixa especificidade (HARMS *et al.*, 1992; FLICKINGER *et al.*, 1993). Por isso, estudos adicionais precisam ser realizados para melhor caracterizar a ressonância como método eficaz na determinação da medida tumoral (HARMS e FLAMIG, 1993b; a).

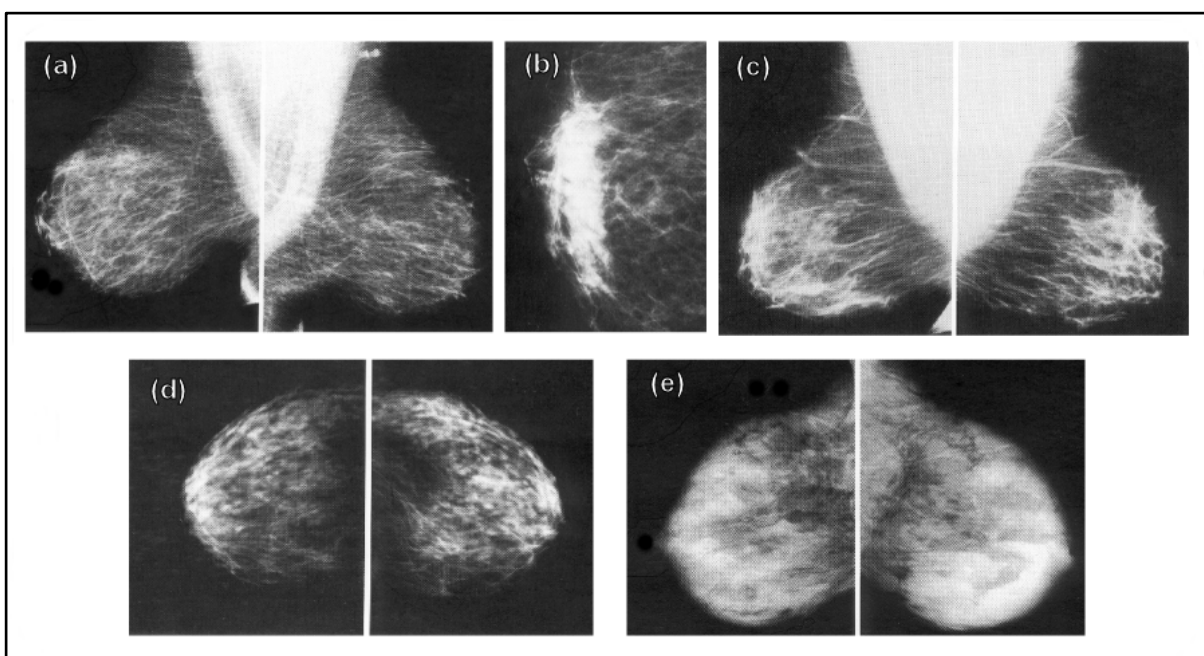


Figura 1 - (a): tipo II, liposubstituída; (b): tipo III, parênquima retroareolar; (c): tipo I; (d): tipo IV, parênquima granular; (e): tipo V, mamas densas

A RNM tem uma sensibilidade de 95 a 97% para avaliação de lesões

menores de 1cm. É importante na detecção de doença na mama contralateral (4% a 24% de doença associada). Aumenta a acurácia da avaliação radiológica das respostas ao tratamento quimioterápico, por isso relevante na avaliação de uma possível cirurgia conservadora (KAPLAN JB, 2005).

Quando comparados os três métodos na avaliação de tumores mamários, percebe-se uma discrepância significativa entre eles. Contudo, ao relacioná-los com o estudo anatomopatológico nota-se uma maior diferença entre as medidas da ultrassonografia e da mamografia e menores entre as medidas feitas pela ressonância (BOETES *et al.*, 1995; JULIUS *et al.*, 2005; PRATI *et al.*, 2009).

A acurácia da medida tumoral é fundamental na avaliação pré-operatória quando se almeja um tratamento conservador (BOETES *et al.*, 1995). O exame físico apresenta acurácia de 75% e do ponto de vista do diagnóstico por imagem, a mamografia, ultrassonografia e RNM apresentam uma acurácia na predição de resposta patológica de 89, 82 e 89% respectivamente (SCHOTT *et al.*, 2005). Além disso, trabalhos de comparação entre os vários métodos de imagens mostram uma tendência a favor da ressonância, com melhor magnitude de correlação frente ao exame anatomopatológico (Quadro 3.) (PARTRIDGE *et al.*, 2002; CHEUNG *et al.*, 2003; ROSEN *et al.*, 2003; MARTINCICH *et al.*, 2004; BHATTACHARYYA *et al.*, 2008).

Quadro 3 - Diferença de Correlações da RNM com AP

Autores	EF pré-QN: Tamanho tumoral (cm)	Nº casos estadio clínico III	Correlação (r)
Rosen et al (ROSEN <i>et al.</i> , 2003)	0-15 (média 5,5)	9/21 (42,8%)	0,75
Martincich et al (MARTINCICH <i>et al.</i> , 2004)	3-7 (mediana 4)	7/30 (24%)	0,72
Partridge et al (PARTRIDGE <i>et al.</i> , 2002)	4,7cm (média)	10/50 (20%)	0,89
Cheung et al (CHEUNG <i>et al.</i> , 2003)	> 4cm e/ou T4	33 (100%)	0,98
Julius et al (JULIUS <i>et al.</i> , 2005)	-	-	0,93
Bhattacharyya et al (BHATTACHARYYA <i>et al.</i> , 2008)	2-8 (mediana = 4,75)	8/32 (31%)	0,71
Weatherall et al (WEATHERALL <i>et al.</i> , 2001)	>5	18/20 (90%)	0,93

Persiste uma escassez de informações na literatura que confirmem o melhor exame de imagem para determinação correta de medidas tumorais residuais, principalmente, tratando-se de avaliações relacionadas ao tratamento sistêmico

primário em tumores de grande extensão.

1.5. Tratamento cirúrgico do câncer de mama

A padronização sistemática do tratamento cirúrgico do câncer de mama teve início no final do século XIX com Halsted (HALSTED, 1894). Sua técnica radical foi largamente empregada praticamente até metade do século XX. Contudo, por volta dos anos 50, a mastectomia radical passa a ser abandonada ou frequentemente menos indicada, cedendo lugar às mastectomias radicais modificadas com preservação muscular desenvolvidas por Patey(1948) (PATEY *et al.*, 1948) ou Madden(1965) (MADDEN, 1965). Além disto, neste período, iniciaram-se estudos randomizados prospectivos, responsáveis por uma mudança significativa na forma de tratar, favorecendo a remoção do tumor com preservação parcial da mama. Veronesi (VERONESI *et al.*, 1981) publicou seus resultados em 1981, seguido por Fisher (FISHER *et al.*, 1985) em 1985. Com isso, a idéia de que o tratamento cirúrgico conservador das mamas acompanhado de tratamento radioterápico no câncer em estádios iniciais, favorecia uma taxa de sobrevida igual à da mastectomia, teve seu reconhecimento definitivo e passou a ser usada no tratamento do câncer de mama em todo o mundo. Assim, pacientes com câncer de mama em estágio I e II, com tumores de até 3cm, tornavam-se geralmente candidatas à cirurgia conservadora, seguida por radioterapia adjuvante (VERONESI *et al.*, 1981; FISHER *et al.*, 1985).

A partir de então, começou de forma cada vez mais frequente, a busca por tratamentos que fossem efetivos, com menos efeitos colaterais, sendo introduzida a idéia do tratamento mínimo e eficaz.

Neste sentido, surge nos anos 90, o conceito de cirurgia oncoplástica sugerido por W. Audretsch (AUDRETSCH W, 1994) e Gabka et al (GABKA *et al.*, 1997), objetivando-se cada vez mais propiciar um tratamento seguro e menos mutilante para as pacientes. Tal procedimento inclui não apenas a remoção do tumor com margens amplas, como também a reconstrução, além de propiciar a simetrização contralateral (CLOUGH *et al.*, 1999; MATTHES AGZ, 2006). O tamanho do tumor deixa de ser um fator limitante por si só. Sua relação com o volume da mama torna-se o fator mais impeditivo para a conservação cirúrgica da glândula. Desde que não haja contraindicações ao procedimento, a cirurgia conservadora estará indicada, quando a relação volume da mama/tamanho do tumor permita uma

ressecção cirúrgica segura, com margens livres e com resultado estético satisfatório(CLOUGH *et al.*, 2003). Além disso, as cirurgias oncoplásticas, quando comparadas com os tratamentos conservadores clássicos, mostram a possibilidade de ressecções tumorais amplas, com margens cirúrgicas mais seguras.

Quadro 4 - Evolução do tratamento cirúrgico do câncer de mama.

Autor	Ano	Cirurgia	Descrição
W Halsted (HALSTED, 1894)	1894	Mastectomia radical	Ressecção da mama, dois músculos peitorais e conteúdo axilar em monobloco
Stewart (STEWART, 1915)	1915	Mastectomia radical modificada	Incisão transversa, melhoria estética
Urban (URBAN, 1956)	1956	Mastectomia ultra-radical	Cirurgia Halsted mais esvaziamento da cadeia linfática mamária interna em monobloco
Patey-Dyson (PATEY <i>et al.</i> , 1948)	1948	Mastectomia radical modificada	Ressecção da mama, músculos peitoral menor e conteúdo axilar em monobloco
Madden - Auchinclos (MADDEN, 1965)	1965	Mastectomia radical modificada	Ressecção da mama, preservação em ambos os músculos peitorais e conteúdo axilar em monobloco
Fisher (FISHER <i>et al.</i> , 1985)	1985	Tratamento conservador	Ressecção tumoral ampla(tumorectomia, setorectomia e quadrantectomia), linfadenectomia axilar e radioterapia
Veronesi (VERONESI <i>et al.</i> , 1986)	1986	Tratamento conservador	Ressecção tumoral ampla(Quadrantectomia), linfadenectomia axilar e radioterapia
Toth e Lappert (TOTH <i>et al.</i> , 1991)	1991	Mastectomia <i>Skin Sparing</i>	Mastectomia total com o maximo de preservação de pele e reconstrução imediata.
Audretsch (AUDRETSCH W, 1994)	1994	Oncoplástica	Associação de técnicas de cirurgia plástica para o tratamento conservador
Giuliano (GIULIANO <i>et al.</i> , 1994)	1994	Dissecção linfonodo sentinela	Ressecção do primeiro linfonodo axilar
Petit (PETIT <i>et al.</i> , 2006)	2006	Mastectomia <i>Nipple Sparing</i>	Mastectomia poupando pele e o complexo aréolo-papilar(CAP), radioterapia intraoperatória do CAP e reconstrução imediata.

Rietjens *et al* demonstraram, ainda, uma segurança importante no uso de técnicas oncoplásticas mesmo para tumores T2 e T3 confirmados pela patologia com taxas de recidiva próximas às dos tratamentos clássicos após cinco anos de seguimento (RIETJENS *et al.*, 2007).

Objetivando manter o princípio de tratamento eficaz e menor agressão possível, várias técnicas de reconstrução mamária foram desenvolvidas nos últimos anos (Quadro 4). Entre elas o desenvolvimento das mastectomias poupadoras de

pele, introduzidas por Toth e Lapert (TOTH *et al.*, 1991) em 1991 e que se mostraram ao longo dos anos com taxas de recidivas seguras e próximas dos tratamentos até então, consagrados (CARLSON, 1998). Essas mastectomias oncoplásticas podem permitir ampliar a gama de opções cirúrgicas seguras para tratamento oncológico associadas a resultado estético favorável.

O uso atual da quimioterapia neoadjuvante tornou-se uma alternativa para aumentar as taxas de cirurgia conservadora em pacientes inicialmente não candidatas ao procedimento, devido a uma relação volume da mama/tamanho do tumor desfavorável (Quadro 5). Esta abordagem clínica permite a cirurgia conservadora em 50 a 75% das pacientes com indicação primária de mastectomia pela extensão anatômica do tumor (DE LENA *et al.*, 1978; COCCONI *et al.*, 1990; COLLEONI *et al.*, 2004).

Associando esses conceitos aos benefícios da quimioterapia neoadjuvante, surgem novas possibilidades para os casos onde a cirurgia conservadora não poderia ser indicada devido a um tumor de grandes dimensões ou quando a mama é proporcionalmente pequena. Com isso, o tratamento sistêmico busca uma redução tumoral com a possibilidade de uma cirurgia conservadora até mesmo nos casos de CMLA.

Pacientes com CMLA constituem grupo com tipos heterogêneos de lesões, o que dificulta a avaliação e seleção de critérios para a cirurgia conservadora após quimioterapia neoadjuvante. Apesar de descrita na literatura, não há consenso frente à seleção de pacientes que serão submetidos a este procedimento de maneira segura. As respostas clínico-radiológicas não se relacionam às respostas patológicas na totalidade dos casos, e podem ser diversas. Podem gerar massas de aspecto concêntrico, ou de forma difusa apresentando microfocos disseminados de tumor à anatomia patológica (EL-DIDI *et al.*, 2000; BUCHHOLZ *et al.*, 2003).

Uma tendência emergente no tratamento neoadjuvante é atingir a melhor resposta antes de realizar o procedimento cirúrgico (FANEYTE *et al.*, 2003). Consequentemente, um número crescente de pacientes com tumores de grande volume podem ser tratadas com cirurgia conservadora da mama. No entanto, a segurança para a realização deste procedimento em pacientes primariamente selecionadas para mastectomia ainda não está estabelecida (ELLEDGE *et al.*, 1994; ELTAHIR *et al.*, 1998; MAURIAC *et al.*, 1999; FANEYTE *et al.*, 2003; COLLEONI *et al.*, 2004; FERNANDEZ-SANCHEZ *et al.*, 2006; KAUFMANN *et al.*, 2006).

Quadro 5 - Série de estudos que comprovaram a eficácia da QN no aumento de taxas de TCM.

Estudos	Período (ano)	casos submetidos QN	tamanho tumoral (cm)	Estadio	T3/T4b em QN	taxa cirurgia conservadora pós-QN
Institut Bergonie (MAURIAC <i>et al.</i> , 1991)	1985-1989	134	> 3	II-III A	29 (14,6%)	63,1%
Institut Curie (SCHOLL <i>et al.</i> , 1991)	1983-1990	414	> 5	IIA-III A	22 (28%)	82%
Royal Marsden (POWLES <i>et al.</i> , 1995)	1990-1995	107	> 5	I-III B	3(2,8%)	43,3%
NSABP 18 (WOLMARK <i>et al.</i> , 2001)	1988-1993	763	< 2 -5,1	I-III A	13(1,7%)	60%
EORTC (VAN DER HAGE <i>et al.</i> , 2001)	1991-1999	350	<=2 ; >2	I-III A	27(7,7%)	37%
ECTO (GIANNI <i>et al.</i> , 2005)	1996-2002	451	>2	I-III A	88(>4cm) (19,5%)	71%

Os maiores estudos que avaliaram quimioterapia adjuvante versus neoadjuvante são vistos no Quadro 6, e de um modo geral a sobrevida global é equiparável entre as duas abordagens (MAURI *et al.*, 2005). Uma metanálise recente (MIEOG *et al.*, 2007; MATHEW *et al.*, 2009), que revisou onze estudos randomizados, envolvendo mais de 5000 pacientes, encontrou um aumento significativo do número de cirurgias conservadoras após a neoadjuvância, embora a taxa de resposta patológica completa (pRC) tenha variado amplamente entre os estudos. Por influência de uma população que não se submeteu à cirurgia após a neoadjuvância, fazendo radioterapia exclusiva, houve uma taxa maior de recidiva local para o grupo de quimioterapia pré-operatória (RR 1,53; $p = 009$). Globalmente, a quimioterapia neoadjuvante está se consolidando, por permitir um maior número de cirurgias conservadoras e menor morbidade cirúrgica.

Quadro 6 – Estudos de fase III randomizados comparando o mesmo esquema de quimioterapia na neo e na adjuvância.

Estudo	N	Perfil	Esquema	pRC(%)	cTR(%)
NSABP B-18 (FISHER <i>et al.</i> , 1997; WOLMARK <i>et al.</i> , 2001)	1523	operável	AC	13	80
EORTC 10902 (VAN NES <i>et al.</i> , 2009)	698	T1c-4 N0-1	FEC	4	49
Van der Hage <i>et al</i> (VAN DER HAGE <i>et al.</i> , 2001)	698	T1c-4b N0-1	FEC	7	-
Scholl <i>et al</i> (SCHOLL <i>et al.</i> , 1991)	196	T2-3 N0-1	FAC	13	-
Scholl <i>et al</i> (SCHOLL <i>et al.</i> , 1994)	414	T2-3 N0-1	FAC	24	-
ECTO (GIANNI <i>et al.</i> , 2005)	1355	operável	AT-CMF	23	78

NSABP: National Adjuvant Breast and Bowel Project; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ECTO: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer; pRC: Resposta completa patológica; cTR: Taxa de resposta global clínica; A: Adriamicina; C: Ciclofosfamida; F: 5-fluorouracil; E: epirrubicina; T: paclitaxel; M: metotrexate; MM: mitoxantrone.

A taxa de conservação mamária pode ser da ordem de até 85% com taxa de recidiva de até 6,8% (BONADONNA *et al.*, 1998). Schwartz *et al* (SCHWARTZ *et al.*, 1994) mostram que 70-80% de casos T2, 50% dos T3 e 40% dos T4 submetidos à terapia sistêmica primária podem se beneficiar do tratamento conservador.

1.6. Critérios para tratamento conservador

Na avaliação das pacientes candidatas ao tratamento conservador deve-se considerar (BUCHHOLZ *et al.*, 2003):

- (1) ausência de envolvimento na pele ou parede torácica;
- (1) ausência de doença multicêntrica ou microcalcificações extensas;
- (2) tumor menor que 5 cm;
- (3) possibilidade de localização do tumor;
- (4) ausência de contraindicação para radioterapia;
- (5) margens negativas;
- (6) possibilidade de realizar tratamento radioterápico;
- (7) desejo de a paciente preservar a mama.

Sugere-se ainda que não se deve abordar carcinomas inflamatórios de forma conservadora (SCHWARTZ *et al.*, 1994). As pacientes com maior probabilidade de recorrência local são as possuidoras de linfonodo N2 e N3, tumor residual maior de

2cm, componente residual multifocal e presença de embolização linfovascular (SINGLETERY *et al.*, 1992; CHEN *et al.*, 2005). Para alguns autores, tumores de alto grau, de histologia lobular, também devem ser considerados inelegíveis para cirurgia conservadora (ROUZIER *et al.*, 2006).

1.7. Resposta clínico-patológica

As análises de longo prazo dos pacientes que obtiveram pRC após a quimioterapia neoadjuvante, identificaram uma associação com melhores taxas de sobrevida livre de doença (SVLD) e sobrevida global (SG), quando comparadas ao subgrupo de resposta parcial ou sem resposta.

Entre um terço e a metade das respostas clínicas completas (pRC) serão confirmadas patologicamente, enquanto que 5% das respostas clínicas parciais (cRP) serão pRC, após confirmar que a área residual palpável é atribuída exclusivamente a fibrose.

A taxa global de pRC chega a 30% nos estudos randomizados de fase III mais recentes, que abordam os tumores extensos operáveis, e que utilizam esquemas combinados de 3ª geração, incluindo pelo menos antracíclico e taxano combinados ou sequenciais. Embora alguns estudos de fase II mostrem resultados impressionantes de 50% de pRC, estes resultados não são confirmados nos estudos de fase III (KAUFMANN *et al.*, 2006).

Presume-se que a resposta patológica completa locoregional reflita a sensibilidade das micrometástases à quimioterapia, assim estudos tentam relacionar a pRC do tumor primário da mama e do comprometimento nodal da axila com maiores SG e SVLD (Quadro 7). Outros estudos em andamento tentam avaliar se a taxa de pRC pode ser utilizada como guia para seleção de quimioterapia pós-operatória, bem como confirmar a sua relação com desfechos de sobrevida (MAURI *et al.*, 2005; MATHEW *et al.*, 2009).

É importante salientar que para a pRC ser designada, todas as células invasivas e não invasivas devem ter desaparecido da mama e da axila. Entretanto, as definições usados pelos diversos autores são variadas e os métodos de avaliação não são padronizados. Kaufmann et al (KAUFMANN *et al.*, 2006) citam pelos menos oito tipos diferentes de classificação de resposta patológica do tumor mamário submetido à quimioterapia. Basicamente, as respostas patológicas encontradas

envolvem achados de doença multicêntrica e presença de microcalcificações extensas na mama. Em alguns casos a resposta ao tratamento deixa ninhos residuais de doença através do leito tumoral original (BUCHHOLZ *et al.*, 2003; MATHEW *et al.*, 2009) (Figura 2).

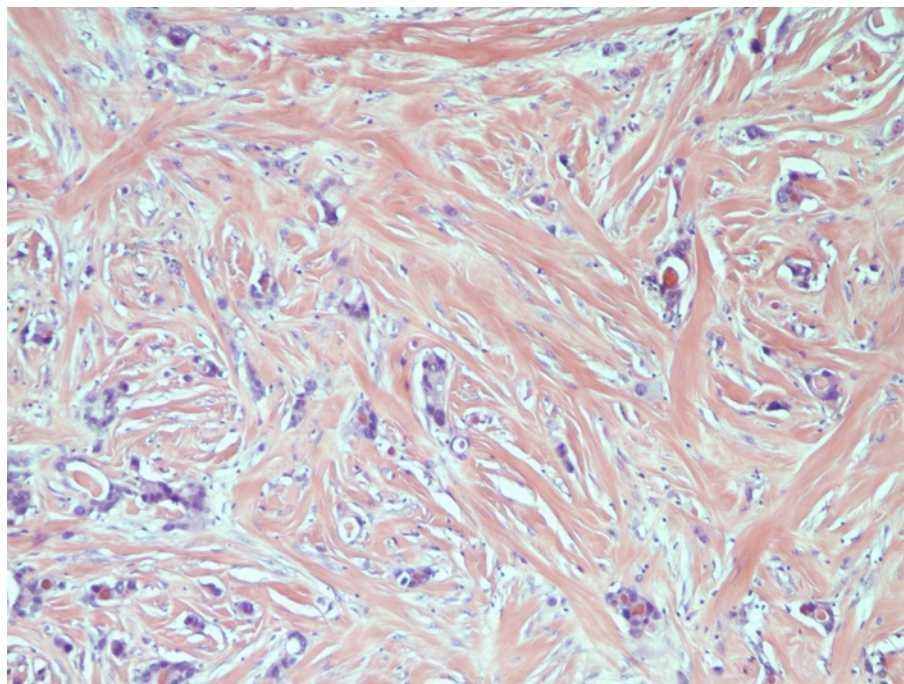


Figura 2 - Múltiplos focos residuais de células individuais ou em pequenos agrupamentos em meio a extensa fibrose e hialinização (100 x).

Quadro 7 – O impacto da resposta à quimioterapia neoadjuvante na sobrevida de pacientes com câncer de mama localmente avançado

Autor	n	Seguimento (anos)	SG para pRC(%)	SG para pRP(%)	Observações
Eltahir (ELTAHIR <i>et al.</i> , 1998)	77	5	74	36	Resposta clínica
Bonadonna (BONADONNA <i>et al.</i> , 1996)	536	8	86 (SVLD)	56 (SVLD)	Resposta clínica
Kuerer (KUERER <i>et al.</i> , 1999)	372	5	89	64	Resposta patológica
Hennessy (HENNESSY <i>et al.</i> , 2005)	925	5	93	72	Resposta patológica nodal axilar
Guarneri (GUARNERI <i>et al.</i> , 2006)	1731*	9	91 (5a) 91 (10a)	80 (5a) 45 (10a)	Resposta patológica nodal axilar

RC: resposta completa; RP: resposta parcial; SG: Sobrevida global; SVLD: Sobrevida livre de doença; * Incluiu 558pts com estágio I a IIa, 802 pts com estágio IIB a IIIA e 242 com estágio IIIB e IIIC (não inflamatório).

Muitos patologistas usam a mensuração do tumor pela macroscopia. Porém, este método hiperestima a resposta em 25% e subestima em 56% (APPLE *et al.*,

2006). Existem classificações diferentes, sendo necessário à utilização de critérios universais (KUROSUMI, 2006). Mas, a avaliação da extensão do componente invasivo, o comprometimento dos linfonodos regionais, a morfologia tumoral e a invasão angiolinfática também são necessários, principalmente tratando-se de fatores prognósticos de recorrência locorregional, assim como demonstra o índice prognóstico sugerido pelo MD Anderson (CHEN *et al.*, 2005).

De maneira geral tanto a resposta clínica quanto patológica podem estar relacionadas com o tamanho tumoral no momento do diagnóstico, aparentemente tumores menores possuem uma tendência a responder melhor à quimioterapia do que os tumores maiores (GAJDOS *et al.*, 2002).

1.8. Considerações finais

No Brasil, junto ao SUS (Sistema Único de Saúde), somente são candidatas ao tratamento quimioterápico neoadjuvante pacientes com tumores estágio III. Estudo realizado no MDAnderson (CHEN *et al.*, 2004) com cirurgia conservadora mostrou que 110/340 (32,3%) eram pacientes EC III, padrão das pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante adotado em nosso meio.

Como anteriormente mencionado, o tamanho do tumor como determinante na conservação mamária, tornou-se uma variável a ser considerada em função do volume da mama, principalmente com o advento de técnicas de cirurgia oncoplástica. O mesmo ocorre para tumores localmente avançados, sem invasão cutânea, onde a mastectomia pode ser realizada, associada à preservação da pele. Neste sentido faltam trabalhos avaliando critérios seguros para a realização de cirurgia conservadora, e a realização de cirurgia oncoplástica, principalmente em pacientes com CMLA.

No contexto geral, muitas das questões levantadas continuam em aberto e demandam uma abordagem mais ampla com maior número de pacientes, o que por si só justifica a realização do presente estudo.

2.OBJETIVOS

OBJETIVOS

- Avaliação da correlação de achados clínicos, radiológicos e patológicos pré e pós quimioterapia neoadjuvante em mulheres com carcinoma localmente avançados.
- Avaliação da utilização de técnicas oncoplásticas no tratamento cirúrgico dos carcinomas mamários localmente avançados.

3. PUBLICAÇÕES

3.1. ARTIGO 1.

ARTIGO 1

**ANÁLISE DE FATORES CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS
RELACIONADOS AO TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER DE MAMA
LOCALMENTE AVANÇADO E SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA
NEOADJUVANTE.**

RESUMO

Introdução: Mulheres com câncer de mama localmente avançado (CMLA) submetidas à quimioterapia neoadjuvante (QN) podem ter maiores chances no tratamento conservador das mamas (TCM). Os critérios radiológicos e patológicos para permitir TCM e avaliação destas respostas não são padronizados. As correlações entre exame físico (EF), mamografia (MG), ultrassom de mamas (US), ressonância magnética (RNM) de mamas e os achados patológicos necessitam de estudos complementares, dando mais segurança ao TCM.

Objetivo: Avaliar os métodos de imagem correlacionando-os com o EF pré-QN e com o anatomo-patológico (AP) pós-QN, a fim de proporcionar o melhor tratamento cirúrgico.

Material e Métodos: Um ensaio clínico prospectivo (www.clinicaltrials.gov) com mulheres com câncer de mama, estágio clínico III, submetidas a regime QN com base em quatro ciclos de AC (doxorrubicina 60mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m²) e 4 ciclos de T (paclitaxel 175mg/m²). Aferição do tumor pré-operatório no EF, correlacionando com MG, US e RNM. Após, aferição do achado patológico pós-operatório, correlacionando com EF, MG, US e RNM. Para a correlação entre diferentes medidas foi utilizado o índice de correlação intraclasses (r_{icc}). Além disso foi feita correlação entre a média das medidas realizados por cada método.

Resultados: 50 pacientes foram incluídos. EF mostrou uma mediana do tumor de 6,5 cm (3,0-14,0 cm) e a mediana do tumor nos achados patológicos foi de 4,0 cm (0 a 14,5 cm). A resposta patológica foi dividida em doença estável, doença progressiva, resposta parcial e resposta completa e foi, respectivamente, 18%, 10%,

68% e 4%. A resposta patológica foi diversa com microfragmentação e macrofragmentação do tumor. Comparando-se o tamanho tumoral no EF anterior à QN com exames radiológicos, a RNM foi associada com a melhor correlação (r_{icc} 0,588, $p < 0,001$), seguido pelo US (r_{icc} 0,408, $p = 0,002$) e MG (r_{icc} 0,016, $p = 0,464$). Comparando o tamanho do tumor patológico medido após a quimioterapia com exames clínicos e radiológicos, a RNM foi associada com a melhor correlação (r_{icc} 0,738, $p < 0,001$), seguida por MG (r_{icc} 0,681, $p < 0,001$), EF (r_{icc} 0,381, $p = 0,003$) e US (r_{icc} 0,371, $p = 0,004$).

Conclusão: A RNM tem uma medida de imagem mais exata na correlação com o EF previamente à quimioterapia e com o anatomopatológico pós-quimioterapia e deve ser considerada para o planejamento do TCM.

Palavras Chave: câncer de mama; cirurgia da mama; mamografia; patologia; quimioterapia; ressonância magnética; ultrassonografia mamária.

CLINICAL, RADIOLOGIC AND PATHOLOGIC EVALUATION OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER IN PATIENTS SUBMITTED TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

ABSTRACT

Introduction: Women with locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy (NC) can have more breast conservative treatment (BCT). The radiological criteria to allow BCT and the pathologic criteria to evaluate the response in these women are not standardized. The best evaluation between physical examination (PE), mammography (MG), breast ultrasound (US), breast magnetic resonance imaging (MRI) and pathologic findings need more studies, giving more security to BCT.

Objective: To evaluate the imaging methods correlated with PE previous to NC and pathologic finding after chemotherapy due to guide the best surgical approach.

Material and Methods: A prospective clinical trial (www.clinicaltrials.gov) study in women with breast cancer, clinical stage III, submitted to NC regime based on four cycles of AC (doxorubicin 60mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m²) and 4 cycles of T (paclitaxel 175mg/m²). Pre-operative PE tumor measurement was correlate with MG, US and MRI, and pos-operative pathologic measurement was correlate with PE, MG, US and MRI. For the correlation between different measurements was used intraclass correlation index (r_{icc}), statistical method for nonparametric paired variables. The correlation between the average measurements was made by each method.

Results: 50 patients were included. PE tumor median measurement was 6.5 cm (3.0 to 14.0 cm) and pathologic median tumor was 4.0 cm (0 to 14.5cm). Pathologic response was divided in stable disease, progressive disease, partial response and complete response and was respectively 18%, 10%, 68% and 4%. The pathologic response was adverse with micro-fragmentation and macro-fragmentation of tumor. Comparing PE the tumor size measured previous to chemotherapy by radiologic exams, MRI was associated with the best correlation (r_{icc} 0,588, $p < 0,001$), followed by US (r_{icc} 0,408, $p = 0,002$) and MMG (r_{icc} 0,016, $p = 0,464$). Comparing pathologic the tumor size measured post chemotherapy by clinical and radiologic exams, MRI was associated with the best correlation (r_{icc} 0,738, $p < 0,001$), followed by MMG (r_{icc} 0,681, $p < 0,001$), PE (r_{icc} 0,381, $p = 0,003$) and US (r_{icc} 0,371, $p = 0,004$).

Conclusion: MRI has a more accurate imaging correlation with PE previous to chemotherapy and pathologic measurement post chemotherapy, and must be considered for BCT planning.

Keywords: breast cancer; breast conservative treatment; clinical and imaging assessment; magnetic resonance imaging; neoadjuvant chemotherapy; pathological response; prospective study.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde estima que ocorram, por ano, mais de 1.050.000 casos novos de câncer de mama em todo o mundo, o que o torna uma das doenças mais comuns entre as mulheres.

Principalmente em países em desenvolvimento o carcinoma mamário localmente avançado(CMLA) ainda é uma realidade, merecendo atenção especial[1]. Com a introdução da quimioterapia neoadjuvante para tumores considerados inoperáveis, passou-se a dar ênfase à resposta tumoral, almejando-se não só o tratamento sistêmico, mas também a possibilidade de cirurgia conservadora [2-4]. O planejamento cirúrgico ganha importância e, desta forma, a definição de um método de imagem capaz de prever a resposta tumoral, beneficiando a cirurgia, torna-se notória.

Na atualidade, o método de imagem mais efetivo para a detecção do câncer de mama em larga escala é a mamografia. Possui uma acurácia em torno de 90% para rastreamentos populacionais [5]. Contudo, a extensão do tumor pode ser subestimada com esta técnica [6]. Tabár [7] refere explicações práticas da dificuldade de avaliação das dimensões tumorais em função do tipo e conformidade do parênquima mamário representado radiologicamente. O tipo de parênquima mamário pode dificultar a visualização de muitas lesões, bem como o fato de haver tumores de intervalo, onde o tempo de duplicação tumoral é inferior ao período entre os exames sequenciais de MG.

A ultrassonografia é o método de escolha na determinação de lesões sólidas e císticas. Aparentemente, mostrou-se um método mais eficiente na determinação de medidas tumorais, contudo os resultados não foram consistentes [8].

Recentemente, a ressonância magnética apareceu na lista dos exames de imagem a serem solicitados, tratando-se de câncer de mama. Possui uma sensibilidade de 95 a 97% para avaliação de lesões menores de 1cm. Permite dúvidas na identificação entre lesões benignas e malignas, apresentando uma baixa especificidade [9, 10]. É importante na detecção de doença na mama contralateral (4% a 24% de doença associada) e multicêntrica [11, 12]. Tudo indica que a RNM permite uma boa avaliação na determinação da medida tumoral [13]. Mais estudos

precisam ser realizados para melhor caracterizar a RNM como método eficaz [14, 15].

Quando comparados os três métodos na avaliação de tumores mamários nota-se uma discrepância significativa entre eles. Contudo, ao relacioná-los com o estudo anatomopatológico nota-se uma maior diferença entre as medidas da ultrassonografia e da mamografia e menores entre as medidas feitas pela ressonância [16-18]. A avaliação do tumor é importante em pacientes com CMLA, quando se deseja verificar a extensão da doença, auxiliando na avaliação do tipo de resposta radiológica e no planejamento cirúrgico, sendo considerada a RNM como método de eleição quando se pretende realizar tratamento conservador na mama [16].

Na avaliação por imagem dos CMLA são necessários critérios uniformes de análise das taxas de resposta. A classificação RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), criada na década de 90 [19-23], auxilia nessa avaliação da medida tumoral. Aparentemente um diâmetro parece ser suficiente na predição da resposta, porém o número de artigos neste assunto é limitado [20], principalmente, na avaliação de uma possível cirurgia conservadora [16, 24].

A acurácia da medida tumoral é fundamental na avaliação pré-operatória quando se almeja um tratamento conservador [17]. O exame físico (EF) apresenta acurácia de 75% e do ponto de vista do diagnóstico por imagem, a mamografia (MG), ultrassonografia (US) e atualmente a ressonância magnética (RNM) apresentam uma acurácia na predição de resposta patológica de 89, 82 e 89%, respectivamente [25]. Entretanto, existem poucos trabalhos relatando o uso da RNM no início e no final do tratamento quimioterápico, bem como seu impacto no tratamento do CMLA, principalmente levando-se em conta uma abordagem cirúrgica conservadora segura para esses casos [16]. Além do mais, ocorre uma discrepância metodológica na avaliação da resposta patológica, visto que a diminuição concêntrica tumoral não é um padrão único, ocorrendo frequentemente, com um aspecto de “queijo suíço”, ou seja, pequenos depósitos multicêntricos de tumor [26], não se observando relatos de ressecção de toda área tumoral prévia a quimioterapia, e sem análise das peças ressecadas ou descrição da metodologia utilizada para delimitação da área [27]. Desta forma a ressonância constitui o método mais eficaz na correlação da medida tumoral [9], porém faltam estudos

prospectivos controlados [26], onde se realiza a ressecção de toda a área marcada previamente à quimioterapia, objetivando análise mais precisa.

A escassez de informações na literatura, que confirmem o melhor exame de imagem para determinação correta de medidas tumorais residuais, principalmente tratando-se de avaliações relacionadas ao tratamento sistêmico primário em tumores de grande extensão, justifica este estudo.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

No período de junho de 2008 a dezembro de 2009 realizou-se no Hospital de Câncer de Barretos, estudo clínico prospectivo, controlado em pacientes portadoras de CMLA, estágio clínico III [28], ECOG 0 ou 1, e diagnósticos confirmados de carcinoma ductal ou lobular infiltrantes.

Pacientes com tumores maiores de 5 cm e com a presença de adenomegalia axilar (N2 ou N3), foram submetidas à tomografia de tórax e abdômen, como proposto por Barret et al [29], visando excluir doença micrometastática.

Foram excluídas do presente estudo, gestantes (β HCG alterado), carcinomas inflamatórios primários ou secundários, tumores ulcerados, histologia atípica e pacientes sem condições de realizarem todos os exames.

Todas as pacientes assinaram consentimento livre e esclarecido, sendo o estudo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCB, números 135/2008 e 210/2009, encontrando-se registrado no *www.clinicaltrials.gov*.

Avaliação Clínica, Radiológica e Patológica

Às pacientes foram submetidas à anamnese e exame clínico completo. A mensuração do tumor foi realizada por paquímetro tanto no pré quanto no pós-operatório. O padrão ouro para comparação com os exames radiológicos prévios à quimioterapia foi considerado o exame físico.

Para estadiamento foram realizados ultrassom de abdome superior, radiografia torácica e cintilografia óssea, incluindo tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome para os tumores maiores de 5 cm e axila clinicamente N2.

Uma biópsia prévia foi realizada para confirmação diagnóstica, além de tatuagem (Figura 1) dos limites tumorais, coleta de material para banco de tumores, diagnóstico histológico e estudo imuno-histoquímico.

Figura 1 – Tatuagem cutânea do tumor prévio à quimioterapia neoadjuvante.



A MG, US e RNM foram solicitadas antes e após a terapia, objetivando definir as medidas tumorais em cada método, a fim de propiciar um melhor planejamento pré-operatório das pacientes. Na presença de alterações BI-RADS III e IV na mama contralateral, as pacientes eram submetidas à biópsia antes do início do tratamento quimioterápico. As pacientes realizaram os exames radiológicos de controle de tratamento, no período do 22^o ao 28^o dias após o último ciclo de quimioterapia.

Utilizou-se a classificação do parênquima mamário proposta por Tabár [7], visando avaliar casos onde não foi possível analisar o tamanho do tumor à MG. Esta classificação foi realizada após o término do estudo, sendo o tipo de parênquima classificado após consenso de dois especialistas.

A mensuração dos tumores foi realizada pelos profissionais do Departamento de Radiologia – Divisão de Radiologia Mamária. A mensuração do tumor no US foi realizada de maneira prospectiva. Na primeira fase do estudo as MG eram analógicas e após 2009 tornaram-se digitais. Para aquisição de imagens na RNM, utilizou-se um equipamento *Siemens® Magnetum Symphony Syngo* de 1,5 Tesla. As imagens da RNM foram adquiridas em sequências ponderadas em T1 e T2 e sequências volumétricas (seis fases) pré e pós contraste paramagnético e processadas para avaliação de comportamento cinético (sequências de subtração). O programa *Pixier Viewer®* foi utilizado como ferramenta de mensuração dos tumores. Posteriormente, as medidas dos tumorais, tanto na MG como na RNM, foram reavaliadas por dois especialistas.

Plano de tratamento

A programação terapêutica de exames, quimioterapia e tratamento é mostrada na Figura 2, sendo todas as pacientes acompanhadas pelo Núcleo de Apoio ao Pesquisador do HCB, onde enfermeiras seguiram prospectivamente, estas pacientes, visando assegurar a realização dos exames, bem como a adequação das datas.

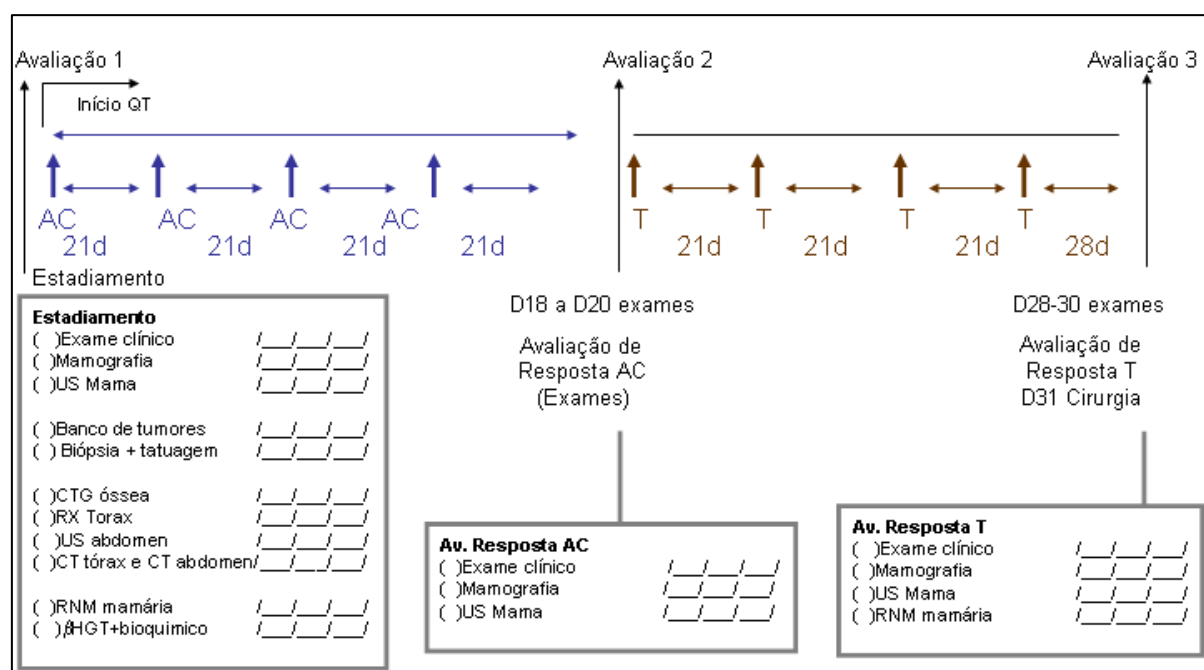


Figura 2- Esquema do protocolo de quimioterapia neoadjuvante

Todas as pacientes após tratamento cirúrgico foram encaminhadas para avaliações quimioterápicas e radioterápicas adjuvantes, independente da modalidade cirúrgica a que foram submetidas, ficando a critério dos devidos departamentos a realização de terapias complementares.

Esquema Quimioterápico

O tratamento neoadjuvante quimioterápico proposto consistia no esquema de 4 ciclos de doxorubicina $60\text{mg}/\text{m}^2$ + Ciclofosfamida $600\text{ mg}/\text{m}^2$ (4AC), seguido de 4 ciclos de paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$ (4T).

Toda a quimioterapia foi administrada em ambiente ambulatorial, a cada três semanas. As pacientes receberam dexametasona 20mg, difenidramina 50mg e ranitidina 50mg, endovenosos, 30 minutos antes da quimioterapia. A administração foi toda supervisionada pela equipe do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital de Câncer de Barretos. Caso sinais de toxicidade fossem presenciados a terapia deveria ser suspensa até segunda ordem e medidas de controle conservadores seriam empregadas. Caso alterações persistissem ou apresentassem maior complexidade, a internação hospitalar seria preconizada a fim de melhor controle clínico. Todas as pacientes eram avaliadas prévio ao início da quimioterapia, e na presença de progressão de doença por dois ciclos, o tratamento quimioterápico seria modificado ou as pacientes seriam submetidas ao tratamento cirúrgico.

Tratamento cirúrgico

As pacientes tiveram consultas regulares com a Equipe Cirúrgica prévio ao 1º e 5º ciclos e 28 dias após o 8º ciclo, sendo realizada aferição do tamanho do tumor e do linfonodo axilar com paquímetro.

Uma avaliação pré-terapia e outra pós eram feitas com intuito de se prever a possibilidade ou não de tratamento conservador da mama (TCM) para as pacientes. Os limites tumorais demarcados na pele com pontos de tinta nankin no intradérmico [30] foram respeitados, visando ressecção de toda a área tumoral prévia à quimioterapia, independente do tipo de resposta ao tratamento.

No tratamento conservador foi considerado a relação entre tamanho tumoral e volume mamário, a ressecção da área demarcada, a possibilidade de margem cirúrgica (1 cm), comorbidades e desejo da paciente. Portanto, preconizou-se a remoção da pele e do parênquima correspondente a esta marcação em todos os casos de cirurgia conservadora. Cirurgias oncoplásticas foram oferecidas para os casos com indicação, pois o uso destas técnicas permitem abordagem ampla e segura das mamas, sem prejuízo estético. Nas cirurgias oncoplásticas, incluindo as mastectomias poupadoras de pele, foi considerada a distância entre o tumor e a pele, contudo sendo ressecada toda a pele demarcada independente de seu comprometimento.

Avaliação Anatomopatológica

As peças cirúrgicas foram devidamente identificadas quanto a sua topografia e posição espacial. Foi feita uma avaliação peroperatória por patologista experiente das margens cirúrgicas que confirmassem possibilidade de tratamento conservador. As pacientes pertencentes ao protocolo tinham uma avaliação aprimorada tanto na macroscopia quanto na microscopia. A área da neoplasia primária, demarcada previamente com tinta nankim, encontrava-se presente em todas as peças e foi totalmente dividida em secções. Estas foram representadas para exame microscópico. Desta maneira, permitia-se que nos casos de neoplasia residual mal definida macroscopicamente, se pudesse ter uma avaliação do tamanho da mesma. Um estudo detalhado do tumor com aferição da área tumoral e eventuais áreas fibróticas foi descrito, sendo avaliada a presença de doença residual, focos de doença macroscópica e microscópica, visando melhor avaliar o tipo de resposta, bem como a mensuração da resposta anatomopatológica. Na mensuração final patológica, considerou-se a mensuração total do tumor, isto é, a somatória da doença invasora e não invasora, quando presente. Na paciente com resposta completa patológica, porém com carcinoma *in situ* residual, considerou-se a mensuração de toda a distribuição do tumor.

O padrão ouro para comparação com os exames radiológicos após a quimioterapia foi considerado o exame anatomopatológico.

Resposta ao tratamento

O tamanho do tumor e a resposta à quimioterapia foram avaliados no pré e pós-operatório usando a mensuração unidimensional do maior diâmetro em função do exame de imagem. Na predição da resposta à quimioterapia foi considerado o critério RECIST [22, 23], onde se considerou as respostas clínicas, radiológicas ou patológicas como completa (ausência de doença na mama, axilas ou fossas), parcial (diminuição de tumor em mais de 30% de sua dimensão inicial), estável (manutenção de medidas em até 30% da dimensão inicial) ou progressão (aumento das dimensões tumorais em mais de 20%).

Considerações Estatísticas

Os dados foram coletados retrospectivamente, em ficha padronizada. Nesta ficha foram avaliados os dados clínicos, as medidas do tumor prévia e após a quimioterapia, em uma dimensão (maior diâmetro), o tipo de resposta patológica e a classificação radiológica segundo Tabár [7].

Utilizou-se para tabulação das variáveis e cálculo estatístico o programa *Statistical Package for Social Science* – SPSS for Windows® versão 17.0. Inicialmente avaliou-se se as variáveis eram paramétricas ou não paramétricas através do teste de Friedman. A amostra foi caracterizada por meio da estatística descritiva. Para comparação dos exames de MG, US e RNM, considerou-se padrão no pré-tratamento o exame físico, e no pós-tratamento os achados do exame anatomopatológico da peça cirúrgica. A reprodutibilidade entre os métodos diagnósticos foi avaliada através do coeficiente de correlação intraclass (r_{icc}). Os valores médios das medidas obtidas pelos métodos diagnósticos foram comparadas através do teste de Friedman. Havendo diferença entre pelo menos um dos grupos comparados, o Teste Wilcoxon seria empregado. O nível de significância considerado em todos os testes estatísticos foi 5%.

RESULTADOS

No HCB estima-se que 750 casos novos de câncer de mama sejam diagnosticados anualmente; destes em torno de 250 sejam estágio III. Foram inicialmente triadas 119 pacientes. Contudo ao final, 50 pacientes foram incluídas no estudo e concluíram o tratamento, sendo considerada a população, por amostra de conveniência, a ser estudada. Todas possuíam condição clínica que propiciava tratamento quimioterápico sistêmico neoadjuvante ou sistêmico primário.

A média de idade entre as pacientes do estudo foi de 46,7 anos (21-65 anos). Elas confirmadamente pertenciam ao estágio III, sendo 32(64%) IIIA, 14(28%) IIIB e 4(8%) IIIC. A histologia foi representada por carcinomas ductais infiltrantes 92% e 8% foram lobulares infiltrantes, sendo que graus nucleares II e III somaram 95,7%.

Todas as 50 pacientes tiveram seu tumor mensurado no pré e pós-QN pelo EF. Nos demais exames a medida tumoral foi aferida em 31 casos no pré e 25 no pós pela MG, 47 casos pré e 49 pós pelo US e em 46 casos no pré e 39 no pós pela RNM. A medida do tumor residual foi realizada em 100% dos casos. Não foi possível avaliar no pré tratamento 19 (38%) casos de MG, 03 (6%) de US e 04 (8%) de RNM. No tratamento pós quimioterápico não foi possível avaliar 25 (50%) casos de MG, 1 (2%) de US e 11 (22%) de RNM. Tal fato ocorreu devido à impossibilidade de mensuração de uma imagem definida pela MG, especialmente nos casos onde o parênquima mamário mostrava-se denso e desfavorável. Devido a problemas técnicos com o aparelho, a RNM não foi realizada em alguns casos e em outros as pacientes não conseguiram completar o exame devido a crises de claustrofobia ou não compareceram no agendamento. O critério rígido de datas para o desfecho cirúrgico impossibilitou a realização dos exames perdidos.

Dos casos analisados, segundo a classificação de Tabár [7], os parênquimas representados foram: 13 (26%) tipo I; 11 (22%) tipo II; 05 (10%) tipo III; 06 (12%) tipo IV e 15(30%) tipo V. Os parênquimas IV e V foram responsáveis pela não mensuração tanto no pré, quanto no pós-quimioterápico em 11 (64,7%) casos considerados não mensuráveis pela MG. Portanto, os parênquimas tipo IV e V, seguidos pelo tipo I, foram considerados os piores para determinação da medida de imagem tumoral por MG. Já os tipos II sempre permitiram a visualização e aferição de imagem tumoral.

O EF mostrou tamanho tumoral pré-QN mediano de 6,5 cm (3,0-14,0 cm) e a mediana do tumor nos achados patológicos foi de 4,0 cm (0 a 14,5 cm).

Após QN foi possível a realização de TCM em 34% dos casos, tendo ocorrido 20% de respostas clínicas completas que não foram confirmadas pelas respostas radiológicas e patológicas. A resposta patológica foi dividida em doença estável, doença progressiva, resposta parcial e resposta completa e foi, respectivamente, 18%, 10%, 68% e 4%. Os tipos de respostas patológicas mostraram-se muito diversificados, sendo que em 44% dos casos a diminuição concêntrica do tumor foi a mais presente, seguida por microfragmentação do tumor (14%) e macrofragmentação com múltiplos focos (12%)

O AP não detectou tumor residual em apenas 4% dos casos, ou seja houve apenas dois casos de resposta patológica completa nesta série. A Tabela 1 mostra os diferentes tipos de resposta observados na clínica, na radiologia e na anatomia patológica.

Tabela 1 - Correlação entre os diferentes tipos de resposta encontrados.

	Resposta Clínica	Resposta Clínico- Radiológica	Resposta Patológica
R. Completa	10 (20%)	3 (6%)	2 (4%)
R. Parcial (30%)	32 (64%)	36 (72%)	34 (68%)
Doença estável	7 (14%)	10 (20%)	9 (18%)
Progressão de doença	1 (2%)	1 (2%)	5 (10%)
Total	50 (100%)	50(100%)	50(100%)

Comparando-se no EF o tamanho tumoral medido anteriormente à quimioterapia com exames radiológicos, a RNM foi associada com a melhor correlação (r_{icc} 0,588, $p < 0,001$) (Figura 3.), seguido pelo US (r_{icc} 0,408, $p = 0,002$) e MG (r_{icc} 0,016, $p = 0,46$).

Na comparação do tamanho do tumor patológico medido após a quimioterapia com exames clínicos e radiológicos, a RMN foi associada com a melhor correlação (r_{icc} 0,738, $p < 0,001$) (Figura 4.), seguida por MG (r_{icc} 0,681, $p < 0,001$), EF (r_{icc} 0,381, $p = 0,003$) e US (r_{icc} 0,371, $p = 0,004$).

Além disso, para validar-se os resultados, foi realizada a comparação entre a média dos valores obtidos (Tabela 2.), já que nesses casos as variáveis eram não paramétricas e os grupos pareados. O teste de Friedman mostrou haver diferença entre pelo menos um dos grupos analisados pré-QN com $p < 0.001$, sendo necessário o teste de Wilcoxon por pares, mostrando não haver diferença estatística somente nos grupos comparados entre RNM e EF, e também entre MG e US. O nível de significância considerado foi $p < 0,008$ para os testes individuais. O intuito foi de tentar corrigir o vício de se analisar vários testes de hipótese conjuntamente. Pós-QN o teste de Friedman não mostrou diferença estatística, $p = 0,613$, entre os grupos comparados. A média na ressonância foi (3,89cm) mais próxima da média da medida tumoral observada pelo AP(4,51cm).

Ocorreu mudança do protocolo em dois casos, ambos no sexto ciclo, sendo necessária mudança do esquema quimioterápico com paclitaxel a cada três semanas, para regime semanal.

Tabela 2 - Comparação estatística entre as medidas tumorais segundo a QN

Tamanho do Tumor	EF		MG		US		RNM		AP
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pós
Nº de pacientes	50	50	33	25	47	49	46	39	50
Média	7,07	3,54	4,43	3,53	3,93	2,75	5,95	3,87	4,51
Mediana	6,50	3,30	4,40	3,50	3,80	2,00	5,95	3,50	4,00
Desvio padrão	2,02	2,53	1,42	2,34	1,67	2,04	1,83	2,78	3,04
Mínimo	3,00	0	1,30	0	0,50	0	3,00	0	0
Máximo	14,0	10,00	7,90	10,00	8,00	10,00	10,20	12,90	14,50
Percentil 25	6,00	2,00	4,00	2,10	2,80	1,55	4,57	2,00	1,97
Percentil 50	6,50	3,30	4,40	3,50	3,80	2,00	5,95	3,50	4,00
Percentil 75	8,00	5,00	5,00	4,65	5,00	3,40	7,00	5,60	6,85

Correlação pré-QN - Teste Friedman $p < 0,001$ e Teste Wilcoxon $p < 0,008$;

Correlação pós-QN - Teste Friedman $p = 0,613$

Figura 3 - (a) Box Plot das diferentes medidas prévias à quimioterapia; (b) Correlação entre às medida tumoral da RNM e EF pré-QN. r_{iic} 0,588, $p<0,001$.

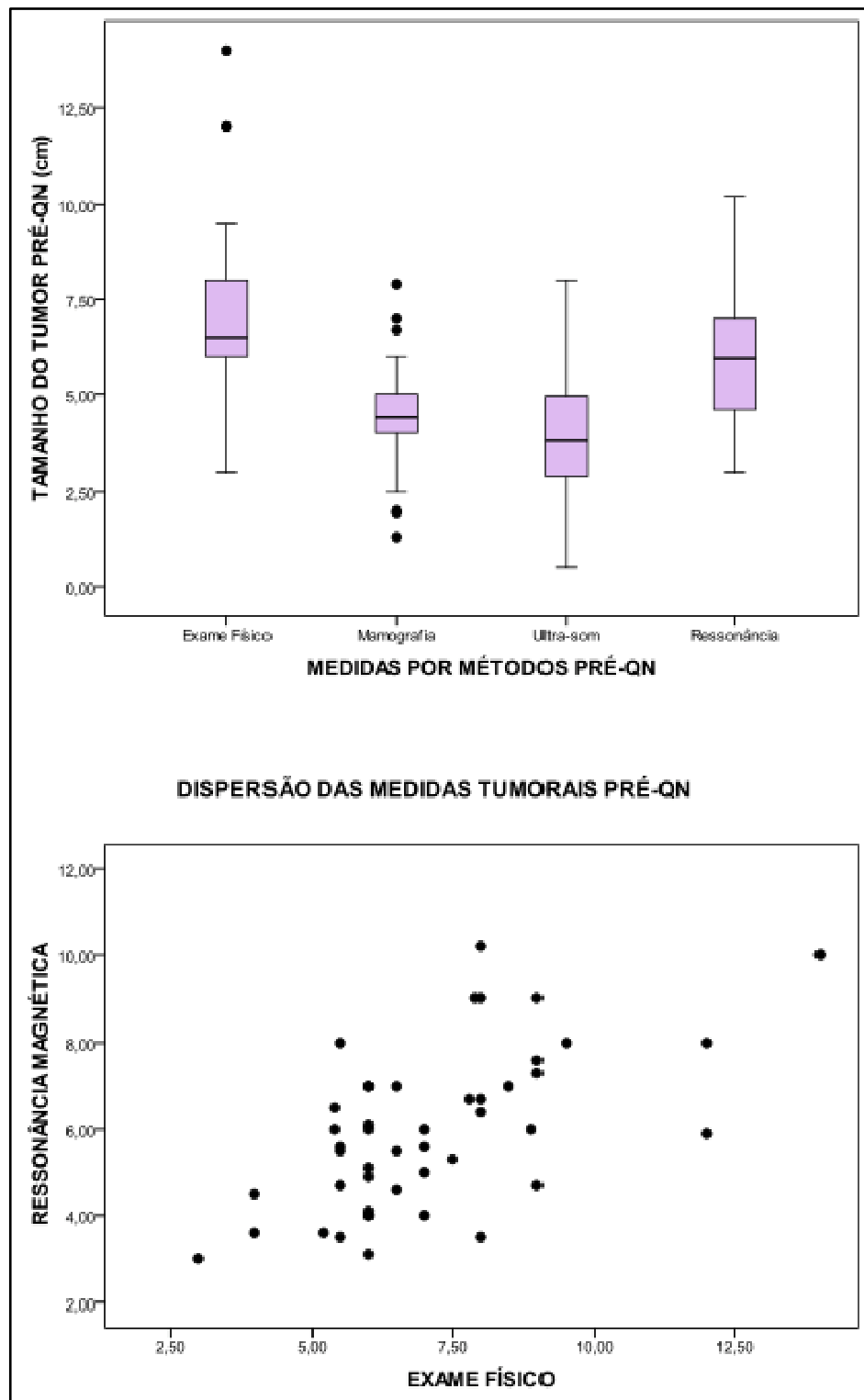
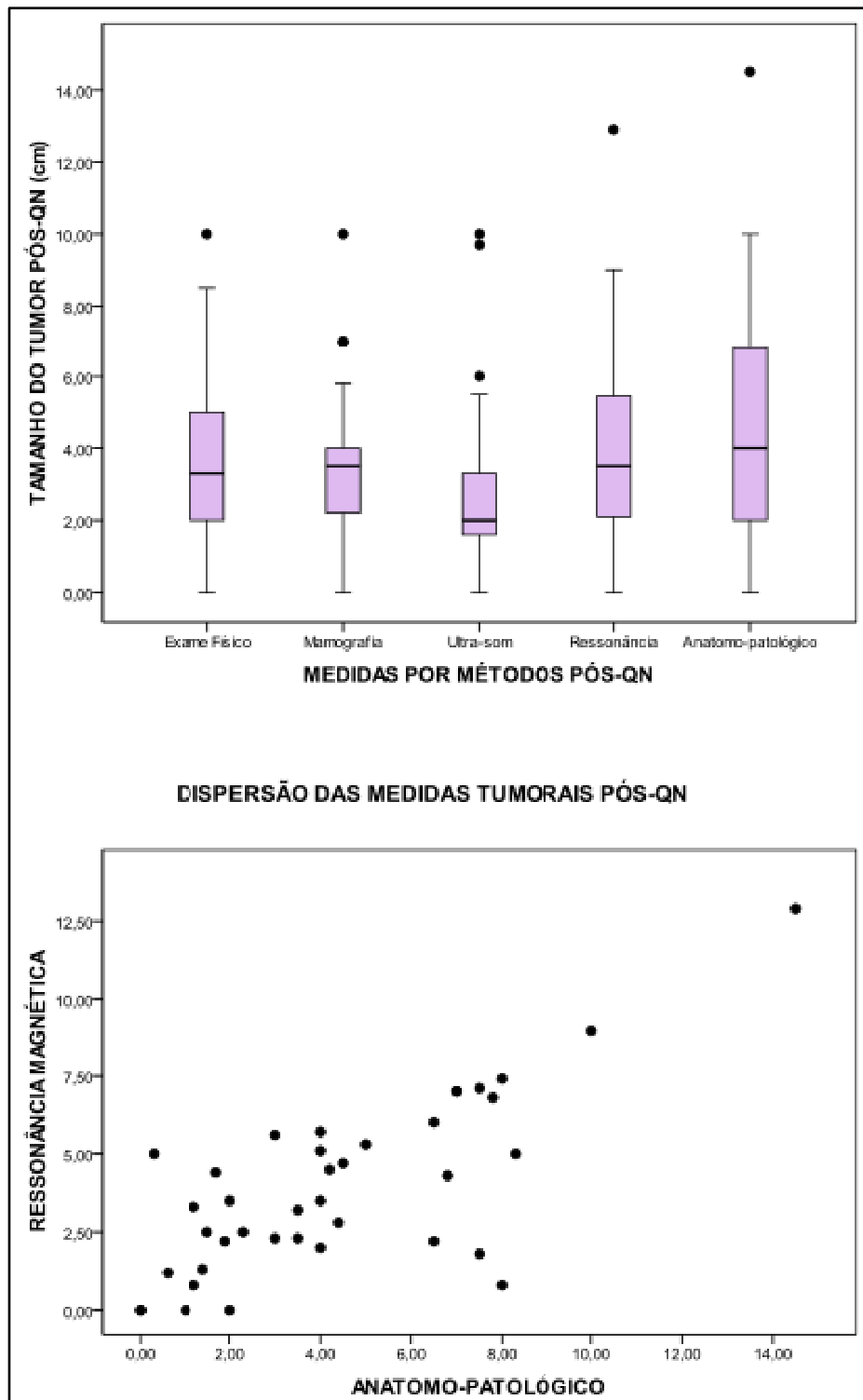


Figura 4 - (a) Box Plot das diferentes medidas após a quimioterapia; (b) Correlação entre medida tumoral da RNM e EF pós-QN. r_{icc} 0,738, $p < 0,001$



DISCUSSÃO

O CMLA inicialmente inoperável apresentava sobrevida pobre [31]. Na medida que a terapia neoadjuvante tornou-se mais aceitável, seu uso teve início em pacientes com tumores operáveis, particularmente naqueles candidatos ao tratamento conservador da mama [3, 4, 32-35]. Neste sentido é fundamental um planejamento cirúrgico pré-operatório. Visando esta programação cirúrgica prévia, é primordial a realização de exames de imagens que auxiliem na detecção da resposta tumoral. Estudos histológicos mostram que a resposta patológica à QN é muito variada [26, 36, 37] e, portanto exige acurácia do método em prever a extensão de lesões residuais que influenciam a conduta cirúrgica para a paciente, principalmente se conservadora [17].

Do ponto de vista do diagnóstico o exame físico, a mamografia, a ultrassonografia e a RNM apresentam uma acurácia na predição de resposta patológica de 75, 89, 82 e 89% respectivamente [25]. A acurácia da medida tumoral é fundamental na avaliação pré-operatória quando se almeja um tratamento conservador [17].

Alguns autores defendem a associação de métodos para avaliação tumoral. Acredita-se que após a QN a combinação entre o EF e a MG podem mostrar um melhor valor preditivo em relação às medidas verdadeiras do tumor primário e que o EF e o US seriam interessantes para a avaliação do comprometimento axilar [38]. Não foi objetivo deste estudo a predição do comprometimento linfonodal, porém foi claro em mostrar que dependendo do parênquima mamário encontrado, a avaliação das medidas seriam limitadas em até 50% dos casos, após a terapia. Além disso, demonstrou não haver diferenças estatísticas entre as médias das medidas após QN.

Notou-se que a MG apresentou uma correlação moderada, porém não significativa. Para este estudo houve uma perda de 50% (25) dos casos em função da dificuldade de visualização da lesão perante o tipo de parênquima mamário apresentado. Além de não permitir a identificação da lesão, impediu a precisão das medidas. Por este estudo aconselha-se aferir medidas tumorais com mamografia quando o parênquima radiológico apresentado for tipo II, segundo Tabár [7]. Um fato interessante foi observado neste coorte, pois grande número destes tumores são "invisíveis" à MG. Observa-se que no presente estudo avaliou-se exclusivamente

CMLA, não se discutindo as condições relacionadas ao atraso diagnóstico, ou se a biologia destes tumores é diferente, ou a frequência de tumores de intervalo nesta série. A classificação de Tabár [7] foi útil para identificar a relação entre o parênquima e a não identificação destes tumores, fato não relatado em outras séries, o que justifica em muito a limitação do exame de mamografia e contribui para o atraso diagnóstico.

O EF e US mostraram correlação com fraca magnitude e estatisticamente não significativa. Quanto ao US a literatura sugere que ele seja fundamentalmente empregado para a distinção de lesões sólidas e císticas e que apresente uma maior acurácia na determinação de medidas em relação a MG [8, 39]. Estudos bidimensionais sugerem um maior coeficiente de correlação a favor do US [38], porém, o presente estudo privilegiou imagens unidimensionais, em relação ao maior diâmetro da medida tumoral. Uma análise gráfica dos resultados obtidos (Figuras 3 e 4), demonstra uma subestimação do método em relação às medidas antes e após a cirurgia, porém tal relação não foi provada estatisticamente.

Sperber et al [40] demonstraram que na avaliação pré-operatória da resposta à QN com EF, MG e US, nenhum dos métodos mostrou-se seguro. Sobretudo, sugerem que um acordo entre estes métodos e os achados patológicos são ainda menores para os casos de CMLA submetidos à QN, devido às respostas patológicas possíveis. Inferem, ainda, que a RNM seria um método de melhor correlação. Vale ressaltar que outros estudos mostram um aumento das taxas de resultados falso negativos para RNM depois da QN e que este método não exclui doença microscópica [41, 42].

Por outro lado, alguns autores demonstram que o EF seria mais seguro ao definir medidas tumorais residuais pós-QN, não demonstrando esta confiança para com a RNM [18, 43]. Fiorentino et al [44], como já mencionado, confirmaram uma correlação moderada para o EF, porém melhor do que a encontrada para o US e MG, e estimularam a avaliação clínica como método não invasivo de predição do tumor residual. Enquanto isso, Wright et al [45] demonstraram uma correlação limitada entre os métodos, quanto à avaliação de doenças residuais extensas em pacientes com CMLA. Os achados desta série mostraram uma correlação fraca-moderada entre o EF e o AP e foi interessante a comparação das medidas pré-QN com o exame físico para ter-se idéia se haveria grande discrepância. Esta seria uma possibilidade de planejamento, já que não se pode contar com as medidas

patológicas antes da cirurgia. Sabidamente, o EF seria uma medida subjetiva e muitas vezes desconsiderada, contudo sua predição poderia permitir vislumbrar um tratamento conservador. Para Herrada et al, o EF mostrou alto valor preditivo, sendo considerado o melhor método, não invasivo para avaliação tumoral em mulheres com CMLA [38].

Neste estudo, antes da cirurgia tanto a MG quanto o US não mostraram correlação importante. Já a RNM mostrou uma correlação moderada e significativa, sugerindo ser um exame mais fidedigno em relação às medidas referidas no EF. Fiorentino et al [44] mostrou boa correlação para o AP em relação ao exame físico (0,68) enquanto a MG e US não se mostraram bons métodos com correlações fracas ($r=0,33$ e $r=0,29$). Já Weatherall et al [46] sugerem uma alta correlação para a RNM ($r=0,93$), moderada para o EF ($r=0,72$) e moderada porém inferior para a MG (0,62). Referem que foram avaliados poucos casos com US, não justificando sua análise. Partindo deste ponto, pode-se aguardar por uma resposta clínica favorável e, então, concretizar a intenção de TCM após a QN. Contudo, os exames pós-QN ajudariam a confirmar estas medidas para um melhor planejamento cirúrgico. Segundo Drew et al [47] uma avaliação convencional da resposta à QN por métodos clínicos ou mamográficos, apresenta muitas limitações para o planejamento cirúrgico.

A RNM tem uma sensibilidade de 95 a 97% para avaliação de lesões menores de 1cm. É importante na detecção de doença na mama contralateral (4% a 24% de doença associada). Ela aumenta a acurácia da avaliação radiológica das respostas ao tratamento quimioterápico, por isso relevante na avaliação de uma possível cirurgia conservadora [13, 24]. A RNM, ainda, parece ter boa acurácia também nos casos de carcinoma lobular invasivo [48], observados em 8,7% dos casos nesta série. A acurácia dos métodos não foi foco deste estudo, mas, sim, a correlação entre eles.

A RNM permitiu uma correlação moderada-forte (r_{icc} 0,738, $p < 0,001$). De maneira geral a grande parte dos estudos mostram que a ressonância permite uma melhor avaliação tumoral em relação aos demais exames, variando o índice de correlação entre $r= 0,60$ a $0,98$. [14, 15, 17, 49, 50].

A realização das comparações das médias obtidas permitiu conferir a magnitude da correlação, reforçando o valor obtido com relação às medidas com a

RNM, principalmente no pós-QN onde essas médias não mostraram diferença estatística significativa.

De maneira geral, os estudos demonstram uma tendência para RNM como método ideal na detecção de carcinomas chegando à sensibilidade de até 100% [14] sendo também um método interessante na detecção de multifocalidade e multicentricidade [17]. Assim como foi demonstrado neste estudo, na maioria das vezes a RNM demonstrou uma melhor correlação que os demais exames de imagem na definição de medidas tumorais pós-QN [16, 47, 50, 51]. Yeh et al realizaram uma comparação entre os métodos diagnósticos e concluíram que a RNM apresentava melhor correlação com a patologia em relação ao US e à MG. Contudo mostraram que o exame poderia superestimar as medidas residuais de tumor em 6% das vezes e subestimá-las em até 23%. As medidas obtidas com a RNM neste estudo apesar de uma correlação moderada-forte com o AP, tendem a ser discretamente subestimadas em relação às medidas encontradas nas peças cirúrgicas, como também demonstrado graficamente (figura 4). Comparando-se respectivamente, a média e mediana, nota-se 3,87 e 3,50cm na RNM pós-QN, enquanto no AP os valores foram de 4,45 e 4,00cm.

Como já dito o uso da RNM no planejamento cirúrgico para os casos de CMLA pós-QN, ganha força. Bhattacharyya et al [50], apresentaram uma correlação de $r=0,71$, assim como outros autores com correlações de $r= 0,75$ [42], e $r=0,72$ [52]. Este estudo com uma correlação de $r=0,73$ corrobora com os achados da literatura, embora ressalte que as respostas patológicas são variáveis. Mostrou que em 04 casos a RNM teve resposta radiológica completa, enquanto em três deles havia micro fragmentação tumoral. Deve-se ressaltar que as séries citadas acima correlacionaram poucos casos estadio III, com medianas tumorais inferiores aos apresentados pelo presente estudo. Cheung et al [53] demonstraram uma correlação próxima do ideal com a RNM com $r =0,98$, estudaram mulheres com tumores maiores de 4cm, usando o aparelho com as mesmas especificações do usado no presente estudo. Já a palpação mostrou apenas uma correlação moderada, $r=0,68$ já neste estudo a correlação foi fraca $r=0,38$. Supostamente, as condições para a realização do exame foram as mesmas, contudo a correlação encontrada neste estudo não passou de $r=0,73$, uma das possíveis explicações seria a possibilidade de que os tumores abordados tenham sido tão extensos que dificultaram sua análise radiológica e também ocasionaram uma estimativa errônea ao exame físico.

Deve-se considerar na literatura e neste estudo, que a RNM tem correlação elevada, porém não é capaz de identificar precisamente a lesão residual em todos os casos, fato que justifica a marcação pré-operatória da área a ser ressecada, principalmente no CMLA e quando se avalia a possibilidade do tratamento conservador, ressecando-se toda a área delimitada, visto que ainda não há dados metodológicos consistentes na literatura que assegurem a avaliação da lesão residual.

Neste estudo, após a cirurgia concretizada, as medidas tumorais obtidas foram comparadas com o AP, valendo ressaltar, que a tatuagem cutânea nos permitiu a delimitação da área tumoral, a qual foi totalmente ressecada, independente da resposta clínico-radiológica. Este detalhe demonstra um controle de qualidade na aferição das medidas e na avaliação do tipo de resposta patológica. Em tumores localmente avançados, a distância de tumor à pele, frequentemente implica na ressecção cutânea da área tumoral próxima a pele, independente da infiltração, caso se considere adequada a margem de 01cm, fato que ocorreu nestas pacientes. Em tumores menores, tem-se a dificuldade de avaliação da localização do tumor, sendo que a realização da tatuagem peritumoral [54] e a avaliação patológica visando comprovação da área ressecada, são uma necessidade.

De maneira geral as séries que estudam as taxas de cirurgia após QN em relação à quimioterapia adjuvante, sugerem um aumento percentual a favor das cirurgias conservadoras desde que sejam pacientes selecionadas [55-58]. O método ideal para favorecer o planejamento cirúrgico seria aquele que permitisse a detecção e definição da extensão da lesão residual, detectando possibilidades de multifocalidade e multicentricidade, permitindo avaliar os diferentes tipos de resposta, mesmo que microscópicas.

O índice de correlação intraclasse foi empregado devido às variáveis contínuas em questão serem não paramétricas e pareadas, ou seja a medida do tumor foi avaliada por mais de um método em momentos diferentes e buscou-se a reprodutibilidade entre os métodos ou seja a concordância entre eles. Obteve-se uma magnitude moderada para a ressonância no pré-QN e moderada para forte no pós-QN, ambos com significância estatística. Neste estudo, buscou-se comparar as médias das medidas tumorais de MG, US e RNM antes da QN com o exame físico e após com o anatomo-patológico(AP). Obviamente, que o AP é o padrão-ouro como

medida comparativa, portanto o método de imagem que apresentar uma maior correlação com as medidas do AP deveria ser considerado.

A resposta anatomopatológica é diversa e através de uma análise dos dados obtidos e comparando-os com os encontrados na literatura, sugere-se que talvez a busca por uma medida tumoral residual seja mais importante para direcionar o patologista do que propriamente planejar a cirurgia. Com as técnicas de cirurgia oncoplástica, para mamas favoráveis, pode-se planejar a remoção tumoral com segurança, independente do tamanho tumoral. Havendo condição para sua indicação, a predição da medida tumoral não interfere neste tipo de conduta, pois através de incisões amplas, consegue-se uma remoção oncológica segura e com aspectos estéticos mantidos ou até melhorados [59-61].

Outro fato também observado nesta série constitui a baixa taxa de resposta patológica completa, observada no esquema de quimioterapia realizado. No NASPB-27 ao realizar-se o mesmo esquema de quimioterapia, a taxa de resposta patológica completa foi de 25,6% [62], já nesta série a taxa de resposta completa foi de 4%. Dois fatos foram considerados para esta taxa de resposta: o elevado tamanho dos tumores observados nesta série, onde a mediana foi de 6,5cm (variação de 3,0 a 14,0cm), ou a metodologia utilizada na anatomopatológica, onde toda a área tumoral prévia à quimioterapia foi ressecada, sendo sistematizados cortes seriados de toda a área. Enfatiza-se tal fato pela ausência de estudos controlados, ressecando-se toda a área tumoral prévio à quimioterapia, ressecando-se possíveis depósitos tumorais não visíveis aos métodos de imagem, fato observado nesta série e que reforçam a necessidade de ressecção de toda a área prévia à QN e sistematização da anatomopatológica.

Alguns autores [55, 63] citam índices baseados em modelos matemáticos na tentativa de prever o prognóstico das pacientes submetidas às cirurgias conservadoras pós-quimioterapia primária, contudo são métodos complexos e elaborados. Acredita-se que algo mais prático necessitaria ser sugerido, pautado sobretudo na melhor definição do volume celular residual.

Vale ainda citar uma tendência racional em usar a RNM para obter o volume tumoral, além de associação de estudos de dinâmicos de difusão e espectroscopia de difusão como referência de resposta à neoadjuvância, nestes casos sugere-se a colheita de dados antes, durante e depois da quimioterapia [64]. Estas técnicas não foram objetivo deste estudo.

Certamente, a RNM pode auxiliar na decisão final de um TCM, principalmente para os casos de CMLA. A conduta operatória depende de uma série de fatores como decisão cirúrgica, experiência do cirurgião, desejo e expectativa do paciente, por isso a importância de um planejamento pré-operatório bem feito. A predição tumoral mostra-se tão mais importante na orientação ao patologista para uma análise patológica mais detalhada do que para a própria cirurgia, principalmente quando se usam técnicas oncoplásticas. Neste sentido, a busca por um método capaz de prever o volume tumoral residual seria de grande auxílio. Apesar da correlação favorável entre a RNM e AP, obtida através deste estudo, corroborando com a literatura, aconselha-se, para um tratamento oncológicamente seguro, realizar a demarcação na pele dos limites tumorais e a exérese de toda a área demarcada, tendo em vista a diversidade de respostas patológicas encontradas.

É clara a tendência em considerar a RNM, como o exame de imagem que apresenta melhor correlação com o anatomopatológico [26, 65, 66], porém esta correlação não ocorre em 100% dos casos. Há uma grande discrepância de metodologias utilizados nos trabalhos, e não há uma uniformidade na avaliação anatomopatológica, necessitando-se de estudos controlados, onde ocorra a ressecção de toda a área tumoral, visando um exame mais acurado.

REFERÊNCIAS

1. Mitsuyuki MC VR, Mauad EC, Pêra A, Mendonça MLH, Ribeiro, GHP HR. Perfil epidemiológico de 8.380 mulheres portadoras de câncer de mama tratadas em uma única instituição ao longo de 23 anos. *Rev Bras Mastol.* 2009;19(S1):43.
2. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, Zambetti M. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):93-100.
3. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001(30):96-102.
4. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, Zambetti M, Sabadell D, Raab G, Llombart Cussac A, Bozhok A, Martinez-Agullo A, Greco M, Byakhov M, Lopez Lopez JJ, Mansutti M, Valagussa P, Bonadonna G. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res.* 2005 Dec 15;11(24 Pt 1):8715-8721.
5. Baker LH. Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin.* 1982 Jul-Aug;32(4):194-225.
6. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer.* 1985 Sep 1;56(5):979-990.
7. Gram IT, Funkhouser E, Tabar L. The Tabar classification of mammographic parenchymal patterns. *Eur J Radiol.* 1997 Feb;24(2):131-136.
8. Fornage BD, Toubas O, Morel M. Clinical, mammographic, and sonographic determination of preoperative breast cancer size. *Cancer.* 1987 Aug 15;60(4):765-771.
9. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Evans WP. Magnetic resonance imaging of the breast. *Magn Reson Q.* 1992 Sep;8(3):139-155.

10. Flickinger FW, Allison JD, Sherry RM, Wright JC. Differentiation of benign from malignant breast masses by time-intensity evaluation of contrast enhanced MRI. *Magn Reson Imaging*. 1993;11(5):617-620.
11. Kuhl CK. Concepts for differential diagnosis in breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2006 Aug;14(3):305-328, v.
12. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, Peacock S, Smazal SF, Maki DD, Julian TB, DePeri ER, Bluemke DA, Schnall MD. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Mar 29;356(13):1295-1303.
13. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Mar;72(2):145-152.
14. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Evans WP, 3rd, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, Savino DA, Netto GJ, Wells RB, et al. Fat-suppressed three-dimensional MR imaging of the breast. *Radiographics*. 1993 Mar;13(2):247-267.
15. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA, Wells RV. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology*. 1993 May;187(2):493-501.
16. Julius T, Kemp SE, Kneeshaw PJ, Chaturvedi A, Drew PJ, Turnbull LW. MRI and conservative treatment of locally advanced breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Dec;31(10):1129-1134.
17. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology*. 1995 Dec;197(3):743-747.
18. Prati R, Minami CA, Gornbein JA, Debruhl N, Chung D, Chang HR. Accuracy of clinical evaluation of locally advanced breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1194-1202.
19. Hayward JL, Carbone PP, Heuson JC, Kumaoka S, Segaloff A, Rubens RD. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. *Cancer*. 1977 Mar;39(3):1289-1294.

20. James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, Vena D, Muldal A, Therasse P. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Mar 17;91(6):523-528.
21. Kimura M, Tominaga T. Outstanding problems with response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) in breast cancer. *Breast Cancer.* 2002;9(2):153-159.
22. Prasad SR, Saini S, Sumner JE, Hahn PF, Sahani D, Boland GW. Radiological measurement of breast cancer metastases to lung and liver: comparison between WHO (bidimensional) and RECIST (unidimensional) guidelines. *J Comput Assist Tomogr.* 2003 May-Jun;27(3):380-384.
23. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb 2;92(3):205-216.
24. Kaplan JB DD. Posttherapeutic magnetic resonance imaging. 2005:227-237.
25. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, Pierce LJ, Griffith KA, Murray S, Hunt KA, Paramagul C, Baker LH. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Aug;92(3):231-238.
26. Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol.* 2010 Mar 15;101(4):283-291.
27. El-Didi MH, Moneer MM, Khaled HM, Makarem S. Pathological assessment of the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy and its implications for surgical management. *Surg Today.* 2000;30(3):249-254.
28. Sobin LH WC. UICC: TNM classification of malignant tumors. 2002.
29. Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Britton PD. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *Br J Cancer.* 2009 Nov 3;101(9):1522-1528.

30. Barros MAC, Barros ACSD. Cirurgia conservadora após quimioterapia neoadjuvante. In Câncer de mama Tratamento multidisciplinar Barros ACSD, Busaid AC Ed Dendrix. 2007: 122-131.
31. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1978; 1(1):53-59.
32. Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhuydy JM. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Ann Oncol*. 1991 May; 2(5): 347-354.
33. Scholl SM, Asselain B, Palangie T, Dorval T, Jouve M, Garcia Giralt E, Vilcoq J, Durand JC, Pouillart P. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer*. 1991;27(12):1668-1671.
34. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, Casey S, Nash AG, Sacks N, Cosgrove D, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995 Mar;13(3):547-552.
35. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001 Nov 15;19(22):4224-4237.
36. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1150-1160.
37. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1940-1949.
38. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph

- node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1997 Sep;3(9):1565-1569.
39. Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiology*. 1990 Nov;177(2):305-311.
 40. Sperber F, Weinstein Y, Sarid D, Ben Yosef R, Shalmon A, Yaal-Hahoshen N. Preoperative clinical, mammographic and sonographic assessment of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. *Isr Med Assoc J*. 2006 May;8(5):342-346.
 41. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Nov;179(5):1193-1199.
 42. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, Samulski TV, Dewhirst MW. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Nov;181(5):1275-1282.
 43. Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ, Tomczak R. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol*. 1997 May;70(833):452-458.
 44. Fiorentino C, Berruti A, Bottini A, Bodini M, Brizzi MP, Brunelli A, Marini U, Allevi G, Aguggini S, Tira A, Alquati P, Olivetti L, Dogliotti L. Accuracy of mammography and echography versus clinical palpation in the assessment of response to primary chemotherapy in breast cancer patients with operable disease. *Breast Cancer Res Treat*. 2001 Sep;69(2):143-151.
 45. Wright FC, Zubovits J, Gardner S, Fitzgerald B, Clemons M, Quan ML, Causer P. Optimal assessment of residual disease after neo-adjuvant therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer--clinical examination, mammography, or magnetic resonance imaging? *J Surg Oncol*. Jun 1;101(7):604-610.
 46. Weatherall PT, Evans GF, Metzger GJ, Saborrian MH, Leitch AM. MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Jun;13(6):868-875.

47. Drew PJ, Kerin MJ, Mahapatra T, Malone C, Monson JR, Turnbull LW, Fox JN. Evaluation of response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer with dynamic contrast-enhanced MRI of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 2001 Nov;27(7):617-620.
48. Boetes C, Veltman J, van Die L, Bult P, Wobbes T, Barentsz JO. The role of MRI in invasive lobular carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2004 Jul;86(1):31-37.
49. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang-Kobrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Lehman C, Pisano ED, Causer P, Schnitt SJ, Smazal SF, Stelling CB, Weatherall PT, Schnall MD. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA*. 2004 Dec 8;292(22):2735-2742.
50. Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, Vinnicombe S, Gallagher CJ. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*. 2008 Jan 29;98(2):289-293.
51. Cocconi G, di Blasio B, Bisagni G, Alberti G, Botti E, Anghinoni E. Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective, randomized study. *Am J Clin Oncol*. 1990 Jun;13(3):226-232.
52. Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, Marra V, Ponzzone R, Cirillo S, Gatti M, Biglia N, Sarotto I, Sismondi P, Regge D, Aglietta M. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat*. 2004 Jan;83(1):67-76.
53. Cheung YC, Chen SC, Su MY, See LC, Hsueh S, Chang HK, Lin YC, Tsai CS. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat*. 2003 Mar;78(1):51-58.
54. Mathieu MC, Bonhomme-Faivre L, Rouzier R, Seiller M, Barreau-Pouhaer L, Travagli JP. Tattooing breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007 Aug;14(8):2233-2238.
55. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Sahin AA, Perkins GH, Schechter NR, Hortobagyi GN, Buchholz TA.

- Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15;22(12):2303-2312.
56. Bonadonna G, Valagussa P. Primary chemotherapy in operable breast cancer. *Semin Oncol*. 1996 Aug;23(4):464-474.
 57. Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L, Youmsi E, Rajan R, Garbay JR, Andre F, Marsiglia H, Spielmann M, Delaloge S. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer*. 2004 Sep 1;101(5):918-925.
 58. Sadetzki S, Oberman B, Zipple D, Kaufman B, Rizel S, Novikov I, Papa MZ. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2005 Jun;12(6):480-487.
 59. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg*. 2003 Jan;237(1):26-34.
 60. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol*. 2005 Mar;6(3):145-157.
 61. Matthes AG, Rietjens M, Brenelli F, Vieira M. Cirurgia oncoplástica: uma refinada alternativa para o tratamento contra o câncer de mama. *Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia*. 2006;2:40-48.
 62. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Jr., Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2019-2027.
 63. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, Assad L, Poniecka A, Hennessey B, Green M, Buzdar AU, Singletary SE, Hortobagyi GN, Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4414-4422.
 64. Fellah L, Berliere M, Galant C, Akle N, Leconte I. [Contribution of MRI for monitoring response to neoadjuvant chemotherapy in the management of breast cancer]. *JBR-BTR*. 2009 Jul-Aug;92(4):224-226.

65. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, Halpern E, Moore R, Kuter I, Taghian A. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Mar;184(3):868-877.
66. Kim HJ, Im YH, Han BK, Choi N, Lee J, Kim JH, Choi YL, Ahn JS, Nam SJ, Park YS, Choe YH, Ko YH, Yang JH. Accuracy of MRI for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: relation to response patterns on MRI. *Acta Oncol*. 2007;46(7):996-1003.

3.2. ARTIGO 2.

ARTIGO 2

CIRURGIA ONCOPLÁSTICA PARA CARCINOMA MAMÁRIO LOCALMENTE AVANÇADO APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

RESUMO

Introdução: Um dos principais objetivos da quimioterapia neoadjuvante é converter carcinomas mamários localmente avançados(CMLA) em tumores operáveis ou aumentar o número de pacientes que possam ser submetidas ao tratamento conservador da mama (CCM). Cirurgias Oncoplásticas (CO) permitem novas técnicas para CCM, pois possibilitam a ressecção de uma grande quantidade de tecido mamário com segurança oncológica. Poucos dados estão disponíveis no que diz respeito à CO em tumores mamários localmente avançados tratados com quimioterapia neoadjuvante.

Objetivo: Avaliar em mulheres com CMLA, o uso de técnicas oncoplásticas que determinem a CCM e mastectomias poupadoras de pele (MPP), consideradas como um tratamento conservador da mama.

Material e Métodos: Um ensaio clínico prospectivo (www.clinicaltrials.gov) realizado com mulheres com câncer de mama, estágio clínico III, submetidas à quimioterapia neoadjuvante, com base em quatro ciclos de AC (doxorrubicina 60mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m²) e 4 ciclos de T (paclitaxel 175mg/m²). Em todos os pacientes foi realizada a delimitação das medidas tumorais pré-operatórias por tatuagem. O tamanho do tumor foi controlado por exames físicos e radiológicos. Às pacientes foram oferecidas cirurgias oncoplásticas em conformidade com o exame físico (EF), a imagem radiológica anterior à quimioterapia, a resposta à quimioterapia, localização, tamanho do tumor, volume mamário, segurança, comorbidades do paciente e experiência do cirurgião.

Resultados: 50 mulheres concluíram o tratamento proposto e foram submetidas à cirurgia. A inclusão do tamanho dos tumores variou de 3,0 a 14,0 cm (mediana de 6,5 cm). A resposta patológica foi dividida em doença estável, doença progressiva, resposta parcial e resposta completa e foi, respectivamente, 18%, 10%, 68% e 4%. Trinta e três pacientes (60%), não foram candidatas à CCM. Das candidatas à CCM, 26% apresentavam uma relação volume mamário e tamanho tumoral favorável para CCM. Nenhuma paciente apresentou margens positivas. 64% das pacientes foram submetidas à mastectomia radical modificada, 18% à quadrantectomias com abordagem oncoplástica e 16% para MPP, assim em 34% (17) das pacientes foi possível a realização de CCM. O intervalo de acompanhamento das pacientes foi de 7,2 a 21 meses (mediana 13,5) e observaram-se 6,5% de recidiva local, todos eles pertencentes ao grupo das pacientes submetidas à mastectomia.

Conclusão: As técnicas oncoplástica aumentam a seleção de pacientes para a CCM, apesar dos CMLA de grande extensão.

Palavras Chave: Câncer de mama; cirurgia da mama; mamoplastia; patologia; quimioterapia; reconstrução da mama.

BREAST ONCOPLASTIC SURGERY FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

ABSTRACT

Introduction: One of the goals of neoadjuvant chemotherapy was to convert locally advanced breast tumors into operable tumors or increase the number of patients who may be treated with breast-conservative surgery (BCS). Oncoplastic surgery adds new techniques to BCS because a large volume of breast tissue can be excised with oncologic safety. Few data are available respect on oncoplastic surgery in locally advanced breast tumors treated with neoadjuvant chemotherapy.

Objective: Evaluate in women with large breast tumors, EC III, the use of oncoplastic technique to determine breast-conserving surgery and skin sparing mastectomies (SSM), considered as breast conservative treatment (BCT).

Material and Methods: A prospective clinical trial (www.clinicaltrials.gov) study with women breast cancer, clinical stage III, submitted to neoadjuvant chemotherapy, based on four cycles of AC (doxorubicin 60mg/m² + ciclofosfamide 600 mg/m²) and 4 cycles of T (paclitaxel 175mg/m²). In all patients pre-operative tumor tattoo was realized. Tumor size was controlled by physical and radiological exams. Patients were offered oncoplastic surgery in accordance with the clinical-imaging previous to chemotherapy, response to chemotherapy, localization, tumor size, breast size, security, patient comorbidities and experience of the surgeon.

Results: 50 women completed the proposed treatment and were undergone surgery. The size of tumors ranging from 3.0 to 14.0 cm (median 6.5 cm). The pathological response was divided into disease stable, progressive disease, partial response and complete response and were respectively 18%, 10%, 68% and 4%.. Thirty patients (60%) were not candidates for BCS. The candidates for BCS, 26% had a favorable breast and tumor size relationship. No patient had positive margins. 64% of patients underwent radical mastectomy, 18% for quadrantectomy with oncoplastic approach and 16% for SSM. Therefore 34% (17) of patients were submitted to BCS. The follow up was 7.2 to 21 months (median 13.5). It was observed 6.5% local recurrence. All belonging to the group of patients undergoing mastectomy.

Conclusion: Oncoplastic techniques increase the selection of patients for BCT despite of large local advanced tumors.

Keywords: breast cancer; breast conservative treatment; neoadjuvant chemotherapy; oncoplastic conservation surgery; pathological response; prospective study.

INTRODUÇÃO

O carcinoma mamário localmente avançado (CMLA) persiste com uma frequência de diagnósticos elevada em países em desenvolvimento [1]. Por isso, sua terapia merece atenção especial. Historicamente o CMLA era tratado através de procedimentos cirúrgicos radicais [2]. Na segunda metade do século XX surgiu a possibilidade do uso da radioterapia exclusiva ou associada à mastectomia para o tratamento dos tumores avançados [3]. Contudo, nas doses empregadas, as taxas de complicações associadas foram bastante elevadas.

De maneira geral os dados históricos referente ao CMLA são relativos a estudos abertos de fase II ou a séries retrospectivas realizadas em Instituições individuais. Com o tempo a evolução dos estudos favoreceu o uso da terapia sistêmica associada ao tratamento locoregional. A terapia sistêmica introduzida em 1957 visava o tratamento dos tumores ditos inoperáveis [4]. A partir daí, o conceito de tratamento de micrometástases ocultas ganhava força [5]. Com a evolução do tratamento quimioterápico uma vasta gama de opções permite diferentes estratégias terapêuticas.

Os primeiros estudos com quimioterapia neoadjuvante (QN) foram publicados na década de 70 [6] visando basicamente o tratamento sistêmico precoce e a redução do volume tumoral, permitindo uma resposta *in vivo* da ação medicamentosa. Contudo, ainda hoje, existem controvérsias entre as terapias adjuvantes e neoadjuvantes principalmente no que tange ao campo da sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG). Consideram-se vantagens da quimioterapia neoadjuvante, o início precoce do tratamento sistêmico, a administração endovenosa em vasos intactos, a avaliação de resposta “*in vivo*”, e a possibilidade de preservação mamária em um maior número de pacientes; por outro lado, consideram-se como pontos de desvantagem, o adiamento do tratamento local, a possibilidade de indução à resistência a drogas, a menor resposta em tumores grandes e a possibilidade de aumento do risco na cirurgia [7]. Parece não haver uma diferença importante entre elas, que favoreça a neoadjuvância [8], porém suas vantagens sugerem seu uso mais frequente quando se trata de CMLA.

Paralelamente, os tratamentos cirúrgicos evoluíram até a consolidação dos tratamentos conservadores para carcinomas em estádios iniciais [9, 10].

Na década de 90, Audretsch [11] e Gabka [12] sugerem a associação de técnicas de cirurgia plástica no tratamento do câncer de mama, a cirurgia oncoplástica. Conceitualmente, as cirurgias oncoplásticas visam um tratamento oncológico seguro através de planejamentos pré-operatórios com incisões adaptadas de cirurgias plásticas. Desta forma tornar-se-iam possíveis abordagens de tumores e volumes mamários mais amplos, sem que houvesse um comprometimento estético significativo. Além disso, muitas vezes propiciariam melhor resultado estético geral, pois poderiam favorecer a simetria da mama contralateral [13, 14].

É uma realidade que ainda um grande número de tumores cheguem em estágio avançado, principalmente nos países em desenvolvimento. Isto se deve à idade [15], aos distúrbios psicológicos [16], à diferenças raciais [17] e sócio-econômicas [18], além do próprio comportamento biológico do tumor [15]. No Brasil associam-se, ainda, os problemas relacionados com a limitação na infraestrutura de seu sistema de saúde [19].

Carcinomas da mama localmente avançados representam um grupo relativamente heterogêneo de entidades tanto do ponto de vista clínico, biológico e anatomopatológico. Seu tratamento demanda, cada vez mais, os esforços de uma equipe multidisciplinar. Os CMLA, não metastáticos, envolvem: tumores com diâmetro superiores a 05 cm, envolvimento linfonodal extenso (N2 ou N3), envolvimento direto da parede torácica ou pele e carcinoma inflamatório [20].

A escassez de trabalhos científicos envolvendo quimioterapia neoadjuvante e a associação de técnicas oncoplásticas como modalidade de tratamento conservador, principalmente no CMLA, justificam o presente estudo.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

No período de junho de 2008 a dezembro de 2009, realizou-se no Hospital de Câncer de Barretos, estudo clínico prospectivo, controlado em pacientes com portadoras de CMLA, estágio clínico III [20], ECOG 0 ou 1, e diagnósticos confirmados de carcinoma ductal ou lobular infiltrantes.

Pacientes com tumores maiores de 5 cm e com a presença de adenomegalia axilar (N2 ou N3), foram submetidas à tomografia de tórax e abdômen, como proposto por Barret et al [21], visando excluir doença micrometastática.

Foram excluídas do presente estudo, gestantes (β HCG alterado), carcinomas inflamatórios primários ou secundários, tumores ulcerados, histologia atípica e pacientes sem condições de realizarem todos os exames.

Todas as pacientes assinaram consentimento livre e esclarecido, sendo o estudo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCB, números 135/2008 e 210/2009, encontrando-se registrado no *www.clinicaltrials.gov*.

Avaliação Clínica e Radiológica

As pacientes foram submetidas à anamnese e exame clínico completo. A avaliação do tumor foi realizada por paquímetro tanto no pré quanto no pós-operatório. O padrão ouro para comparação com os exames radiológicos prévios à quimioterapia foi considerado o exame físico.

Para estadiamento foram realizados ultrassom de abdome superior, radiografia torácica e cintilografia óssea, incluindo tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen para os tumores maiores de 05 cm e axila clinicamente N2.

Uma biópsia prévia foi realizada para confirmação diagnóstica, além de tatuagem (Figura 2) dos limites tumorais, coleta de material para banco de tumores e estudo imuno-histoquímico.

A mamografia (MG), ultrassonografia mamária (US) e ressonância magnética mamária (RNM) foram solicitados antes e após a terapia objetivando definir as medidas tumorais em cada método a fim de propiciar um melhor planejamento pré-operatório das pacientes. Na presença de alterações BI-RADS III e IV na mama contralateral, as pacientes eram submetidas à biópsia contralateral prévio ao início

do tratamento quimioterápico. As pacientes realizavam os exames radiológicos de controle de tratamento, no período do 22º ao 28º dias após o último ciclo de quimioterapia.

Plano de tratamento

A programação terapêutica de exames, quimioterapia e tratamento é mostrada na Figura 1, sendo todas as pacientes acompanhadas pelo Núcleo de Apoio ao Pesquisador do HCB, onde enfermeiras seguiram prospectivamente estas pacientes, visando assegurar a realização dos exames, bem como a adequação das datas.

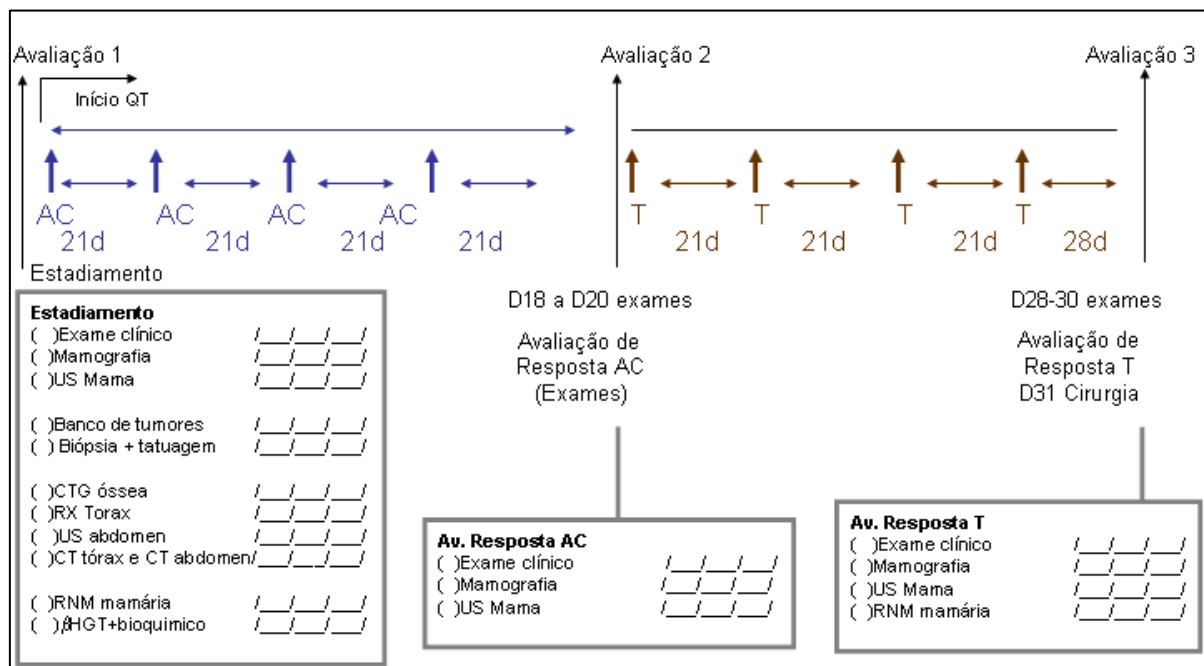


Figura 1- Esquema do Protocolo de quimioterapia neoadjuvante

Esquema Quimioterápico

O tratamento quimioterápico proposto de quimioterapia neoadjuvante consistia no esquema de 4 ciclos de doxorubicina 60mg/m^2 + Ciclofosfamida 600mg/m^2 (4AC), seguido de 4 ciclos de paclitaxel 175mg/m^2 (4T). A administração foi toda supervisionada pela equipe do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital de Câncer de Barretos. Caso sinais de toxicidade fossem presenciados, a terapia

deveria ser suspensa até segunda ordem e medidas de controle conservadores seriam empregadas. Caso alterações persistissem ou apresentassem maior complexidade a internação hospitalar seria preconizada a fim de melhor controle clínico. Todas as pacientes foram avaliadas previamente ao início da quimioterapia, e na presença de progressão de doença por dois ciclos, o tratamento quimioterápico seria modificado ou elas seriam submetidas ao tratamento cirúrgico.

Tratamento cirúrgico

As características das pacientes antes da quimioterapia são descritas na tabela 1. As pacientes tiveram consultas regulares com a equipe cirúrgica, antes do 1º, e 5º ciclos, e 28 dias após o 8º ciclo, sendo em todas estas realizadas aferição do tamanho do tumor e do linfonodo axilar com paquímetro.

Uma avaliação pré-terapia era realizada no intuito de se avaliar a possibilidade de cirurgia a ser realizada, sendo avaliada a possibilidade ou não de cirurgia conservadora, bem como a possibilidade técnica a ser realizada. Após o tratamento quimioterápico, e em função dos resultados, os mesmos dados eram avaliados, e na impossibilidade de cirurgia conservadora, descrevia-se a justificativa técnica. Basicamente, foi levada em consideração a relação entre tamanho tumoral e volume mamário. Sabidamente, este é um pré-requisito subjetivo e depende diretamente da experiência do cirurgião. Também foram sugeridas possibilidades de cirurgia não-conservadora.

As possibilidades cirúrgicas não conservadoras envolveram as mastectomias radicais e radicais modificadas, enquanto os tratamentos conservadores incluíram as técnicas de cirurgia oncoplástica: periareolar; pedículo superior e inferior; os quadrantes clássicos acompanhados de remodelamentos glandulares; os retalhos dermo-glandulares e as mastectomias poupadoras de pele, consideradas mastectomias oncoplásticas.

No momento da biópsia diagnóstica, os limites tumorais foram demarcados na pele com pontos de tinta nankin no intradérmico. Preconizou-se a remoção da pele e do parênquima correspondente a esta marcação em todos os casos de cirurgia conservadora.

No tratamento conservador foi considerada a relação entre tamanho tumoral e volume mamário, a ressecção da área demarcada, a possibilidade de margem

cirúrgica (01 cm), comorbidades e desejo da paciente. Portanto, preconizou-se a remoção da pele e do parênquima correspondente a esta marcação em todos os casos de cirurgia conservadora. Nas mastectomias poupadoras de pele, foi considerada a distância entre o tumor e a pele, sendo ressecada toda a pele demarcada. Todas as pacientes foram submetidas a esvaziamento axilar.

Não foram candidatas ao tratamento cirúrgico conservador pacientes com relação mama-tumor desfavorável, edema cutâneo difuso, tumor residual grande, resposta clínico-radiológica desfavorável ao tamanho da mama, progressão de doença, número de comorbidades elevadas e ausência de desejo das pacientes à cirurgia conservadora.

Avaliação Anatomopatológica

As peças cirúrgicas foram devidamente identificadas quanto a sua topografia e posição espacial. Foi feita uma avaliação peroperatória por patologista experiente das margens cirúrgicas que confirmassem possibilidade de tratamento conservador. As pacientes pertencentes ao protocolo tinham uma avaliação aprimorada tanto na macroscopia quanto na microscopia. A área da neoplasia primária, demarcada previamente com tinta nankim, encontrava-se presente em todas as peças e foi totalmente dividida em secções, que foram representadas para exame microscópico. Desta maneira, permitia-se que nos casos de neoplasia residual mal definida macroscopicamente, se pudesse ter uma avaliação de tamanho. Um estudo detalhado do tumor com aferição da área tumoral e eventuais áreas fibróticas foi descrito, sendo avaliada a presença de doença residual, focos de doença macroscópica e microscópica, visando melhor avaliar o tipo de resposta, bem como a mensuração da resposta anatomopatológica. Na mensuração final patológica, considerou-se a mensuração total do tumor, isto é, a somatória da doença invasora e não invasora, quando presente. Na paciente com resposta completa patológica, porém com carcinoma *in situ* residual, considerou-se a mensuração de toda distribuição do tumor.

Nas pacientes submetidas à quadrantectomia realizou-se exame de congelação peroperatório, bem como uma avaliação macroscópica da peça operatória. Caso as margens se mostrassem livres, era mantido o tratamento

conservador, e quando à macroscopia as margens se mostraram exíguas, optou-se por ampliação de margem ou mastectomia.

No pós-operatório, de pacientes submetidas à quadrantectomia, caso as margens se mostrassem inferiores a 01 cm, discutiu-se com as pacientes o desejo ou não da realização de novo procedimento cirúrgico.

Adjuvância

Todas as pacientes após tratamento cirúrgico foram encaminhadas para avaliações quimioterápicas e radioterápicas adjuvantes, independente da modalidade cirúrgica a que foram submetidas. Fica a critério dos devidos departamentos a realização de terapias complementares.

Seguimento

O seguimento das pacientes variou da data da admissão até a última data que a paciente esteve em consulta. Considerou-se perda de seguimento a paciente da qual não se conseguiu informação em período superior a duas vezes a data prevista para o retorno.

Considerações Estatísticas

O presente trabalho é descritivo, procurando demonstrar critérios seguros para a realização de cirurgia oncoplástica em portadoras de CMLA submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Aqui o foco encontra-se sobre as possibilidades de tratamento conservador e, sobretudo, com técnicas oncoplásticas. Para tanto é fundamental uma análise descritiva dos dados encontrados em relação aos achados patológicos e possibilidades cirúrgicas.

RESULTADOS

Durante 21 meses, 50 pacientes foram submetidas ao estudo e chegaram ao tratamento cirúrgico. A mediana de idade entre as pacientes do estudo foi de 45 anos (21-65 anos). A grande maioria dos casos foi representada histologicamente

por carcinomas ductais infiltrantes 92% e 8% foram lobulares infiltrantes. O tamanho dos tumores variou de 3 a 14 cm, média de 6.7cm e mediana de 6,5 cm. A tabela 1 mostra a distribuição dos casos por estágio III, EC-T e EC-N/ TNM e a localização dos tumores.

Tabela 1 - Característica dos tumores observados na série.

Variável	Categoria	N Pacientes	Porcentagem (%)
EC III	IIIa	32	64
	IIIb	14	28
	IIIc	4	8
EC T-TNM	T2	1	2
	T3	33	66
	T4b	16	32
EC N-TNM	N0	2	4
	N1	35	70
	N2	10	20
	N3	3	6
Lado do Tumor	Esquerdo	27	54
	Direito	20	40
	Bilateral	3	6
Topografia	QS Externo	15	30
	Q Central	10	20
	QQ Superiores	9	18
	QI Medial	4	8
	QQ Laterais	4	8
	Outros	8	16
Total		50	100,0

No planejamento cirúrgico foi considerada a associação do exame físico, com à associação dos métodos de imagem, MG, US e RNM tanto prévios à quimioterapia, como na avaliação final e na resposta após o tratamento quimioterápico.

Na avaliação pré-operatória, aos olhos dos cirurgiões, 32 pacientes teriam condição clínica de serem submetidas ao tratamento conservador caso apresentassem respostas favoráveis à quimioterapia primária. Contudo, na avaliação pós-quimioterápica, mostrou-se que apenas 20 pacientes poderiam ser submetidas ao tratamento conservador e no ato cirúrgico somente 17 (34%)

pacientes foram operadas e receberam algum tipo de tratamento conservador (Tabela 2). Destas 06 (12%) receberam algum tipo de remodelamento glandular para correção do defeito adquirido; 08 (16%) foram submetidas à mastectomia poupadora de pele (MPP); outras 03 foram submetidas a técnicas de cirurgias oncoplásticas: 01 por pedículo superior (2%) e 02 por pedículo inferior (4%), respectivamente e outra (2%) teve uma rotação de retalho dermo-glandular como opção reconstrutora para suas mamas. O percentual de respostas clínicas completas foi de 20% em 10 pacientes, enquanto as respostas radiológicas apresentaram 6% (3) e patológicas apenas 4% (2). Todas as pacientes apresentaram margens oncológicas negativas. A tabela 2 caracteriza as pacientes submetidas à cirurgia oncoplástica, exemplificadas na Figura 2.

A resposta patológica foi dividida em doença estável, doença progressiva, resposta parcial e resposta completa e foram, respectivamente, 18%, 10%, 68% e 4%. Os tipos de respostas patológicas mostraram-se muito diversificados, sendo que em 44% dos casos a diminuição concêntrica do tumor foi a mais presente, seguida por microfragmentação do tumor (14%) e macrofragmentação com múltiplos focos (12%) (Tabela 3).

Ocorreu mudança do protocolo em dois casos: ambos no sexto ciclo, sendo necessária mudança do esquema quimioterápico com paclitaxel de cada três semanas, para regime semanal.

O intervalo de acompanhamento das pacientes foi de 7,2 a 21 meses (mediana 13,5) e observou-se 6,5% de recidiva local. Todas as recidivas locais foram pertencentes ao grupo das pacientes submetidas à mastectomia.

Tabela 2 - Características dos tumores das pacientes submetidas a tratamento conservador e tipo de cirurgia realizada.

Caso	EC-T	TamANH TNM o pré-QT EF (cm)	EC-N TNM	CCM pré QT	Tipo de Resposta	Tamanho pós-QT EF (cm)	Tamanho tumor AP (cm)	Tipo de Cirurgia
1	T3	5,2	N1	mama/tumor favorável	Microfragmentação tumoral	0	1	Quadrantectomia/ remodelamento
2	T3	5,4	N1	mama/tumor favorável	Microfragmentação tumoral	0	2	Oncoplástica pedículo superior
3	T3	5,5	N1	mama/tumor favorável	Macrofragmentação e microfragmentação com carcinoma intraductal	1,8	1,5	MPP
4	T3	6	N1	mama/tumor favorável	Estável	2,5	6	Oncoplástica Pedículo inferior
5	T3	6	N1	mama/tumor favorável	Diminuição concêntrica	2,5	5,5	Mastectomia poupadora de pele (MPP)
6	T3	6	N1	mama/tumor favorável	Diminuição concêntrica	2	0,6	MPP
7	T3	6,5	N1	mama/tumor favorável	Macrofragmentação com múltiplos tumores	4	6,5	MPP
8	T3	7	N1	mama/tumor favorável	Diminuição concêntrica	2,4	3,5	Quadrantectomia/ remodelamento
9	T3	7	N1	mama/tumor favorável	Diminuição concêntrica	3	6	MPP
10	T3	7	N1	mama/tumor favorável	Diminuição concêntrica	4,3	2,2	Quadrantectomia/ remodelamento
11	T3	7,8	N1	mama/tumor favorável	Diminuição concêntrica	5	1,5	Quadrantectomia/ remodelamento
12	T3	9	N2	não candidata	Macrofragmentação e microfragmentação com carcinoma intraductal	3	8,3	Oncoplástica Pedículo inferior
13	T4b	3	N1	mama/tumor favorável	Completa	1,8	0	Quadrantectomia/ retalho dermo- glandular
14	T4b	4	N0	mama/tumor favorável	Diminuição concêntrica	2,1	4,4	MPP
15	T4b	5,5	N2	mama/tumor favorável	Microfragmentação tumoral	2,7	3	MPP
16	T4b	5,5	N1	PT4 permite TCM	Diminuição concêntrica	3,5	1,2	Quadrantectomia/ remodelamento
17	T4b	6,5	N2	pT4 permite TCM	Diminuição concêntrica	3,5	4,2	MPP

Tabela 3 - Resultado da análise macroscópica e microscópica na anatomia patológica.

Achados anatomo-patológicos	Nº (%)
Diminuição concêntrica	22 (44%)
Macrofragmentação com múltiplos tumores macroscópicos	6 (12%)
Microfragmentação do tumor	7 (14%)
Doença estável	5 (10%)
Macro e microfragmentação com carcinoma <i>in situ</i>	3 (6%)
Carcinoma <i>in situ</i>	1 (2%)
Ausência de tumor	2 (4%)
Progressão de doença	4 (8%)
Total	50 (100,0%)

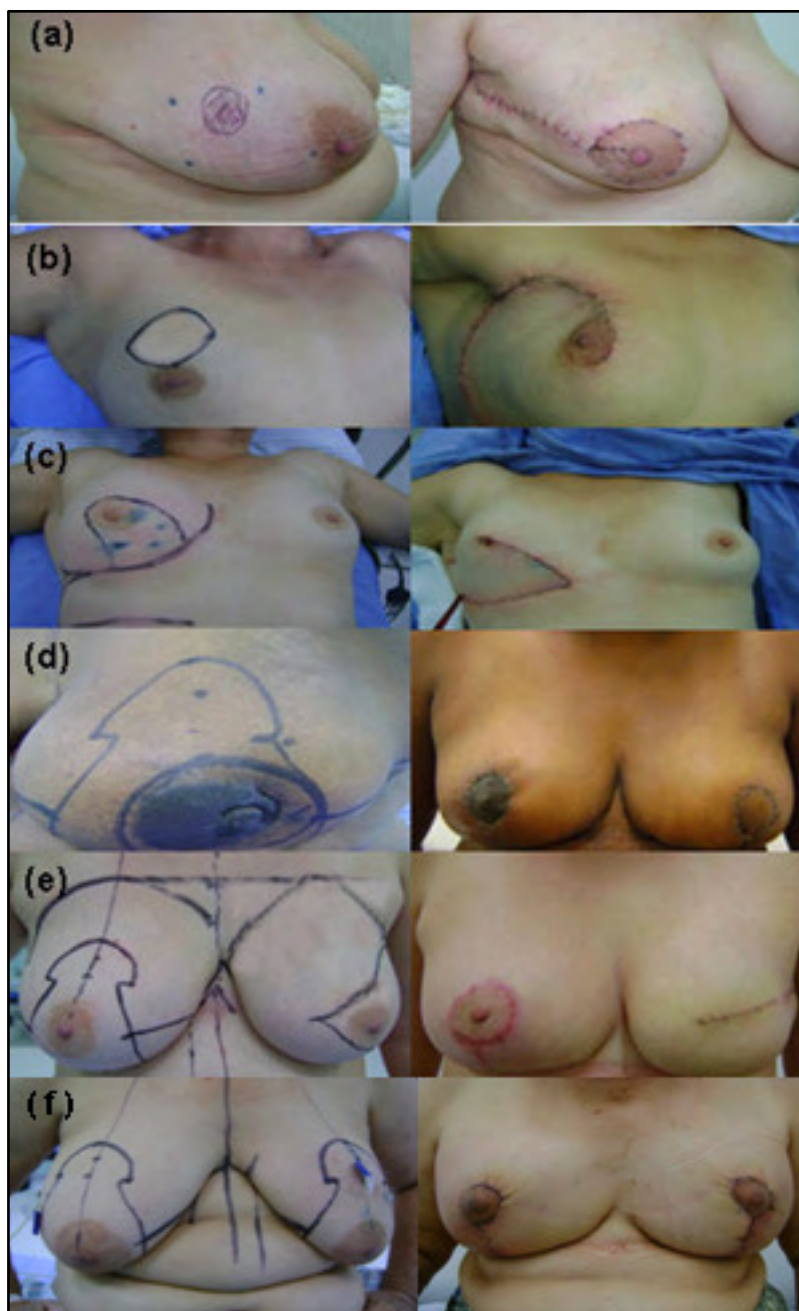


Figura 2 - Diferentes técnicas realizadas nas pacientes: (a) Quadrantectomia clássica com remodelamento glandular; (b e c) Rotação de retalho locorregional; (d) *Plug flap* associado à simetrização contralateral; (e) Mastectomia poupadora de pele, associada à prótese e simetrização contralateral; (f) Quadrantectomia dos quadrantes superiores à esquerda, através de oncoplastica por pedículo inferior.

DISCUSSÃO

A QN foi introduzida no arsenal terapêutico para o câncer de mama na década de 70, desde então, possibilitou o aumento das taxas de cirurgias conservadoras, inclusive nos casos de CMLA. Vários estudos mostram uma resposta objetiva ao tratamento sistêmico do CMLA que varia entre 60-85% [22-32]. Contudo, não existe um consenso sobre o tratamento conservador para o CMLA após QN.

Essa ausência de critérios levou alguns autores a proporem índices de mau prognóstico para casos de CMLA. Symmans et al [33] avaliaram a possibilidade de mensurar o tumor residual e associá-lo com o comprometimento axilar. Chegaram à conclusão de que uma hipocelularidade apresentada no AP, representaria melhor prognóstico e estaria mais associada a tumores menores. Chen et al elaboraram um índice para identificar pacientes com maior riscos de mau prognóstico. Levaram em consideração quatro fatores: comprometimento linfonodal (N2/N3) ao diagnóstico; tumores residuais maiores de 2cm; doença residual multifocal e invasão do espaço linfovascular [34]. Sem dúvida, estes fatores devem ser levados em consideração, podendo-se dar ênfase à microfragmentação tumoral, configurando quadros de multifocalidade frequentemente encontrado nos casos operados após tratamento neoadjuvante.

Para muitos autores a diversidade de achados patológicos encontrados sugere a mastectomia [25, 30], embora casos T3 e T4 selecionados, não apresentaram taxas elevadas de recidiva e poderiam ser submetidos à cirurgia conservadora [35]. Gentilini et al, por sua vez, optaram por realizar mastectomia das pacientes T4, contudo ressaltam que concordam com as possibilidades de cirurgias conservadoras para estes casos e vê o TCM de forma segura e com taxas de recorrência local baixas e aceitáveis, quando houver regressão tumoral que permita abordagem estética adequada [36]. Apesar desta afirmação, o presente estudo considerou os casos T4 com particularidade. Como, ainda, há falta de informações a respeito de tratamentos conservadores para este grupo específico de estadiamento, considerou-se segura a completa remoção de pele nos casos onde houve comprometimento focal da doença. Além disso, quando houve dúvida sobre a extensão do edema cutâneo optou-se pela mastectomia clássica.

Há alguns anos um impeditivo para a realização de TCM em CMLA eram os resultados estéticos escassos [37]. Com o advento das técnicas cirúrgicas de oncoplastia, o mastologista adquiriu novas armas para seu arsenal terapêutico [11-14, 38]. Com a incorporação destas técnicas, o cirurgião passa a ter a oportunidade de realizar ressecções mais amplas através de incisões alternativas, desta forma permitindo a dissecação de grandes quantidades de tecido e mantendo um aspecto estético favorável [13, 14, 38, 39]. Através de técnicas oncoplásticas relativamente simples podem-se obter excelentes resultados estéticos com um remodelamento glandular pós-quadrantectomia [39, 40]. Este estudo mostrou que 35,2% das cirurgias oncoplásticas realizadas beneficiaram-se destes truques cirúrgicos para melhoria estética.

Com este estudo buscaram-se associar os conceitos de resposta à QN e oncoplástica visando a tentativa de um tratamento cirúrgico seguro para pacientes com CMLA. Não existem estudos que abordem este tema; certamente nenhum prospectivo e controlado, assim como sugeriu Mathew et al [41], mas com certeza estas técnicas podem ser usadas para ressecções de tumores de grande volume. Regaño et al descrevem um estudo com 23 pacientes em que após QN foram submetidas a técnicas oncoplásticas sendo usado retalho autólogo do grande dorsal em 20 pacientes e técnicas de mamoplastia redutora em outros três casos [42].

É importante ressaltar que estes conceitos são interessantes desde que sejam possíveis margens livres [43, 44] e que haja uma relação favorável entre o tamanho tumoral e o volume mamário [45]. Outros autores sugerem, ainda que é fundamental que o tratamento conservador possa ser sugerido apenas para casos com completa resolução de edema cutâneo, ausência de doença multifocal ou multicêntrica e se o tumor residual permanecer menor de 04 cm [46] ou 05 cm [35], porém faltam trabalhos que permitem avaliar realmente este tipo de estudo.

Comparando-se as respostas patológicas obtidas com as indicações oncoplásticas, nota-se que a grande maioria foi realizada quando da diminuição concêntrica do tumor em 52,9%, em 17,6% quando ocorreu microfragmentação tumoral, em 5,9% quando resposta completa, mostrando ausência tumoral. Este caso de resposta patológica completa apresentou resposta clínica e radiológica parcial. A resposta do CMLA à QN provavelmente ocorre por um processo de segmentação tumoral e geralmente está associado com o aumento da incidência de

tumores multifocais e presença de carcinomas intraductais. Contudo, estes tumores satélites aparecem sempre no leito tumoral primário [46].

Frequentemente, há uma tendência de que com a diminuição do tamanho do tumor através da quimioterapia, um menor volume mamário seja ressecado, porém faltam estudos controlados que avaliem realmente a resposta patológica com toda a exérese da área tumoral prévia ao tratamento quimioterápico, fato que somente foi possível com a demarcação cirúrgica prévia da projeção tumoral na pele com tinta nankim, assim como sugerido por Barros et al [47], além da segurança da indicação cirúrgica através dos métodos de imagem. Outros autores sugerem a injeção de carvão peritumoral, a fim de demarcar a topografia a ser ressecada após a QN [48], outros preferem a delimitação tumoral com uso de fios metálicos posicionados nas extremidades tumorais [42], ou ainda uso de cliques metálicos [49], permitindo a avaliação patológica com a comprovação da área ressecada. Neste estudo, após a cirurgia concretizada, as medidas tumorais obtidas foram comparadas com o AP, valendo ressaltar, que a tatuagem cutânea permitiu-nos a delimitação da área tumoral, a qual foi totalmente removida, independente da resposta clínico-radiológica. Este detalhe demonstra um controle de qualidade na aferição das medidas e na avaliação do tipo de resposta patológica.

Tendo em vista que os CMLA exigem uma remoção de áreas extensas para que haja segurança oncológica, o domínio de técnicas oncoplásticas é importante para otimizar os bons resultados. Recentemente, o grupo de Barretos, mostrou que a experiência do cirurgião é fundamental na indicação de cirurgias oncoplásticas [50]. Acredita-se que a experiência dos cirurgiões neste estudo foi essencial para a indicação de 34% de cirurgias oncoplásticas. À medida que a segurança com as possíveis técnicas aumenta, nota-se uma maior liberdade na indicação terapêutica. Infelizmente, estes são critérios subjetivos que não podem ser expressos em números, mas permanece o registro desta observação.

Kaur et al [51] demonstram que para tumores até T2 que as oncoplásticas permitiram a remoção de maior volume mamário (200 cm³). As lesões foram ressecadas com margens mais amplas e ainda permitiu a detecção de 5% de tumores ocultos contralaterais através da simetrização.

Avaliando-se publicações com a concordância de métodos de imagem e a anatomipatológica, a ressonância mostrou-se o melhor método de imagem, porém a correlação é em torno de 0.70, muito aquém da realidade determinada pela

anatomopatológica [52-54]. Outro dado importante consiste na ausência de critérios universais de avaliação anatomopatológica, fato que limita em muito a comparação entre as publicações. A resposta é diversa e depende da metodologia utilizada e a associação com os exames de imagem não permite segurança na totalidade dos casos. Com as técnicas oncoplásticas há a certeza de englobar toda a área tumoral dentro da incisão cirúrgica. Desta forma, toda a área previamente demarcada correspondente à área de tumor pré-QN deve ser removida. Portanto, independentemente da resposta tumoral, a projeção tumoral é ressecada mesmo que tenha ocorrido resposta clínica e radiológica completa. Esta conduta assegura a remoção de todo o parênquima e com ele eventualmente, lesões resultantes, por exemplo, de microfragmentação.

Este estudo não buscou relação prognóstica entre seus achados, mas ficou evidente que a diversidade de respostas patológicas encontradas, sugerem a exérese de toda a área tumoral pré-QN e que a cirurgia oncoplástica é uma ferramenta interessante para abordagem cirúrgica destes tumores, permitindo um tratamento oncológico seguro. Também não incluiu pacientes com suspeita de carcinomas inflamatórios e se preocupou em muito com o planejamento pré-operatório, considerado fundamental para indicação da melhor opção cirúrgica, principalmente tratando-se de tumores extensos.

Dito isto, pode-se sugerir que a intenção deste trabalho é mostrar que é possível com técnicas de cirurgia plástica remover toda a área demarcada com resultado estético satisfatório a assim evitar a QN. E por quê não realizar a remoção tumoral primariamente? É simples: apesar de todas as controvérsias entre neoadjuvância e adjuvância; pois a terapia primária, sabidamente, permite uma avaliação da resposta *in vivo*, combate a doença micrometastática e diminui boa parte dos tumores permitindo não só sua remoção, mas com margens mais seguras[55], permitindo-se, desta forma, um maior controle das taxas de recidiva locoregional. Não se contrariam diversos trabalhos realizados, visto que a cirurgia conservadora na quimioterapia neoadjuvante, caminha para uma definição. Desta forma, ao se considerar cirurgias conservadoras, principalmente no CMLA, deve-se avaliar os casos separadamente, utilizando-se da associação clínica e dos métodos de imagem, sendo fundamental a RNM e utilizando-se de técnicas de oncoplastia visando à ressecção de toda a área prévia à quimioterapia. Independente de não alterar a sobrevida global(SG) ou a sobrevida livre de doença (SLD) [41, 56], esta

abordagem terapêutica quando bem realizada pode propiciar grandes ganhos psicológicos para as pacientes [28, 31, 57-60].

Até pouco tempo, dizia-se que embora o TCM pudesse ser realizado para tumores maiores que 4cm, os resultados estéticos eram mais aceitáveis para tumores menores [61]. Contudo, agora, pode-se dizer que as abordagens permitem não só cirurgias oncoplásticas, associadas a remodelamentos glandulares, mas a reconstrução mamária imediata com próteses após a sedimentação dos conceitos das mastectomias poupadoras de pele (MPP) [62] ou mastectomias oncoplásticas.

As mastectomias poupadoras de pele foram inicialmente descritas por Toth e Lappert [63] e, desde então, têm ganhado espaço entre as indicações cirúrgicas no tratamento do câncer de mama. Durante sua evolução muitos estudos mostraram sua segurança oncológica, principalmente para os casos de diagnóstico precoce [64, 65]. De maneira geral a técnica tem sido usada com relativa frequência devendo ser ou não associada à radioterapia adjuvante dependendo dos fatores preditivos associados com o tamanho tumoral e grau de comprometimento axilar [62].

Muitas vezes a MPP são associadas com mastectomias subcutâneas ou pexias contralaterais em busca de uma simetrização e, talvez, por isso também têm sido denominadas mastectomias oncoplásticas. Sempre são ligadas à reconstrução com materiais autólogos ou aloplásticos visando um aspecto estético associado e apesar de faltarem evidências consistentes, a opinião de especialistas sugere que a MPP seja um padrão ouro quando indicada a remoção da mama [66].

Sobre a segurança das MPP vale ressaltar que a espessura dos retalhos é variada e de difícil padronização, pois depende da técnica empregada e do tipo individual de cada paciente. Para que haja um êxito na MPP é fundamental a preservação de retalhos de pele viáveis e do sulco mamário [63]. Caso a remoção do tecido glandular não seja feita de forma meticulosa, o excesso de tecido remanescente pode implicar em um aumento das taxas de recorrência. Torresan et al mostraram que há uma alta prevalência de tecido glandular associado à doença residual nos retalhos de pele preservados com espessura superior a 0,5cm [67]. Contudo uma série de trabalhos mostra que recorrências locais e distantes apresentam taxas similares na comparação entre as MPP e as mastectomias convencionais [64, 68-70].

Em tumores localmente avançados, a distância do tumor à pele, frequentemente, implica na ressecção cutânea da área tumoral próxima à pele,

independente da infiltração, caso se considere adequada a margem de 01cm, fato que ocorreu em algumas destas pacientes. Para as pacientes que não apresentavam relação mama/tumor favorável e tumores distantes pelo menos 01cm da pele, optou-se por MPP e reconstrução imediata com prótese. A pele sobre o tumor era totalmente excisada para garantia de segurança oncológica. Devido às facilidades do serviço na obtenção de próteses, as reconstruções com tecido aloplástico foram usadas em todas as MPP realizadas. Tratou-se de indicar esta modalidade oncoplástica para mulheres com mamas consideradas subjetivamente de pequeno, médio ou grande volume, porém para o terceiro caso é importante a ressecção de pele em excesso e simetrização contralateral, buscando a diminuição de complicações associadas à má vascularização dos retalhos cutâneos. Desaconselha-se o uso desta técnica para casos de mamas muito volumosas (gigantomastias). Nestes casos, a associação de técnicas reconstrutoras com retalhos autólogos estaria mais indicada, não sendo alvo deste trabalho.

De maneira geral as MPP não recebem radioterapia adjuvante, contudo neste estudo tratando-se de CMLA com tumores com dimensões médias de 6,98cm no pré-QN e 3,61 pós-QN, o tratamento complementar foi obrigatório. Todas as pacientes foram exaustivamente esclarecidas sobre o risco de complicações e possível resultado estético não desejável com a associação da radioterapia [71]. As MPP propuseram opções extras de incisões [72] o que permitiu uma remoção da glândula mamária e toda pele sobre o tumor.

Mastectomias clássicas foram realizadas em 66% das pacientes, tendo sido feita uma (2%) mastectomia radical tipo Halsted. As quadrantectomias totalizaram 18% e as MPP 16%, sendo portanto possível a realização de TCM em 34% das pacientes. Todos os casos abordados de forma conservadora apresentaram margens negativas. O intervalo de acompanhamento das pacientes foi de 7,2 a 21 meses (mediana 13,5) e observou-se 6,5% de recidiva local, todos eles pertencentes ao grupo das pacientes submetidas à mastectomia. Levando-se em consideração que anteriormente todas estas pacientes teriam suas mamas mutiladas, devido a tumores inoperáveis, admite-se um avanço das técnicas cirúrgicas em prol de um melhor suporte psicológico.

Conclui-se que a associação da QN com técnicas de cirurgias oncoplásticas para o tratamento selecionado do CMLA mostra-se factível, pois permite a remoção de toda a área supostamente comprometida. Desta forma, assegura-se um

tratamento seguro e esteticamente favorável. Sem dúvida um maior tempo de seguimento será fundamental para assegurar sua eficácia oncológica e estética no CMLA submetido à quimioterapia neoadjuvante.

REFERÊNCIAS

1. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18 Suppl):118S-124S.
2. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*. 1894 Nov;20(5):497-555.
3. 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 Mar;37(3):1422-1431.
4. Kennedy BJ, Kelley RM, White G, Nathanson IT. Surgery as an adjunct to hormone therapy of breast cancer. *Cancer*. 1957 Sep-Oct;10(5):1055-1075.
5. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg*. 1968 Sep;168(3):337-356.
6. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1978;1(1):53-59.
7. Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol*. 2010 Mar 15;101(4):283-291.
8. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margoless RG, Cruz AB, Jr., Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2672-2685.
9. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margoless RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total

- mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233-1241.
10. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1227-1232.
 11. Audretsch W, Rezai M, Kolotas C, al e. Onco-plastic surgery: "Target" volume reduction (BCT-mastopexy), lumpectomy, reconstruction (BCT-reconstruction), and flap-supported operability in breast cancer. *Second European Congress on Senology, Breast Diseases 1994* 1994:139-157.
 12. Gabka CJ, Bohmert H. Future prospects for reconstructive surgery in breast cancer. *Semin Surg Oncol*. 1996 Jan-Feb;12(1):67-75.
 13. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg*. 2003 Jan;237(1):26-34.
 14. Matthes AG, Rietjens M, Brenelli F, Vieira M. Cirurgia oncoplástica: uma refinada alternativa para o tratamento contra o câncer de mama. *Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia*. 2006;2:40-48.
 15. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1994 May 4;86(9):705-712.
 16. Grabsch B, Clarke DM, Love A, McKenzie DP, Snyder RD, Bloch S, Smith G, Kissane DW. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. *Palliat Support Care*. 2006 Mar;4(1):47-56.
 17. Woods SE, Luking R, Atkins B, Engel A. Association of race and breast cancer stage. *J Natl Med Assoc*. 2006 May;98(5):683-686.
 18. Lantz PM, Mujahid M, Schwartz K, Janz NK, Fagerlin A, Salem B, Liu L, Deapen D, Katz SJ. The influence of race, ethnicity, and individual socioeconomic factors on breast cancer stage at diagnosis. *Am J Public Health*. 2006 Dec;96(12):2173-2178.
 19. Lourenço T, Vieira R, Mauad E, Silva T, Costa A, Perez S. Barreiras relacionadas a adesão ao exame de mamografia e rastreamento mamográfico da DRS-V do estado de São Paulo. *Rev Bras Mastol*. 2009;19(1):02-09.

20. Sobin LH WC. UICC: TNM classification of malignant tumors. 2002.
21. Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Britton PD. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *Br J Cancer*. 2009 Nov 3;101(9):1522-1528.
22. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001(30):96-102.
23. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, Hug V, Holmes FA, Romsdahl MM, Fraschini G, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer*. 1988 Dec 15;62(12):2507-2516.
24. Hortobagyi GN, Buzdar AU. Management of locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 1988 Oct;11(5):597-601.
25. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer*. 1992 Jun 1;69(11):2849-2852.
26. Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, Mansfield CM, Cantor RI, Biermann WA, Fellin FM, McFarlane J. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer*. 1994 Jan 15;73(2):362-369.
27. Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhuydy JM. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Ann Oncol*. 1991 May;2(5):347-354.
28. Scholl SM, Asselain B, Palangie T, Dorval T, Jouve M, Garcia Giralt E, Vilcoq J, Durand JC, Pouillart P. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer*. 1991;27(12):1668-1671.
29. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, Casey S, Nash AG, Sacks N, Cosgrove D, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995 Mar;13(3):547-552.
30. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, Grant MD, Hampe DW, Savino DA, Harms SE. Evaluation of neoadjuvant

- chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer*. 1996 Jul 1;78(1):91-100.
31. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001 Nov 15;19(22):4224-4237.
 32. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, Zambetti M, Sabadell D, Raab G, Llombart Cussac A, Bozhok A, Martinez-Agullo A, Greco M, Byakhov M, Lopez Lopez JJ, Mansutti M, Valagussa P, Bonadonna G. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res*. 2005 Dec 15;11(24 Pt 1):8715-8721.
 33. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, Assad L, Poniecka A, Hennessy B, Green M, Buzdar AU, Singletary SE, Hortobagyi GN, Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4414-4422.
 34. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Sahin AA, Perkins GH, Babiera G, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2005 Feb 15;103(4):689-695.
 35. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Sahin AA, Perkins GH, Schechter NR, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15;22(12):2303-2312.
 36. Gentilini O, Intra M, Gandini S, Peruzzotti G, Winnikow E, Luini A, Veronesi P, Galimberti V, Goldhirsch A, Veronesi U. Ipsilateral breast tumor reappearance in patients treated with conservative surgery after primary chemotherapy. The role of surgical margins on outcome. *J Surg Oncol*. 2006 Oct 1;94(5):375-379.

37. Hery M, Namer M, Moro M, Boublil JL, LaLanne CM. Conservative treatment (chemotherapy/radiotherapy) of locally advanced breast cancer. *Cancer*. 1986 May 1;57(9):1744-1749.
38. Gabka CJ, Maiwald G, Baumeister RG. [Expanding the indications spectrum for breast saving therapy of breast carcinoma by oncoplastic operations]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1997;114:1224-1227.
39. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol*. 2005 Mar;6(3):145-157.
40. Petit JY, De Lorenzi F, Rietjens M, Intra M, Martella S, Garusi C, Rey PC, Matthes AG. Technical tricks to improve the cosmetic results of breast-conserving treatment. *Breast*. 2007 Feb;16(1):13-16.
41. Mathew J, Asgeirsson KS, Cheung KL, Chan S, Dahda A, Robertson JF. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Feb;35(2):113-122.
42. Regano S, Hernanz F, Ortega E, Redondo-Figuero C, Gomez-Fleitas M. Oncoplastic techniques extend breast-conserving surgery to patients with neoadjuvant chemotherapy response unfit for conventional techniques. *World J Surg*. 2009 Oct;33(10):2082-2086.
43. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, Eberlein T, Love SM, Gelman R, Harris JR, Connolly JL. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer*. 1996 Nov 1;78(9):1921-1928.
44. Rouzier R, Pusztai L, Garbay JR, Delaloge S, Hunt KK, Hortobagyi GN, Berry D, Kuerer HM. Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer*. 2006 Oct 1;107(7):1459-1466.
45. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1150-1160.
46. El-Didi MH, Moneer MM, Khaled HM, Makarem S. Pathological assessment of the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy

- and its implications for surgical management. *Surg Today*. 2000;30(3):249-254.
47. Barros M, Barros A. Cirurgia conservadora após quimioterapia neoadjuvante. In *Câncer de mama Tratamento multidisciplinar* Barros ACSD, Busaid AC Ed Dendrix,. 2007:122-131.
 48. Mathieu MC, Bonhomme-Faivre L, Rouzier R, Seiller M, Barreau-Pouhaer L, Travagli JP. Tattooing breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007 Aug;14(8):2233-2238.
 49. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN, Ames FC, Babiera GV, Feig BW, Hunt KK, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Ross MI, Singletary SE. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 2006 Feb;243(2):257-264.
 50. Matthes AG, Vieira R, Michelli R, Ribeiro G, Bailao JA, Mendonça M, Haikel R. Treinamento do cirurgião como fator de risco da realização de cirurgia oncoplástica. *Rev Bras Mastol*. 2009;19(1):86-87.
 51. Kaur N, Petit JY, Rietjens M, Maffini F, Luini A, Gatti G, Rey PC, Urban C, De Lorenzi F. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005 Jul;12(7):539-545.
 52. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, Samulski TV, Dewhirst MW. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Nov;181(5):1275-1282.
 53. Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, Marra V, Ponzzone R, Cirillo S, Gatti M, Biglia N, Sarotto I, Sismondi P, Regge D, Aglietta M. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat*. 2004 Jan;83(1):67-76.
 54. Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, Vinnicombe S, Gallagher CJ. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*. 2008 Jan 29;98(2):289-293.
 55. Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, Kuerer HM, Buchholz T, Ames FC, Ross MI, Hunt KK. A prospective trial of preoperative chemotherapy in

- resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol*. 2002 Apr;9(3):228-234.
56. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Feb 2;97(3):188-194.
 57. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1940-1949.
 58. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB, Jr., Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV. 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 Jul;15(7):2483-2493.
 59. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, Dilhuydy JM, Bonichon F. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol*. 1999 Jan;10(1):47-52.
 60. Sadetzki S, Oberman B, Zippel D, Kaufman B, Rizel S, Novikov I, Papa MZ. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2005 Jun;12(6):480-487.
 61. Singletary SE. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage II and III breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2001;182:341-346.
 62. Cunnick GH, Mokbel K. Oncological considerations of skin-sparing mastectomy. *Int Semin Surg Oncol*. 2006;3:14.
 63. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg*. 1991 Jun;87(6):1048-1053.

64. Ho CM, Mak CK, Lau Y, Cheung WY, Chan MC, Hung WK. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2003 Mar;10(2):102-107.
65. Singletary SE, Robb GL. Oncologic safety of skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2003 Mar;10(2):95-97.
66. Audretsch W, Andree C. Is mastectomy still justified--and if, in which patients? *Onkologie*. 2006 Jun;29(6):243-245.
67. Torresan RZ, dos Santos CC, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 2005 Dec;12(12):1037-1044.
68. Carlson GW, Bostwick J, 3rd, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, Wood WC. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg*. 1997 May;225(5):570-575; discussion 575-578.
69. Simmons RM, Fish SK, Gayle L, La Trenta GS, Swistel A, Christos P, Osborne MP. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 1999 Oct-Nov;6(7):676-681.
70. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, Bostwick J, Murray DR, Staley CA, Wood WC. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? *Ann Surg Oncol*. 2003 Mar;10(2):108-112.
71. Mokbel R, Mokbel K. Skin-sparing mastectomy and radiotherapy: an update. *Int Semin Surg Oncol*. 2006;3:35.
72. Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am*. 2003 Aug;83(4):885-899.

4.CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

- Nesta casuística, a Mamografia não se mostrou efetiva na avaliação do tumor tanto no pré como no pós-quimioterapia
- A RNM mostrou-se associada a melhor correlação com o exame clínico no pré-operatório e com o anatomopatológico no pós-operatório
- A resposta anatomopatológica apresentou-se diversificada após quimioterapia neoadjuvante, sugerindo que toda a área demarcada antes do tratamento, deva ser ressecada de rotina.
- A Oncoplastia é uma ferramenta útil, pois permite uma elevação nas taxas de “cirurgias conservadoras”.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, D. C., JONES, R. C., JONES, S. E., CHEEK, J. H., PETERS, G. N., KNOX, S. M., GRANT, M. D., HAMPE, D. W., SAVINO, D. A. e HARMS, S. E. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. **Cancer**, v.78, n.1, Jul 1, p.91-100. 1996.
- ANDERSON, B. O., MASETTI, R. e SILVERSTEIN, M. J. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. **Lancet Oncol**, v.6, n.3, Mar, p.145-57. 2005.
- APPLE, S. K. e SUTHAR, F. How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? **Breast**, v.15, n.3, Jun, p.370-6. 2006.
- AUDRETSCH, W. e ANDREE, C. Is mastectomy still justified--and if, in which patients? **Onkologie**, v.29, n.6, Jun, p.243-5. 2006.
- AUDRETSCH, W., REZAI, M., KOLOTAS, C. e AL, E. Onco-plastic surgery: "Target" volume reduction (BCT-mastopexy), lumpectomy, reconstruction (BCT-reconstruction), and flap-supported operability in breast cancer. **Second European Congress on Senology, Breast Diseases**. , 1994, p.139-157. 1994.
- AUDRETSCH W, R. M., KOLOTAS C, ET AL. Onco-plastic surgery: "Target" volume reduction (BCT-mastopexy), lumpectomy, reconstruction (BCT-reconstruction), and flap-supported operability in breast cancer. **Second European Congress on Senology, Breast Diseases**. , 1994, p.139-157. 1994.
- BAKER, L. H. Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report. **CA Cancer J Clin**, v.32, n.4, Jul-Aug, p.194-225. 1982.
- BALU-MAESTRO, C., CHAPPELLIER, C., BLEUSE, A., CHANALET, I., CHAUVEL, C. e LARGILLIER, R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. **Breast Cancer Res Treat**, v.72, n.2, Mar, p.145-52. 2002.
- BARRETT, T., BOWDEN, D. J., GREENBERG, D. C., BROWN, C. H., WISHART, G. C. e BRITTON, P. D. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. **Br J Cancer**, v.101, n.9, Nov 3, p.1522-8. 2009.

- BARROS, M., BARROS, A. Cirurgia conservadora após quimioterapia neoadjuvante. **In Câncer de mama. Tratamento multidisciplinar. Barros ACSd, Busaid AC. Ed Dendrix,, p.122-31. 2007.**
- BEAR, H. D., ANDERSON, S., SMITH, R. E., GEYER, C. E., JR., MAMOUNAS, E. P., FISHER, B., BROWN, A. M., ROBIDOUX, A., MARGOLESE, R., KAHLENBERG, M. S., PAIK, S., SORAN, A., WICKERHAM, D. L. e WOLMARK, N. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. **J Clin Oncol**, v.24, n.13, May 1, p.2019-27. 2006.
- BHATTACHARYYA, M., RYAN, D., CARPENTER, R., VINNICOMBE, S. e GALLAGHER, C. J. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. **Br J Cancer**, v.98, n.2, Jan 29, p.289-93. 2008.
- BLUEMKE, D. A., GATSONIS, C. A., CHEN, M. H., DEANGELIS, G. A., DEBRUHL, N., HARMS, S., HEYWANG-KOBRUNNER, S. H., HYLTON, N., KUHL, C. K., LEHMAN, C., PISANO, E. D., CAUSER, P., SCHNITT, S. J., SMAZAL, S. F., STELLING, C. B., WEATHERALL, P. T. e SCHNALL, M. D. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. **JAMA**, v.292, n.22, Dec 8, p.2735-42. 2004.
- BOETES, C., MUS, R. D., HOLLAND, R., BARENTSZ, J. O., STRIJK, S. P., WOBBES, T., HENDRIKS, J. H. e RUYS, S. H. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. **Radiology**, v.197, n.3, Dec, p.743-7. 1995.
- BOETES, C., VELTMAN, J., VAN DIE, L., BULT, P., WOBBES, T. e BARENTSZ, J. O. The role of MRI in invasive lobular carcinoma. **Breast Cancer Res Treat**, v.86, n.1, Jul, p.31-7. 2004.
- BONADONNA, G. e VALAGUSSA, P. Primary chemotherapy in operable breast cancer. **Semin Oncol**, v.23, n.4, Aug, p.464-74. 1996.
- BONADONNA, G., VALAGUSSA, P., BRAMBILLA, C., FERRARI, L., MOLITERNI, A., TEREZIANI, M. e ZAMBETTI, M. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. **J Clin Oncol**, v.16, n.1, Jan, p.93-100. 1998.
- BUCHHOLZ, T. A., HUNT, K. K., WHITMAN, G. J., SAHIN, A. A. e HORTOBAGYI, G. N. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. **Cancer**, v.98, n.6, Sep 15, p.1150-60. 2003.
- BUZDAR, A. U., SINGLETARY, S. E., THERIAULT, R. L., BOOSER, D. J., VALERO, V., IBRAHIM, N., SMITH, T. L., ASMAR, L., FRYE, D., MANUEL, N., KAU, S. W., MCNEESE, M., STROM, E., HUNT, K., AMES, F. e HORTOBAGYI, G. N. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with

fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. **J Clin Oncol**, v.17, n.11, Nov, p.3412-7. 1999.

CARLSON, G. W. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: a manifestation of tumor biology or surgical conservatism? **Ann Surg Oncol**, v.5, n.7, Oct-Nov, p.571-2. 1998.

CARLSON, G. W., BOSTWICK, J., 3RD, STYBLO, T. M., MOORE, B., BRIED, J. T., MURRAY, D. R. e WOOD, W. C. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. **Ann Surg**, v.225, n.5, May, p.570-5; discussion 575-8. 1997.

CARLSON, G. W., STYBLO, T. M., LYLES, R. H., BOSTWICK, J., MURRAY, D. R., STALEY, C. A. e WOOD, W. C. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? **Ann Surg Oncol**, v.10, n.2, Mar, p.108-12. 2003.

CHAGPAR, A. B., MIDDLETON, L. P., SAHIN, A. A., DEMPSEY, P., BUZDAR, A. U., MIRZA, A. N., AMES, F. C., BABIERA, G. V., FEIG, B. W., HUNT, K. K., KUERER, H. M., MERIC-BERNSTAM, F., ROSS, M. I. e SINGLETARY, S. E. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. **Ann Surg**, v.243, n.2, Feb, p.257-64. 2006.

CHEN, A. M., MERIC-BERNSTAM, F., HUNT, K. K., THAMES, H. D., OSWALD, M. J., OUTLAW, E. D., STROM, E. A., MCNEESE, M. D., KUERER, H. M., ROSS, M. I., SINGLETARY, S. E., AMES, F. C., FEIG, B. W., SAHIN, A. A., PERKINS, G. H., SCHECHTER, N. R., HORTOBAGYI, G. N. e BUCHHOLZ, T. A. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. **J Clin Oncol**, v.22, n.12, Jun 15, p.2303-12. 2004.

CHEN, A. M., MERIC-BERNSTAM, F., HUNT, K. K., THAMES, H. D., OUTLAW, E. D., STROM, E. A., MCNEESE, M. D., KUERER, H. M., ROSS, M. I., SINGLETARY, S. E., AMES, F. C., FEIG, B. W., SAHIN, A. A., PERKINS, G. H., BABIERA, G., HORTOBAGYI, G. N. e BUCHHOLZ, T. A. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. **Cancer**, v.103, n.4, Feb 15, p.689-95. 2005.

CHEUNG, Y. C., CHEN, S. C., SU, M. Y., SEE, L. C., HSUEH, S., CHANG, H. K., LIN, Y. C. e TSAI, C. S. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. **Breast Cancer Res Treat**, v.78, n.1, Mar, p.51-8. 2003.

CLOUGH, K. B., KROLL, S. S., AUDRETSCH, W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. **Plast Reconstr Surg**, v.104, n.2, Aug, p.409-20. 1999.

- CLOUGH, K. B., LEWIS, J. S., COUTURAUD, B., FITOUSSI, A., NOS, C. e FALCOU, M. C. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. **Ann Surg**, v.237, n.1, Jan, p.26-34. 2003.
- COCCONI, G., DI BLASIO, B., BISAGNI, G., ALBERTI, G., BOTTI, E. e ANGHINONI, E. Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective, randomized study. **Am J Clin Oncol**, v.13, n.3, Jun, p.226-32. 1990.
- COLLEONI, M., VIALE, G., ZAHRIEH, D., PRUNERI, G., GENTILINI, O., VERONESI, P., GELBER, R. D., CURIGLIANO, G., TORRISI, R., LUINI, A., INTRA, M., GALIMBERTI, V., RENNE, G., NOLE, F., PERUZZOTTI, G. e GOLDBIRSCH, A. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. **Clin Cancer Res**, v.10, n.19, Oct 1, p.6622-8. 2004.
- CUNNICK, G. H. e MOKBEL, K. Oncological considerations of skin-sparing mastectomy. **Int Semin Surg Oncol**, v.3, p.14. 2006.
- DE LENA, M., ZUCALI, R., VIGANOTTI, G., VALAGUSSA, P. e BONADONNA, G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. **Cancer Chemother Pharmacol**, v.1, n.1, p.53-9. 1978.
- DREW, P. J., KERIN, M. J., MAHAPATRA, T., MALONE, C., MONSON, J. R., TURNBULL, L. W. e FOX, J. N. Evaluation of response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer with dynamic contrast-enhanced MRI of the breast. **Eur J Surg Oncol**, v.27, n.7, Nov, p.617-20. 2001.
- DUFFAUD, F. e THERASSE, P. [New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors]. **Bull Cancer**, v.87, n.12, Dec, p.881-6. 2000.
- EL-DIDI, M. H., MONEER, M. M., KHALED, H. M. e MAKAREM, S. Pathological assessment of the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy and its implications for surgical management. **Surg Today**, v.30, n.3, p.249-54. 2000.
- ELLEDGE, R. M., CLARK, G. M., CHAMNESS, G. C. e OSBORNE, C. K. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. **J Natl Cancer Inst**, v.86, n.9, May 4, p.705-12. 1994.
- ELTAHIR, A., HEYS, S. D., HUTCHEON, A. W., SARKAR, T. K., SMITH, I., WALKER, L. G., AH-SEE, A. K. e EREMIN, O. Treatment of large and locally advanced breast cancers using neoadjuvant chemotherapy. **Am J Surg**, v.175, n.2, Feb, p.127-32. 1998.
- EVANS, T. R., YELLOWLEES, A., FOSTER, E., EARL, H., CAMERON, D. A., HUTCHEON, A. W., COLEMAN, R. E., PERREN, T., GALLAGHER, C. J.,

- QUIGLEY, M., CROWN, J., JONES, A. L., HIGHLEY, M., LEONARD, R. C. e MANSI, J. L. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. **J Clin Oncol**, v.23, n.13, May 1, p.2988-95. 2005.
- FANEYTE, I. F., SCHRAMA, J. G., PETERSE, J. L., REMIJNSE, P. L., RODENHUIS, S. e VAN DE VIJVER, M. J. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. **Br J Cancer**, v.88, n.3, Feb 10, p.406-12. 2003.
- FELLAH, L., BERLIERE, M., GALANT, C., AKLE, N. e LECONTE, I. [Contribution of MRI for monitoring response to neoadjuvant chemotherapy in the management of breast cancer]. **JBR-BTR**, v.92, n.4, Jul-Aug, p.224-6. 2009.
- FERNANDEZ-SANCHEZ, M., GAMBOA-DOMINGUEZ, A., URIBE, N., GARCIA-ULLOA, A. C., FLORES-ESTRADA, D., CANDELARIA, M. e ARRIETA, O. Clinical and pathological predictors of the response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy in locally advanced breast cancer. **Med Oncol**, v.23, n.2, p.171-83. 2006.
- FIORENTINO, C., BERRUTI, A., BOTTINI, A., BODINI, M., BRIZZI, M. P., BRUNELLI, A., MARINI, U., ALLEVI, G., AGUGGINI, S., TIRA, A., ALQUATI, P., OLIVETTI, L. e DOGLIOTTI, L. Accuracy of mammography and echography versus clinical palpation in the assessment of response to primary chemotherapy in breast cancer patients with operable disease. **Breast Cancer Res Treat**, v.69, n.2, Sep, p.143-51. 2001.
- FISHER, B., ANDERSON, S., BRYANT, J., MARGOLESE, R. G., DEUTSCH, M., FISHER, E. R., JEONG, J. H. e WOLMARK, N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **N Engl J Med**, v.347, n.16, Oct 17, p.1233-41. 2002.
- FISHER, B., BAUER, M., MARGOLESE, R., POISSON, R., PILCH, Y., REDMOND, C., FISHER, E., WOLMARK, N., DEUTSCH, M., MONTAGUE, E. e ET AL. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. **N Engl J Med**, v.312, n.11, Mar 14, p.665-73. 1985.
- FISHER, B., BROWN, A., MAMOUNAS, E., WIEAND, S., ROBIDOUX, A., MARGOLESE, R. G., CRUZ, A. B., JR., FISHER, E. R., WICKERHAM, D. L., WOLMARK, N., DECILLIS, A., HOEHN, J. L., LEES, A. W. e DIMITROV, N. V. 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**, v.15, n.7, Jul, p.2483-93. 1997.
- FISHER, B., BRYANT, J., WOLMARK, N., MAMOUNAS, E., BROWN, A., FISHER, E. R., WICKERHAM, D. L., BEGOVIC, M., DECILLIS, A., ROBIDOUX, A., MARGOLESE, R. G., CRUZ, A. B., JR., HOEHN, J. L., LEES, A. W.,

- DIMITROV, N. V. e BEAR, H. D. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. **J Clin Oncol**, v.16, n.8, Aug, p.2672-85. 1998.
- FISHER, B., RAVDIN, R. G., AUSMAN, R. K., SLACK, N. H., MOORE, G. E. e NOER, R. J. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. **Ann Surg**, v.168, n.3, Sep, p.337-56. 1968.
- FLICKINGER, F. W., ALLISON, J. D., SHERRY, R. M. e WRIGHT, J. C. Differentiation of benign from malignant breast masses by time-intensity evaluation of contrast enhanced MRI. **Magn Reson Imaging**, v.11, n.5, p.617-20. 1993.
- FORNAGE, B. D., TOUBAS, O. e MOREL, M. Clinical, mammographic, and sonographic determination of preoperative breast cancer size. **Cancer**, v.60, n.4, Aug 15, p.765-71. 1987.
- GABKA, C. J. e BOHMERT, H. Future prospects for reconstructive surgery in breast cancer. **Semin Surg Oncol**, v.12, n.1, Jan-Feb, p.67-75. 1996.
- GABKA, C. J., MAIWALD, G. e BAUMEISTER, R. G. [Expanding the indications spectrum for breast saving therapy of breast carcinoma by oncoplastic operations]. **Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd**, v.114, p.1224-7. 1997.
- GAGE, I., SCHNITT, S. J., NIXON, A. J., SILVER, B., RECHT, A., TROYAN, S. L., EBERLEIN, T., LOVE, S. M., GELMAN, R., HARRIS, J. R. e CONNOLLY, J. L. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. **Cancer**, v.78, n.9, Nov 1, p.1921-8. 1996.
- GAJDOS, C., TARTTER, P. I., ESTABROOK, A., GISTRAK, M. A., JAFFER, S. e BLEIWEISS, I. J. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. **J Surg Oncol**, v.80, n.1, May, p.4-11. 2002.
- GENTILINI, O., INTRA, M., GANDINI, S., PERUZZOTTI, G., WINNIKOW, E., LUINI, A., VERONESI, P., GALIMBERTI, V., GOLDBIRSCH, A. e VERONESI, U. Ipsilateral breast tumor reappearance in patients treated with conservative surgery after primary chemotherapy. The role of surgical margins on outcome. **J Surg Oncol**, v.94, n.5, Oct 1, p.375-9. 2006.
- GIANNI, L., BASELGA, J., EIERMANN, W., GUILLEM PORTA, V., SEMIGLAZOV, V., LLUCH, A., ZAMBETTI, M., SABADELL, D., RAAB, G., LLOMBART CUSSAC, A., BOZHOK, A., MARTINEZ-AGULLO, A., GRECO, M., BYAKHOV, M., LOPEZ LOPEZ, J. J., MANSUTTI, M., VALAGUSSA, P. e BONADONNA, G. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. **Clin Cancer Res**, v.11, n.24 Pt 1, Dec 15, p.8715-21. 2005.

- GIULIANO, A. E., KIRGAN, D. M., GUENTHER, J. M. e MORTON, D. L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. **Ann Surg**, v.220, n.3, Sep, p.391-8; discussion 398-401. 1994.
- GRABSCH, B., CLARKE, D. M., LOVE, A., MCKENZIE, D. P., SNYDER, R. D., BLOCH, S., SMITH, G. e KISSANE, D. W. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. **Palliat Support Care**, v.4, n.1, Mar, p.47-56. 2006.
- GRAM, I. T., FUNKHOUSER, E. e TABAR, L. The Tabar classification of mammographic parenchymal patterns. **Eur J Radiol**, v.24, n.2, Feb, p.131-6. 1997.
- GUARNERI, V., BROGLIO, K., KAU, S. W., CRISTOFANILLI, M., BUZDAR, A. U., VALERO, V., BUCHHOLZ, T., MERIC, F., MIDDLETON, L., HORTOBAGYI, G. N. e GONZALEZ-ANGULO, A. M. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. **J Clin Oncol**, v.24, n.7, Mar 1, p.1037-44. 2006.
- HALSTED, W. S. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. **Ann Surg**, v.20, n.5, Nov, p.497-555. 1894.
- HARMS, S. E. e FLAMIG, D. P. MR imaging of the breast. **J Magn Reson Imaging**, v.3, n.1, Jan-Feb, p.277-83. 1993a.
- HARMS, S. E. e FLAMIG, D. P. MR imaging of the breast: technical approach and clinical experience. **Radiographics**, v.13, n.4, Jul, p.905-12. 1993b.
- HARMS, S. E., FLAMIG, D. P., HESLEY, K. L. e EVANS, W. P. Magnetic resonance imaging of the breast. **Magn Reson Q**, v.8, n.3, Sep, p.139-55. 1992.
- HARMS, S. E., FLAMIG, D. P., HESLEY, K. L., EVANS, W. P., 3RD, CHEEK, J. H., PETERS, G. N., KNOX, S. M., SAVINO, D. A., NETTO, G. J., WELLS, R. B. e ET AL. Fat-suppressed three-dimensional MR imaging of the breast. **Radiographics**, v.13, n.2, Mar, p.247-67. 1993.
- HARMS, S. E., FLAMIG, D. P., HESLEY, K. L., MEICHES, M. D., JENSEN, R. A., EVANS, W. P., SAVINO, D. A. e WELLS, R. V. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. **Radiology**, v.187, n.2, May, p.493-501. 1993.
- HAYWARD, J. L., CARBONE, P. P., HEUSON, J. C., KUMAOKA, S., SEGALOFF, A. e RUBENS, R. D. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. **Cancer**, v.39, n.3, Mar, p.1289-94. 1977.
- HENNESSY, B. T., HORTOBAGYI, G. N., ROUZIER, R., KUERER, H., SNEIGE, N.,

- BUZDAR, A. U., KAU, S. W., FORNAGE, B., SAHIN, A., BROGLIO, K., SINGLETARY, S. E. e VALERO, V. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. **J Clin Oncol**, v.23, n.36, Dec 20, p.9304-11. 2005.
- HERRADA, J., IYER, R. B., ATKINSON, E. N., SNEIGE, N., BUZDAR, A. U. e HORTOBAGYI, G. N. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. **Clin Cancer Res**, v.3, n.9, Sep, p.1565-9. 1997.
- HERY, M., NAMER, M., MORO, M., BOUBLIL, J. L. e LALANNE, C. M. Conservative treatment (chemotherapy/radiotherapy) of locally advanced breast cancer. **Cancer**, v.57, n.9, May 1, p.1744-9. 1986.
- HO, C. M., MAK, C. K., LAU, Y., CHEUNG, W. Y., CHAN, M. C. e HUNG, W. K. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. **Ann Surg Oncol**, v.10, n.2, Mar, p.102-7. 2003.
- HOLLAND, R., VELING, S. H., MRAVUNAC, M. e HENDRIKS, J. H. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. **Cancer**, v.56, n.5, Sep 1, p.979-90. 1985.
- HORTOBAGYI, G. N., AMES, F. C., BUZDAR, A. U., KAU, S. W., MCNEESE, M. D., PAULUS, D., HUG, V., HOLMES, F. A., ROMSDAHL, M. M., FRASCHINI, G. e ET AL. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. **Cancer**, v.62, n.12, Dec 15, p.2507-16. 1988.
- HORTOBAGYI, G. N. e BUZDAR, A. U. Management of locally advanced breast cancer. **Am J Clin Oncol**, v.11, n.5, Oct, p.597-601. 1988.
- INCA - Instituto Nacional de Câncer. Normas e recomendações do Ministério da Saúde controle do câncer de mama. Controle do câncer de mama- documento de consenso. **Rev Bras Cancerol.**, v.50, n.2, p.77-90. 2004.
- JACKSON, V. P. The role of US in breast imaging. **Radiology**, v.177, n.2, Nov, p.305-11. 1990.
- JAMES, K., EISENHAUER, E., CHRISTIAN, M., TEREZIANI, M., VENA, D., MULDAL, A. e THERASSE, P. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. **J Natl Cancer Inst**, v.91, n.6, Mar 17, p.523-8. 1999.
- JEMAL, A., SIEGEL, R., WARD, E., MURRAY, T., XU, J. e THUN, M. J. Cancer statistics, 2007. **CA Cancer J Clin**, v.57, n.1, Jan-Feb, p.43-66. 2007.
- JULIUS, T., KEMP, S. E., KNEESHAW, P. J., CHATURVEDI, A., DREW, P. J. e

- TURNBULL, L. W. MRI and conservative treatment of locally advanced breast cancer. **Eur J Surg Oncol**, v.31, n.10, Dec, p.1129-34. 2005.
- KAPLAN JB, D. D. Posttherapeutic magnetic resonance imaging. p.227-237. 2005.
- KAUFMANN, M., HORTOBAGYI, G. N., GOLDBIRSCH, A., SCHOLL, S., MAKRIS, A., VALAGUSSA, P., BLOHMER, J. U., EIERMANN, W., JACKESZ, R., JONAT, W., LEBEAU, A., LOIBL, S., MILLER, W., SEEGER, S., SEMIGLAZOV, V., SMITH, R., SOUCHON, R., STEARNS, V., UNTCH, M. e VON MINCKWITZ, G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. **J Clin Oncol**, v.24, n.12, Apr 20, p.1940-9. 2006.
- KAUR, N., PETIT, J. Y., RIETJENS, M., MAFFINI, F., LUINI, A., GATTI, G., REY, P. C., URBAN, C. e DE LORENZI, F. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. **Ann Surg Oncol**, v.12, n.7, Jul, p.539-45. 2005.
- KENNEDY, B. J., KELLEY, R. M., WHITE, G. e NATHANSON, I. T. Surgery as an adjunct to hormone therapy of breast cancer. **Cancer**, v.10, n.5, Sep-Oct, p.1055-75. 1957.
- KIM, H. J., IM, Y. H., HAN, B. K., CHOI, N., LEE, J., KIM, J. H., CHOI, Y. L., AHN, J. S., NAM, S. J., PARK, Y. S., CHOE, Y. H., KO, Y. H. e YANG, J. H. Accuracy of MRI for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: relation to response patterns on MRI. **Acta Oncol**, v.46, n.7, p.996-1003. 2007.
- KIMURA, M. e TOMINAGA, T. Outstanding problems with response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) in breast cancer. **Breast Cancer**, v.9, n.2, p.153-9. 2002.
- KUERER, H. M., NEWMAN, L. A., SMITH, T. L., AMES, F. C., HUNT, K. K., DHINGRA, K., THERIAULT, R. L., SINGH, G., BINKLEY, S. M., SNEIGE, N., BUCHHOLZ, T. A., ROSS, M. I., MCNEESE, M. D., BUZDAR, A. U., HORTOBAGYI, G. N. e SINGLETARY, S. E. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. **J Clin Oncol**, v.17, n.2, Feb, p.460-9. 1999.
- KUHL, C. K. Concepts for differential diagnosis in breast MR imaging. **Magn Reson Imaging Clin N Am**, v.14, n.3, Aug, p.305-28, v. 2006.
- KUROSUMI, M. Significance and problems in evaluations of pathological responses to neoadjuvant therapy for breast cancer. **Breast Cancer**, v.13, n.3, p.254-9. 2006.
- LANTZ, P. M., MUJAHID, M., SCHWARTZ, K., JANZ, N. K., FAGERLIN, A., SALEM, B., LIU, L., DEAPEN, D. e KATZ, S. J. The influence of race, ethnicity, and individual socioeconomic factors on breast cancer stage at diagnosis. **Am J**

Public Health, v.96, n.12, Dec, p.2173-8. 2006.

- LEHMAN, C. D., GATSONIS, C., KUHL, C. K., HENDRICK, R. E., PISANO, E. D., HANNA, L., PEACOCK, S., SMAZAL, S. F., MAKI, D. D., JULIAN, T. B., DEPERI, E. R., BLUEMKE, D. A. e SCHNALL, M. D. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. **N Engl J Med**, v.356, n.13, Mar 29, p.1295-303. 2007.
- LIU, S. V., MELSTROM, L., YAO, K., RUSSELL, C. A. e SENER, S. F. Neoadjuvant therapy for breast cancer. **J Surg Oncol**, v.101, n.4, Mar 15, p.283-91. 2010.
- LOURENÇO, T., VIEIRA, R., MAUAD, E., SILVA, T., COSTA, A. e PEREZ, S. Barreiras relacionadas a adesão ao exame de mamografia e rastreamento mamográfico da DRS-V do estado de São Paulo. . **Rev Bras Mastol**, v.19, n.1, p.02-09. 2009.
- MADDEN, J. L. Modified radical mastectomy. **Surg Gynecol Obstet**, v.121, n.6, Dec, p.1221-30. 1965.
- MARTINCICH, L., MONTEMURRO, F., DE ROSA, G., MARRA, V., PONZONE, R., CIRILLO, S., GATTI, M., BIGLIA, N., SAROTTO, I., SISMONDI, P., REGGE, D. e AGLIETTA, M. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **Breast Cancer Res Treat**, v.83, n.1, Jan, p.67-76. 2004.
- MATHEW, J., ASGEIRSSON, K. S., CHEUNG, K. L., CHAN, S., DAHDA, A. e ROBERTSON, J. F. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions. **Eur J Surg Oncol**, v.35, n.2, Feb, p.113-22. 2009.
- MATHIEU, M. C., BONHOMME-FAIVRE, L., ROUZIER, R., SEILLER, M., BARREAU-POUHAER, L. e TRAVAGLI, J. P. Tattooing breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy. **Ann Surg Oncol**, v.14, n.8, Aug, p.2233-8. 2007.
- MATTHES, A.G., RIETJENS, M., BRENELLI, F. e VIEIRA, M. Cirurgia oncoplástica: uma refinada alternativa para o tratamento contra o câncer de mama. **Rev Soc Bras Cancerol**, v.2, p.40-48. 2006.
- MATTHES, A.G., VIEIRA, R., MICHELLI, R., RIBEIRO, G., BILAO, J. A., MENDONÇA, M. e HAIKEL, R. Treinamento do cirurgião como fator de risco da realização de cirurgia oncoplástica. **Rev Bras Mastol**, v.19, n.1, p.86-87. 2009.
- MAURI, D., PAVLIDIS, N. e IOANNIDIS, J. P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. **J Natl Cancer Inst**, v.97, n.3, Feb 2, p.188-94. 2005.
- MAURIAC, L., DURAND, M., AVRIL, A. e DILHUYDY, J. M. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with

operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. **Ann Oncol**, v.2, n.5, May, p.347-54. 1991.

MAURIAC, L., MACGROGAN, G., AVRIL, A., DURAND, M., FLOQUET, A., DEBLED, M., DILHUYDY, J. M. e BONICHON, F. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). **Ann Oncol**, v.10, n.1, Jan, p.47-52. 1999.

MIEOG, J. S., VAN DER HAGE, J. A. e VAN DE VELDE, C. J. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. **Br J Surg**, v.94, n.10, Oct, p.1189-200. 2007.

MITSUYUKI, M.C., VIEIRA, R.A.C., MAUAD, E.C., PÊRA, A., MENDONÇA, M.L.H., RIBEIRO, G.H.P. e HAIKEL, R. Perfil epidemiológico de 8.380 mulheres portadoras de câncer de mama tratadas em uma única instituição ao longo de 23 anos. **Rev Bras Mastol**, v.19, n.S1, p.43. 2009.

MOKBEL, R. e MOKBEL, K. Skin-sparing mastectomy and radiotherapy: an update. **Int Semin Surg Oncol**, v.3, p.35. 2006.

NEWMAN, L. A., BUZDAR, A. U., SINGLETARY, S. E., KUERER, H. M., BUCHHOLZ, T., AMES, F. C., ROSS, M. I. e HUNT, K. K. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. **Ann Surg Oncol**, v.9, n.3, Apr, p.228-34. 2002.

PARKIN, D. M., BRAY, F., FERLAY, J. e PISANI, P. Global cancer statistics, 2002. **CA Cancer J Clin**, v.55, n.2, Mar-Apr, p.74-108. 2005.

PARTRIDGE, S. C., GIBBS, J. E., LU, Y., ESSERMAN, L. J., SUDILOVSKY, D. e HYLTON, N. M. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. **AJR Am J Roentgenol**, v.179, n.5, Nov, p.1193-9. 2002.

PATEY, D. H. e DYSON, W. H. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. **Br J Cancer**, v.2, n.1, Mar, p.7-13. 1948.

PETIT, J. Y., DE LORENZI, F., RIETJENS, M., INTRA, M., MARTELLA, S., GARUSI, C., REY, P. C. e MATTHES, A. G. Technical tricks to improve the cosmetic results of breast-conserving treatment. **Breast**, v.16, n.1, Feb, p.13-6. 2007.

PETIT, J. Y., VERONESI, U., ORECCHIA, R., LUINI, A., REY, P., INTRA, M., DIDIER, F., MARTELLA, S., RIETJENS, M., GARUSI, C., DELORENZI, F., GATTI, G., LEON, M. E. e CASADIO, C. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): A new type of mastectomy for breast cancer treatment. **Breast Cancer Res Treat**, v.96, n.1, Mar, p.47-51. 2006.

POWLES, T. J., HICKISH, T. F., MAKRIS, A., ASHLEY, S. E., O'BRIEN, M. E., TIDY,

- V. A., CASEY, S., NASH, A. G., SACKS, N., COSGROVE, D. e ET AL. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. **J Clin Oncol**, v.13, n.3, Mar, p.547-52. 1995.
- PRASAD, S. R., SAINI, S., SUMNER, J. E., HAHN, P. F., SAHANI, D. e BOLAND, G. W. Radiological measurement of breast cancer metastases to lung and liver: comparison between WHO (bidimensional) and RECIST (unidimensional) guidelines. **J Comput Assist Tomogr**, v.27, n.3, May-Jun, p.380-4. 2003.
- PRATI, R., MINAMI, C. A., GORNBEIN, J. A., DEBRUHL, N., CHUNG, D. e CHANG, H. R. Accuracy of clinical evaluation of locally advanced breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. **Cancer**, v.115, n.6, Mar 15, p.1194-202. 2009.
- REGANO, S., HERNANZ, F., ORTEGA, E., REDONDO-FIGUERO, C. e GOMEZ-FLEITAS, M. Oncoplastic techniques extend breast-conserving surgery to patients with neoadjuvant chemotherapy response unfit for conventional techniques. **World J Surg**, v.33, n.10, Oct, p.2082-6. 2009.
- RIEBER, A., ZEITLER, H., ROSENTHAL, H., GORICH, J., KREIENBERG, R., BRAMBS, H. J. e TOMCZAK, R. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. **Br J Radiol**, v.70, n.833, May, p.452-8. 1997.
- RIETJENS, M., URBAN, C. A., REY, P. C., MAZZAROL, G., MAISONNEUVE, P., GARUSI, C., INTRA, M., YAMAGUCHI, S., KAUR, N., DE LORENZI, F., MATTHES, A. G., ZURRIDA, S. e PETIT, J. Y. Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. **Breast**, v.16, n.4, Aug, p.387-95. 2007.
- ROSEN, E. L., BLACKWELL, K. L., BAKER, J. A., SOO, M. S., BENTLEY, R. C., YU, D., SAMULSKI, T. V. e DEWHIRST, M. W. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. **AJR Am J Roentgenol**, v.181, n.5, Nov, p.1275-82. 2003.
- ROUZIER, R., MATHIEU, M. C., SIDERIS, L., YOUNSI, E., RAJAN, R., GARBAY, J. R., ANDRE, F., MARSIGLIA, H., SPIELMANN, M. e DELALOGUE, S. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. **Cancer**, v.101, n.5, Sep 1, p.918-25. 2004.
- ROUZIER, R., PUSZTAI, L., GARBAY, J. R., DELALOGUE, S., HUNT, K. K., HORTOBAGYI, G. N., BERRY, D. e KUERER, H. M. Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Cancer**, v.107, n.7, Oct 1, p.1459-66. 2006.
- RUBENS, R. D., BARTELINK, H., ENGELSMAN, E., HAYWARD, J. L., ROTMENSZ, N., SYLVESTER, R., VAN DER SCHUEREN, E., PAPADIAMANTIS, J., VASSILAROS, S. D., WILDIERS, J. e ET AL. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An

- EORTC Breast Cancer Co-operative Group Trial (10792). **Eur J Cancer Clin Oncol**, v.25, n.4, Apr, p.667-78. 1989.
- SADETZKI, S., OBERMAN, B., ZIPPLE, D., KAUFMAN, B., RIZEL, S., NOVIKOV, I. e PAPA, M. Z. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. **Ann Surg Oncol**, v.12, n.6, Jun, p.480-7. 2005.
- SCHOLL, S. M., ASSELAIN, B., PALANGIE, T., DORVAL, T., JOUVE, M., GARCIA GIRALT, E., VILCOQ, J., DURAND, J. C. e POUILLART, P. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. **Eur J Cancer**, v.27, n.12, p.1668-71. 1991.
- SCHOLL, S. M., FOURQUET, A., ASSELAIN, B., PIERGA, J. Y., VILCOQ, J. R., DURAND, J. C., DORVAL, T., PALANGIE, T., JOUVE, M., BEUZEBOC, P. e ET AL. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. **Eur J Cancer**, v.30A, n.5, p.645-52. 1994.
- SCHOTT, A. F., ROUBIDOUX, M. A., HELVIE, M. A., HAYES, D. F., KLEER, C. G., NEWMAN, L. A., PIERCE, L. J., GRIFFITH, K. A., MURRAY, S., HUNT, K. A., PARAMAGUL, C. e BAKER, L. H. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. **Breast Cancer Res Treat**, v.92, n.3, Aug, p.231-8. 2005.
- SCHWARTSMANN, G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. **J Clin Oncol**, v.19, n.18 Suppl, Sep 15, p.118S-124S. 2001.
- SCHWARTZ, G. F., BIRCHANSKY, C. A., KOMARNICKY, L. T., MANSFIELD, C. M., CANTOR, R. I., BIERMANN, W. A., FELLIN, F. M. e MCFARLANE, J. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. **Cancer**, v.73, n.2, Jan 15, p.362-9. 1994.
- SIMMONS, R. M. e ADAMOVICH, T. L. Skin-sparing mastectomy. **Surg Clin North Am**, v.83, n.4, Aug, p.885-99. 2003.
- SIMMONS, R. M., FISH, S. K., GAYLE, L., LA TRENTA, G. S., SWISTEL, A., CHRISTOS, P. e OSBORNE, M. P. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. **Ann Surg Oncol**, v.6, n.7, Oct-Nov, p.676-81. 1999.
- SINGLETERY, S. E. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage II and III breast cancer. **The american Journal of Surgery**, v.182, p.341-346. 2001.
- SINGLETERY, S. E., MCNEESE, M. D. e HORTOBAGYI, G. N. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. **Cancer**, v.69, n.11, Jun 1, p.2849-52. 1992.
- SINGLETERY, S. E. e ROBB, G. L. Oncologic safety of skin-sparing mastectomy.

Ann Surg Oncol, v.10, n.2, Mar, p.95-7. 2003.

SMITH, I. C., HEYS, S. D., HUTCHEON, A. W., MILLER, I. D., PAYNE, S., GILBERT, F. J., AH-SEE, A. K., EREMIN, O., WALKER, L. G., SARKAR, T. K., EGGLETON, S. P. e OGSTON, K. N. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. **J Clin Oncol**, v.20, n.6, Mar 15, p.1456-66. 2002.

SOBIN LH, W. C. UICC: TNM classification of malignant tumors. 2002.

SPERBER, F., WEINSTEIN, Y., SARID, D., BEN YOSEF, R., SHALMON, A. e YAAL-HAHOSHEN, N. Preoperative clinical, mammographic and sonographic assessment of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. **Isr Med Assoc J**, v.8, n.5, May, p.342-6. 2006.

STEWART, F. T. Amputation of the Breast by a Transverse Incision. **Ann Surg**, v.62, n.2, Aug, p.250-1. 1915.

SWAIN, S. M., SORACE, R. A., BAGLEY, C. S., DANFORTH, D. N., JR., BADER, J., WESLEY, M. N., STEINBERG, S. M. e LIPPMAN, M. E. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. **Cancer Res**, v.47, n.14, Jul 15, p.3889-94. 1987.

SYMMANS, W. F., PEINTINGER, F., HATZIS, C., RAJAN, R., KUERER, H., VALERO, V., ASSAD, L., PONIECKA, A., HENNESSY, B., GREEN, M., BUZDAR, A. U., SINGLETARY, S. E., HORTOBAGYI, G. N. e PUSZTAI, L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. **J Clin Oncol**, v.25, n.28, Oct 1, p.4414-22. 2007.

THERASSE, P., ARBUCK, S. G., EISENHAUER, E. A., WANDERS, J., KAPLAN, R. S., RUBINSTEIN, L., VERWEIJ, J., VAN GLABBEKE, M., VAN OOSTEROM, A. T., CHRISTIAN, M. C. e GWYTHYER, S. G. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. **J Natl Cancer Inst**, v.92, n.3, Feb 2, p.205-16. 2000.

TORRESAN, R. Z., DOS SANTOS, C. C., OKAMURA, H. e ALVARENGA, M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. **Ann Surg Oncol**, v.12, n.12, Dec, p.1037-44. 2005.

TOTH, B. A. e LAPPERT, P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. **Plast Reconstr Surg**, v.87, n.6, Jun, p.1048-53. 1991.

URBAN, J. A. Radical mastectomy with en bloc in continuity resection of the internal mammary lymph node chain. **Surg Clin North Am**, Aug, p.1065-82. 1956.

VAN DER HAGE, J. A., VAN DE VELDE, C. J., JULIEN, J. P., TUBIANA-HULIN, M.,

- VANDERVELDEN, C. e 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**, v.19, n.22, Nov 15, p.4224-37. 2001.
- VAN NES, J. G., PUTTER, H., JULIEN, J. P., TUBIANA-HULIN, M., VAN DE VIJVER, M., BOGAERTS, J., DE VOS, M. e VAN DE VELDE, C. J. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. **Breast Cancer Res Treat**, v.115, n.1, May, p.101-13. 2009.
- VERONESI, U., BANFI, A., DEL VECCHIO, M., SACCOZZI, R., CLEMENTE, C., GRECO, M., LUINI, A., MARUBINI, E., MUSCOLINO, G., RILKE, F. e ET AL. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. **Eur J Cancer Clin Oncol**, v.22, n.9, Sep, p.1085-9. 1986.
- VERONESI, U., CASCINELLI, N., MARIANI, L., GRECO, M., SACCOZZI, R., LUINI, A., AGUILAR, M. e MARUBINI, E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. **N Engl J Med**, v.347, n.16, Oct 17, p.1227-32. 2002.
- VERONESI, U., DEL VECCHIO, M., GRECO, M., LUINI, A., MUSCOLINO, G., RASPONI, A., SACCOZZI, R. e ZUCALI, R. Conservative treatment for breast cancer of limited extent. Results of a randomized trial. **Isr J Med Sci**, v.17, n.9-10, Sep-Oct, p.928-31. 1981.
- VIEIRA, R.A.C., MATTHES, A.G., BAILAO, JR A., FREGNANI, C.M.S., GONÇALVES, B.C.J., BORGES, A.K.N., UEMURA, G., FOLGUEIRA, M.A.A.K. Papel da tomografia computadorizada abdominal e torácica no estadiamento de tumores mamários localmente avançados. **Rev Bras Mastol**, v.19, n.1. 2009.
- VOLPATO, E.S.N., SILVA, R.C. e PIZZANI, L. Manual de apresentação de trabalho científico: tese, dissertação, monografia. Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação, Unesp, Campus Botucatu. 2009.
- VON MINCKWITZ, G., BLOHMER, J. U., RAAB, G., LOHR, A., GERBER, B., HEINRICH, G., EIDTMANN, H., KAUFMANN, M., HILFRICH, J., JACKISCH, C., ZUNA, I. e COSTA, S. D. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. **Ann Oncol**, v.16, n.1, Jan, p.56-63. 2005.
- VON MINCKWITZ, G., RAAB, G., CAPUTO, A., SCHUTTE, M., HILFRICH, J., BLOHMER, J. U., GERBER, B., COSTA, S. D., MERKLE, E., EIDTMANN, H., LAMPE, D., JACKISCH, C., DU BOIS, A. e KAUFMANN, M. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. **J Clin Oncol**, v.23, n.12, Apr 20, p.2676-85. 2005.

- VYZULA, R., DUSEK, L., ZALOUDIK, J., DEMLOVA, R., KLIMES, D. e SELVEKEROVA, S. Breast cancer and neoadjuvant therapy: any predictive marker? **Neoplasma**, v.51, n.6, p.471-80. 2004.
- WEATHERALL, P. T., EVANS, G. F., METZGER, G. J., SABORRIAN, M. H. e LEITCH, A. M. MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. **J Magn Reson Imaging**, v.13, n.6, Jun, p.868-75. 2001.
- WOLMARK, N., WANG, J., MAMOUNAS, E., BRYANT, J. e FISHER, B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. **J Natl Cancer Inst Monogr**, n.30, p.96-102. 2001.
- WOODS, S. E., LUKING, R., ATKINS, B. e ENGEL, A. Association of race and breast cancer stage. **J Natl Med Assoc**, v.98, n.5, May, p.683-6. 2006.
- WRIGHT, F. C., ZUBOVITS, J., GARDNER, S., FITZGERALD, B., CLEMONS, M., QUAN, M. L. e CAUSER, P. Optimal assessment of residual disease after neo-adjuvant therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer--clinical examination, mammography, or magnetic resonance imaging? **J Surg Oncol**, v.101, n.7, Jun 1, p.604-10.
- YEH, E., SLANETZ, P., KOPANS, D. B., RAFFERTY, E., GEORGIAN-SMITH, D., MOY, L., HALPERN, E., MOORE, R., KUTER, I. e TAGHIAN, A. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. **AJR Am J Roentgenol**, v.184, n.3, Mar, p.868-77. 2005.
- ZUCALI, R., USLENGHI, C., KENDA, R. e BONADONNA, G. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. **Cancer**, v.37, n.3, Mar, p.1422-31. 1976.

6.APÊNDICE

APÊNDICE

A - Tabela:

Característica clínicas: medidas tumorais pré-QN, pós-QN e após cirurgia

casos	idade (anos)	T	N	Diâmetro Máximo pré-QN (cm)				Diâmetro Máximo pós-QN (cm)				Cirurgia	AP (cm)
				EF (cm)	MG (cm)	US (cm)	RNM (cm)	EF (cm)	MG (cm)	US (cm)	RNM (cm)		
1	64	2	2	4	4,4	2,3	4,5	0	0	1,5	4,4	MRM	1,7
2	56	3	2	8,5	NM	6	7	6	77	3	7	MRM	7
3	41	3	2	6	4,5	4	4,9	7,5	4	2,2	2,2	MRM	1,9
4	44	3	1	6	4,5	3,2	5,1	2	NM	1,1	0,8	MRM	1,2
5	52	3	1	7,8	NM	2,8	6,7	5	77	1,4	2,5	TCM/CO	1,5
6	55	3	1	9	4,2	4,6	7,3	8	5,8	6	6	MRM	6,5
7	63	3	1	7	NM	1,3	6	4,3	NM	1,9	NM	TCM/CO	2,2
8	30	3	1	7,9	NM	NR	9	0	NM	2	1,3	MRM	1,4
9	60	3	1	7	4,5	5	4	3,1	2,9	3,3	4,3	MRM	6,8
10	53	3	1	12	NM	3	8	4,5	NM	1,9	7,1	MR	7,5
11	65	3	2	6,5	4	4,4	7	4	2,2	2,7	NR	MRM	3,5
12	40	3	1	6	4,3	2,4	4,1	2,5	3,5	2,7	NR	TCM/CO	6
13	36	3	1	12	4,3	4,9	5,9	2,3	0	3,2	3,5	MRM	2
14	40	3	1	8	4	3,7	6,7	4,5	2,2	1,8	NR	MRM	7
15	36	3	1	6	NM	3,8	6	5,6	NM	1,3	5	MRM	0,3
16	58	3	1	7	1,3	1,1	NR	3	NM	0,4	NR	MPP/CO	6
17	45	3	1	6	999	NR	NR	2,5	NM	4,6	NR	MPP/CO	5,5
18	56	3	1	8	2,5	2,7	NR	3	NM	0	NR	MRM	6,5
19	59	3	1	6	4	4	4	2	2,9	2,8	2,5	MRM	2,3
20	42	3	1	6	3,5	2,8	4	2	2	1,8	1,2	MPP/CO	0,6
21	49	3	1	5,5	4	3,5	5,6	2,4	2	1,7	1,8	MRM	7,5
22	34	3	3	6,5	6	0,5	NM	6,5	4	1,7	2	MRM	4
23	33	3	1	6,5	5	5,5	5,5	4	NM	3,2	2,2	MPP/CO	6,5
24	43	3	1	5,2	4,3	5	3,6	0	0	0,9	0	TCM/CO	1
25	36	3	1	9	NM	NM	7,6	10	10	10	12,9	MRM	14,5

casos	idade (anos)	T	N	Diâmetro Máximo pré-QN (cm)				Diâmetro Máximo pós-QN (cm)					Cirurgia	AP (cm)
				EF (cm)	MG (cm)	US (cm)	RNM (cm)	EF (cm)	MG (cm)	US (cm)	RNM (cm)			
26	50	3	1	6	NM	3,3	7	3,5	NM	0,5	9	MRM	10	
27	49	3	1	7	6	5,3	5	2,4	4	3	3,2	TCM/CO	3,5	
28	37	3	1	8	NM	3,2	9	7	NM	1,4	3,5	MRM	4	
29	32	3	1	5,4	4	3,8	6	0	1	1,9	0	TCM/CO	2	
30	55	3	1	7,5	NM	3,5	5,3	4,2	NM	1,7	NR	MRM	4	
31	43	3	1	6	4,7	7,2	6,1	4,5	5,3	4,5	5,1	MRM	4	
32	38	3	1	6	NM	2	3,1	3,5	NM	1,5	2,3	MRM	3,5	
33	37	3	1	5,5	4,4	2,6	5,5	3	4	2	NR	MPP/CO	1,5	
34	60	3	2	9	NM	4,4	4,7	1,8	NM	2	1,5	TCM/CO	8,3	
35	44	4b	2	9,5	NM	7,4	8	6,4	77	5	5,7	MRM	4	
36	49	4b	2	9	7,9	3,1	9	0	NM	3,5	5,6	MRM	3	
37	43	4b	2	6	NM	3,7	7	0	77	1,6	6,8	MRM	7,8	
38	45	4b	0	4	2	1	3,6	2,1	2,6	1,2	2,8	MPP/CO	4,4	
39	52	4b	0	8	1,94	3,2	6,4	0	NM	1,7	NM	MRM	2	
40	21	4b	2	6,5	5,5	4,2	4,6	3,5	4	4	4,5	MPP/CO	4,2	
41	45	4b	1	8	NM	5,7	3,5	6	NM	NM	NM	MRM	9	
42	62	4b	3	7	5	5,6	5,6	0	NM	2,8	0,8	MRM	8	
43	64	4b	1	5,5	NM	5,6	8	5	NM	5,5	5,3	MRM	5	
44	45	4b	1	3	NM	1,9	3	1,8	NM	2	0	TCM/CO	0	
45	41	4b	2	5,5	3	3,7	3,5	2,7	3	2,2	2,3	MPP/CO	3	
46	45	4b	3	14	6,7	8	10	8	7	5	7	MRM	7	
47	54	4b	1	5,4	7	4	6,5	5	7	5,2	7,4	MRM	8	
48	42	4b	1	8	NM	7	10,2	0	99	0	0	MRM	0	
49	54	4b	1	5,5	5	4,6	4,7	3,5	3,6	3,8	3,3	TCM/CO	1,2	
50	38	4b	1	8,9	5	4,6	6	8,5	5,3	9,7	4,7	MRM	4,5	

TCM = Tratamento conservadora da mama; cm = centímetro; CO = Cirurgia oncoplastica; MPP = Mastectomia poupadora de pele; MR = Mastectomia radical; MRM = Mastectomia radical modificada; NR = Não realizado; NM = Não mensurável

ANEXOS

A - Aprovação comitê ética



**Comitê de Ética em Pesquisa
CEP**

Barretos, 21 de fevereiro de 2008.

Prezado (a) Sr. (a). Investigador (a)
René Aloísio da Costa Vieira

Ref. : Projeto de Pesquisa nº. 135/2008
"Quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. Análise de fatores relacionados a resposta clínico-patológica e correlação com a assinatura gênica".

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

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

Atenciosamente,



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

Rua Antenor Duarte Villela, 1331 – B. Dr. Paulo Prata – Barretos – SP CEP 14784-400 – CNPJ 49.150.352/0001-12
Tel. 17 33216600 R. 6894 – cep@hcancerbarretos.com.br

HOSPITAL
BARRETOS



Comitê de Ética em Pesquisa CEP

Para: Angelo Gustavo Zucca Matthes

De: Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Data: 04/06/2009

Projeto de Pesquisa: **210/2009**

Prezado (a) Senhor (a),

Vimos, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos analisou as pendências estipuladas em reunião ocorrida na data de 14/05/2009, referentes ao projeto **210/2009** intitulado “**Quimioterapia Neoadjuvante no Câncer de mama. Análise de fatores relacionados à resposta clínico-rádio-patológica e correlação com tratamento conservador**”, decidindo pela aprovação do mesmo.

Atenciosamente,

*Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital de Câncer de Barretos*

JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA

Fis.
Proc.
Rub.

Declaramos que o Projeto de Pesquisa "QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA, ANÁLISE DE FATORES RELACIONADOS À RESPOSTA CLÍNICO-RADIO-PATOLÓGICA E CORRELAÇÃO COM TRATAMENTO CONSERVADOR.", nº210/2009, aprovado pelo CEP em 04/06/2009, teve seu título alterado para **ANÁLISE DE FATORES CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS QUE INFLUENCIAM O TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO, SUBMETIDO À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE.**, sem nenhuma alteração no seu conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

A presente alteração foi efetuada somente para adequação do título da Tese de Doutorado.

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, área de concentração em Tocoginecologia, para obtenção do título de Doutor.

Botucatu, 01/07/2010

Nome/Assinatura do(a) aluno(a) Angelo Gustavo Zucca Matthes

Nome/Assinatura do(a) orientador (a) Prof. Dr. Gilberto Uemura

Programa de Pós Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia

OBS.: Preencher formulário em 2 vias e protocolar no respectivo CEP



Comitê de Ética em Pesquisa	
Fundação Pio XII	
Hora	16:15
Data	30/06/2010
Recebi	Sebelo

B - Ficha de coleta de dados

PROTOCOLO QT NEO5

1	Identificação (número da ficha)	1	
2	Nome do paciente	2	
3	RGH	3	
4	Data de nascimento (DD/MM/AA) ____/____/____	4	
5	Data da admissão (DD/MM/AA) ____/____/____	5	
6	Tempo de história de evolução do tumor (em meses)	6	
7	Estádio Clínico pré quimioterapia 0-0; 1-I; 2-II A; 3-IIIB; 4-IIIA; 5-IIIB; 6-IIIC; 7-IV; 8-X; 99-ignorado	7	
8	EC – T: pré quimioterapia 1-Tis; 2-T1mic; 3-T1a; 4-T1b; 5-T1c; 6-T2; 7-T3; 8-T4a; 9-T4b; 10-T4c; 11-T4d; 12-Tx; 99-ignorado	8	
9	EC – N: pré quimioterapia 0-N0; 1-N1; 2-N2; 3-N3; 4-Nx; 99-ignorado	9	
10	EC – M: pré quimioterapia 0-M0; 1-M1; 3-Mx; 99-ignorado	10	
11	Data da biópsia (1° bx, independente se de fora) (DD/MM/AA) ____/____/____	11	
12	Tipo histológico 1-CDI; 2-CDIS; 3-CLI; 4-CLIS; 5-CEC; 6-Linfoma 7-outro: _____	12	
13	RE 0-negativo; 1-positivo; 2-não avaliado	13	
14	RP 0-negativo; 1-positivo; 2-não avaliado	14	
15	c-erbB-2 1-Negativo; 2+; 3++; 4+++; 99-ignorado	15	
16	FISH: (0) não avaliado (1) negativo (2) positivo	16	
17	Grau nuclear 1-G I; 2- G II; 3- G III; 99-ignorado	17	
18	Invasão angiolinfática 1-sim; 2-não 99-ignorado	18	
19	Componente intraductal extenso: 1-Sim 2- Não 99-ignorado	19	
ESTADIAMENTO			
20	RX Tórax: _____ 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3- Duvidoso 4- Metastático 88-não realiz	20	
21	Ultrasonografia Abdominal: _____ 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3- Duvidoso 4- Metastático 88-não realiz	21	
22	Cintilografia Óssea: _____ 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3- Duvidoso 4- Metastático 88-não realiz	22	
23	CT Tórax: _____ 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3- Duvidoso 4- Metastático 88-não realiz	23	
24	CT Abdomen: _____ 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3- Duvidoso 4- Metastático 88-não realiz	24	
25	CEA pré-quimioterapia: _____ 99-ignorado	25	
26	CA 15-3 pré-quimioterapia: _____ 99-ignorado	26	
27	Exclusão do protocolo: 0 – Não 1 – Sim: _____	27	
28	Motivo exclusão do Protocolo: _____ (0) não excluído (1) doença metastática (2) CA inflamatório (3) histologia diferente (4) ausência de condições clínicas – cardiopatia (5) ausência de condições – idade (6) indisponibilidade de seguimento (7) alteração no T devido a exames radiológicos (8) outros: _____ 99-ignorado	28	
29	Exames Mamografia: 1- Tumor unilateral 2- Tumor bilateral 3-Tu unilateral + Alt. Contralateral: _____ 99-ignorado	29	
30	Ultrasonografia Mamária: 0- NR 1- Tumor unilateral 2- Tumor bilateral 3-Tu unilateral + Alt. Contralateral: _____ 99-ignorado	30	
31	Ressonância Nuclear Magnética 0- Não realizado 1- Tumor unilateral 2- Tumor bilateral 4- D. unilateral multifocal 3-Tu unilateral + Alt. Contralateral: _____ 99-ignorado	31	

32	Cintilografia mamária 0- Não realizado 1- Realizado	32	
33	Topografia 0-QSL 1-QC; 2-QSM; 3-QIL; 4-QIM; 5- JQSS; 6-JQII; 7-JQQL; 8- JQMM; 9-axila 99-ignorado	33	
34	Local Biopsia 0-QSL 1-QC; 2-QSM; 3-QIL; 4-QIM; 5- JQSS; 6-JQII; 7-JQQL; 8- JQMM; 9-axila 99-ignorado	34	
35	Lado da lesão 1-direita; 2-esquerda; 3-bilateral sincrônica; 4-bilateral metacrônica 99-ignorado	35	
PRÉ-QUIMIOTERAPIA			
36	EF: Tamanho do tumor (cm) pré QT (E Clínico) 99-ignorado	36	
37	Mamografia: Tamanho do tumor (cm) pré QT (MMG) 99-ignorado	37	
38	Distância do tumor a pele pré QT (MMG) 99-ignorado	38	
39	Acometimento do mamilo (MMG) 1-Sim 2-Nao 99-ignorado	39	
40	Distância do tumor ao mamilo pré QT (MMG) 99-ignorado	40	
41	US Mamário: Tamanho do tumor (cm) pré QT (US) 99-ignorado	41	
42	Distância do tumor a pele pré QT (US) 99-ignorado	42	
43	Acometimento do mamilo (US) 1-Sim 2-Nao 99-ignorado	43	
44	Distância do tumor ao mamilo pré QT (US) 99-ignorado	44	
45	RNM mamária: Tamanho do tumor (cm) pré QT (RNM) 99-ignorado	45	
46	Distância do tumor a pele pré QT(RNM) 99-ignorado	46	
47	Acometimento do mamilo pré QT (RNM) 1-Sim 2-Nao 99-ignorado	47	
48	Distância do tumor ao mamilo pré QT (RNM) 99-ignorado	48	
49	CTG mamário pré QT (Achado): 99-ignorado	49	
50	Possibilidades de cirurgia conservadora pré qt 0-não; 1- tumores (pT2 ou pT3) onde Mama/Tumor favorível; 2- pT3 sem invasão cutânea, permitindo Mast. Pele; 3- pT4b que permita mast. Pele; 4- axila N0; T4N0, EcIII, condições para sentinela pré-op; 5- Estágio axilar N1, N2, N3(pT4c), desde que as condições locais da mama permitam; 6-pT4 localizado que permite cir. conservadora	50	
51	Não candidatas a cirurgia conservadora pré qt 0. Candidata 1- Tumor residual >5cm; 2- edema cutâneo; 3- invasão direta difusa da pele; 4- microcalcificações difusas; 5- carcinoma inflamatório secundário; 6- resposta clínico/patológica desfavorável; 7- progressão da doença desfavorável ao tratamento conservador; 8- contra-indicações para radioterapia; 9- comorbidade; 10- fumo; 11- diabetes; 12- hipertensão; 13- idade ; 14- não deseja reconstrução; 15- não deseja cirurgia conservadora 16- relação mama tumor desfavorável 17-invasão direta difusa da pele	51	
PÓS-QUIMIOTERAPIA			
52	EF: Tamanho do tumor (cm) pré QT (E Clínico) 99-ignorado	52	
53	Mamografia: Tamanho do tumor (cm) pos QT (MMG) 99-ignorado	53	
54	Distância do tumor a pele pos QT (MMG) 99-ignorado	54	
55	Acometimento do mamilo (MMG) 1-Sim 2-Nao 99-ignorado	55	
56	Distância do tumor ao mamilo pos QT (MMG) 99-ignorado	56	
57	US Mamário: Tamanho do tumor (cm) pré QT (US) 99-ignorado	57	
58	Distância do tumor a pele pré QT (US) 99-ignorado	58	
59	Acometimento do mamilo (US) 1-Sim 2-Nao 99-ignorado	59	
60	Distância do tumor ao mamilo pré QT (US) 99-ignorado	60	
61	RNM mamária: Tamanho do tumor (cm) pré QT (RNM) 99-ignorado	61	
62	Distância do tumor a pele pré QT(RNM) 99-ignorado	62	
63	Acometimento do mamilo pré QT (RNM) 1-Sim 2-Nao 99-ignorado	63	
64	Distância do tumor ao mamilo pré QT (RNM) 99-ignorado	64	
65	CEA pós-quimioterapia: _____ 99-ignorado	65	

66	CA 15-3 pós-quimioterapia: , 99-ignorado	66	
67	CTG mamário pós QT (Achado): 99-ignorado	67	
68	Possibilidades de cirurgia conservadora pós qt 0-não; 1- tumores (pT2 ou pT3) onde Mama/Tumor favorável; 2- pT3 sem invasão cutânea, permitindo Mast. Poup. Pele; 3- pT4b que permita mast. Poup. Pele; 4- axila N0; T4N0, IicIIIA, condições para sentinela pré-op; 5- Estágio axilar N1, N2, N3(pT4c), desde que as condições locais da mama permitam 6-pT4 localizado que permite cir. Conservadora	68	
69	Não candidatas a cirurgia conservadora pós qt 0. Candidata 1- Tumor residual >5cm; 2- edema cutâneo; 3- invasão direta difusa da pele; 4- microcalcificações difusas; 5- carcinoma inflamatório secundário; 6- resposta clínico/patológica desfavorável; 7- progressão da doença desfavorável ao tratamento conservador; 8- contra-indicações para radioterapia; 9- comorbidade; 10- fumo; 11- diabetes; 12- hipertensão; 13- idade ; 14- não deseja reconstrução; 15- não deseja cirurgia conservadora 16- relação mama tumor desfavorável 16- relação mama tumor desfavorável 17-invasão direta difusa da pele 18-Progressão da doença desfavorável a tratamento conservador 19-Microcalcificações difusas	69	
CIRURGIA			
70	Quimioterapia Neoadjuvante 0-Não; 1-AC+T(8ciclos); 2-Outros ; 99-Ignorado	70	
71	Data da última quimioterapia / / 99-ignorado	71	
72	Data da cirurgia / / 99-ignorado	72	
73	Cirurgia na Mama 0- Ausente 1-Halsted 2-Madden/Patey 3- Mastectomia simples 4-Mast.Skin Paring 5-Mast Nipple Sparing 6- Quadrantectomia 7-Nodulectomia 8- Setorectomia 9-Outro 99-ignorado	73	
74	Cirurgia Oncoplástica 0 - Não 1- sim	74	
75	Tipo reconstrução imediata 0 - Não 1-remodelamento; 2- oncoplástica periareolar; 3- oncoplastica ped inferior; 4- oncoplastica pediculo superior; 5- TRAM; 6-GD; 7- expansor 8- prótese 99-ignorado	75	
76	Margens cirúrgicas (quadrantectomia; cm) Mastectomia (00) 99-ignorado	76	
77	Preservação CAM 0 - Não 1- sim	77	
78	Cirurgia na Mama Contralateral 0- Ausente 1-Halsted 2-Madden/Patey 3- Mastectomia simples 4-Mast.Skin Paring 5-Mast Nipple Sparing 6- Quadrantectomia 7-Nodulectomia 8- Setorectomia 9-Outro	78	
79	Simetria contralateral 0 - Não 1- oncoplástica periareolar; 4- oncoplastica ped inferior; 5- oncoplastica pediculo superior; prótese, pexia 6. Remodelamento	79	
80	Cirurgia Axilar 0-ausente; 99-ignorado 1 - Esvaziamento axilar 2 - Pesquisa de linfonodo sentinela (pré-qt) 3- outro	80	
81	Foto: 1-sim; 2-não 99-ignorado	81	
ANATOMO PATOLÓGICO			
82	Tamanho do tumor (AP)	82	
83	Distancia do tumor a pele pré	83	
84	Acometimento do mamilo (AP) 1-Sim 2-Nao	84	
85	Distancia do tumor ao mamilo (AP)	85	
86	Número de linfonodos dissecados na linfadenectomia 88-LFN não realizada; 99-ignorado	86	
87	Número de linfonodos positivos na linfadenectomia 88-LFN não realizada; 99-ignorado	87	
88	Número de LS dissecados	88	

	88-PLS não realizada; 99-ignorado		
89	Número de LS positivos 88-PLS não realizada; 99-ignorado	89	
90	Transposição capsular : Não 1-Sim	90	
91	Tipos de resposta patológica (AP) 1- Não resposta 2-Progressão de doença 3-Diminuição concêntrica 4- Macro Fragmentação do tumor com único tumor macro 5- Macro Fragmentação do tumor com múltiplos tumores macro 6-Macrofragmentação + microfragmentação do tumor com ca in situ 7- Micro Fragmentação do tumor 8- Carcinoma in situ 9-Ausência de tumor 10-Doença estável	91	
	RESPOSTA CLÍNICO-PATOLÓGICA		
92	Resposta Clínico RECIST (1 medida) 1- Resposta Completa 2-Resposta parcial (30%) 3- Doença estável 4-Progressão de Doença (20%)	92	
93	Resposta Clínico-Radiológica RECIST (1 medida) 1- Resposta Completa 2-Resposta parcial (30%) 3- Doença estável 4-Progressão de Doença (20%)	93	
94	Resposta Patológica RECIST (1 medida) 1- Resposta Completa 2-Resposta parcial (30%) 3- Doença estável 4-Progressão de Doença (20%)	94	
	TRATAMENTO COMPLEMENTAR		
95	Radioterapia: 0-Não; 1-TECO; 2-AL	95	
96	Data de início RDT: ____ / ____ / ____	96	
97	RDT Boost: 1-sim; 2-não	97	
98	Dose de Radioterapia: _____ cGy	98	
99	Hormonioterapia adjuvante: 1-Sim 2- Não	99	
	SEGUIMENTO - RECIDIVA		
100	Recidiva locoregional: 1-sim; 2-não	100	
101	Data da recidiva: ____ / ____ / ____	101	
102	Local da recidiva: 0-sem recidiva; 1-plaço; 2- Mama 3-axila; 4-FSC; 5-osso; 6-fígado; 7-Pulmão; 8-SNC; 9-outro	102	
103	Estado da Paciente: (0) MOCA (1) MOAS (2) MSOE (3) VSD (4) VCD (5) PV	103	
104	Data da última consulta: ____ / ____ / ____	104	
OBS		OBS	

C - Ficha de coleta de dados anexa ao prontuário



PESQUISA CLÍNICA



“QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA. ANÁLISE DE FATORES RELACIONADOS A RESPOSTA CLÍNICO-PATOLÓGICA E CORRRELAÇÃO COM ASSINATURA GÊNICA” - Projeto CEP: 135/2008

PRONTUÁRIO: FICHAS DO PROTOCOLO

PRIMEIRA CONSULTA /___/___/___/: Exames de Estadiamento

- Ficha de intenção ao tratamento
- Ficha de História Clínica a admissão
- Ficha do Exame Clínico a admissão
- Controle do Protocolo
- Termo de consentimento livre e esclarecido
- Chamar Enfermeira Cristiane: Núcleo de Apoio ao Pesquisador

SEGUNDA CONSULTA /___/___/___/: Inclusão

- Critérios de Inclusão e Exclusão
- Exame Clínico/ Controle
- Exames de seguimento
- Avaliação de doença contralateral. Se presente avaliação diagnóstica prévia a quimioterapia
- Início da Quimioterapia

TERCEIRA CONSULTA /___/___/___/: 21 dias após 4º ciclo

- Exame físico
- Avaliação de exames de imagem
- Agendar data da cirurgia
- Consentimento livre e esclarecido para o tratamento cirúrgico

QUARTA CONSULTA /___/___/___/: 21 à 28 dias após 8º ciclo

- Exame físico
- Avaliação de exames de imagem
- Discussão final do tipo de cirurgia com a paciente



Espaço para etiqueta

PCLQUIMIOTERAPIA NEODJUVANANTE NO CÂNCER DE MAMA EC II
Indicação de Tratamento

Nome da Paciente: _____

RGH: _____

Data primeira consulta Mastologia: /___/___/___/

Ficha de Ficha Clínica; Exame Clínico

Ficha de atraso diagnóstico (cristiane): /___/___/___/

Cadastro Exames de Estadiamento:

Estadiamento

() Exame clínico	/___/___/___/
() Mamografia	/___/___/___/
() US Mama	/___/___/___/
() Banco de tumores	/___/___/___/
() Biópsia + Tatuagem	/___/___/___/
() CTG óssea	/___/___/___/
() RX Torax	/___/___/___/
() US abdomen	/___/___/___/
() TU>5;N2: CT tórax e CT abdomen	/___/___/___/
() CEA; CA15-3	/___/___/___/
() β HCG	/___/___/___/
() Hematológico e bioquímico	/___/___/___/
Hemograma, TGO, TGP, Bilirrubina total, Fosfatase alcalina, Creatinina, Uréia	
() CTG mamária	/___/___/___/
() RNM mamária	/___/___/___/
() Av. cardiológica (Dr. Edmundo)	/___/___/___/
() CTG camera cardíaca	/___/___/___/
() ECG	/___/___/___/

Data primeiro retorno mastologia: /___/___/___/

Estadiamento: T ___ N ___ M ___

Lesão mama oposta: biópsia: /___/___/___/

Estadiamento Tx Nx M1 => exclusão do protocolo

Estadiamento T4N0 => Linfonodo Sentinela

Agendar data cirurgia PLS: /___/___/___/ => Segue protocolo

Demais tumores: Segue protocolo

Protocolo: Ficha de Inclusão e Exclusão

Data segundo retorno mastologia: /___/___/___/

Data consulta quimioterapia: /___/___/___/



Espaço para etiqueta

PCL
 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EC II
 Ficha Clínica e Admissão

Estadiamento Clínico Inicial	Data: ____/____/____
-Tamanho do tumor primário nesta avaliação: _____ mm	
-Localização do tumor primário:	
Linfonodos axilares homolaterais: () ausentes () presentes	
Presentes: () móveis não tumoral () móvel tumoral () aderidos () coalescentes	
Tamanho do maior linfonodo axilar em mm: _____ mm	
Soma do maior diâmetro das lesões alvo (tumor primário e gânglios clinicamente acometidos): _____ mm	
Linfonodo sentinela: (0) desnecessário (1) N0 (2) N1 (3) N2	

Possibilidade de Cirurgia Conservadora:	(0) não (1) sim
Justificar:	_____
Técnica:	_____

CONTROLES	Altura: ____ (m)	Peso: ____ kg
IMC (Peso/Altura ²) = _____	Superfície corpórea (SC): ____ m ²	

"Performance status" (ECOG):	0	1	2	3	4
------------------------------	---	---	---	---	---

Índice de Karnofsky:	100	90	80	70	60
----------------------	-----	----	----	----	----

ECOG	Características ECOG	IK	Descrição Karnofsky (IK)
0	Atividade Normal	100	Normal, sem queixas, sem evidência da doença
1	Síntomas da doença, porém paciente ambulatorial e capaz de atividades cotidianas	90	Capaz de realizar atividade normal, sinais ou sintomas leve da doença
2	Não acamado por mais de 50% do tempo, necessita de cuidados ocasionais	80	Atividade normal com esforço, alguns sinais ou sintomas da doença
3	Acamado por mais de 50% do tempo, necessita de cuidados de enfermagem	70	Cuidados próprios, mas incapaz de realizar atividade normal do trabalho
4	Acamado, pode necessitar de Hospitalização	60	Requer assistência ocasional, mas cuida da maioria das necessidades pessoais



Espaço para etiqueta

PCL
 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA DC III
 Ficha Admissão - Radiologia Mamária

Nome da paciente: _____RGH: _____

MAMOGRAFIA
Mamografia data da realização: _____ () não realizada

Tamanho do tumor primário: ____ x ____ mm

Tamanho dos gânglios axilares: ____ mm

Extensão de microcalcificações:

Mamografia

Nódulo ()

Microcalcificação ()

Assimetria focal ()

Assimetria global ()

Distorção arquitetural ()

Outro: _____ ()

Envolvimento: Lindonodal () Pele () Parede () Aréola ()

Mamografia contralateral

() sem lesões

() BIRADS 0 _____ () BIRADS III _____ ()

BIRADS IV ou V

Data: ____/____/____/ Médico responsável: _____

ULTRASONOGRAFIA MAMÁRIA
Ultrassonografia de mama e axila: data de realização _____ () não realizada

Tamanho do tumor primário: ____ x ____ x ____ mm

Tamanho dos gânglios axilares: ____ mm

Ultrasonografia contralateral

() sem lesões

() BIRADS 0 _____ () BIRADS III _____ () BIRADS IV ou V _____

Data: ____/____/____/ Médico responsável: _____

RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA MAMÁRIA

Ressonância Nuclear Magnética: data de realização _____ () não realizada

Tamanho do tumor primário: ____ x ____ x ____ mm

Tamanho dos gânglios axilares: ____ mm

Ressonância Nuclear Magnética contralateral

() sem lesões () BIRADS 0 _____ () BIRADS III () BIRADS IV ou V

Lesão contralateral

() sem lesões () lesão benigna () lesão maligna – doença bilateral

Data: / ____ / ____ / ____ / Médico responsável: _____



Espaço para etiqueta

PCLQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EC II
Inclusão e Exclusão

Nome da paciente: _____ RGH: _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1.A paciente tem diagnóstico histológico confirmado de câncer de mama?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
2.A paciente tem idade mínima de 18 e máxima de 70 anos?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
3.Estádio clínico III?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
4.Ausência de doença metastática?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
5.Para as mulheres com potencial para engravidar, um teste de gravidez negativo no soro ou na urina antes do início do tratamento?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
6.A paciente tem "Performance Status" ECOG inferior ou igual a 1?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
7.Ausência de neoplasia prévia? (exceto carcinoma não melanoma da pele ou carcinoma <i>in situ</i> do colo uterino)	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
8.A paciente tem funções hematológica, renal e hepática conservadas como definidas no protocolo?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
9.Foi obtido consentimento informado de acordo com as solicitações da Comissão de Ética local?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
10.A paciente está disponível para o acompanhamento?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1.A paciente apresenta doença metastática?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR
2.A paciente usou quimioterapia, hormonioterapia ou radioterapia prévia?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR
3.A paciente tem alguma doença maligna anterior (exceto câncer de pele não melanoma ou carcinoma <i>in situ</i> do cérvix tratada com cura)?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR
4.A paciente é uma mulher com potencial para engravidar, ela está grávida ou amamentando, ou não está usando um método adequado para controle da natalidade?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR
5.A paciente apresenta história de arritmia ventricular ou atrial, insuficiência cardíaca congestiva ou angina?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR
6.A paciente apresenta qualquer outra condição ou terapia que possa indicar um risco à paciente ou interferir nos objetivos do estudo?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR
7.A paciente participa de outros estudos clínicos enquanto admitido neste protocolo?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR

INVESTIGADOR:

ASSINATURA DO INVESTIGADOR

DATA: ____/____/____



Espaço para etiqueta

PCLQUIMIOTERAPIA ADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA: SC III
Inclusão para tratamento**Solicitar os exames**

Data de inclusão no protocolo : / /

Data primeira consulta quimioterapia: / /

Exames a solicitar: () 2 RX Tórax () 2 Mamografias () 2 US Mama;

() 2 Av. Cardiológica () 2 CTG Mamária () 2 ECG

() 2 CTG câmara cardíaca () 2 CEA/ CA15-3 () 1 RNM mamária

Quimioterapia 4AC

Data do retorno cirurgião 4AC: / /

Exames após 4 AC (D18 a D20 após 4º ciclo)

Exames após 4 AC

() Exame clínico / /

() Mamografia / /

() US Mama / /

() CEA: CA15-3 / /

() RX Torax / /

() CTG mamária / /

() CTG câmara cardíaca / /

() Av. cardiológica (Dr. Edmundo) / /

() ECG / /

() RX Torax / /

Quimioterapia 4 AC + 4 T

Exames após 4 AC + 4 T (D28 a D30 após 8º ciclo): / /

Exames após 4 AC + 4T

() Exame clínico / /

() Mamografia / /

() US Mama / /

() RNM mamária / /

() CEA: CA15-3 / /

() RX Torax / /

() CTG mamária / /

() CTG câmara cardíaca / /

() Av. cardiológica/ Risco Cirúrgico / /

() (Dr. Edmundo)

() ECG / /

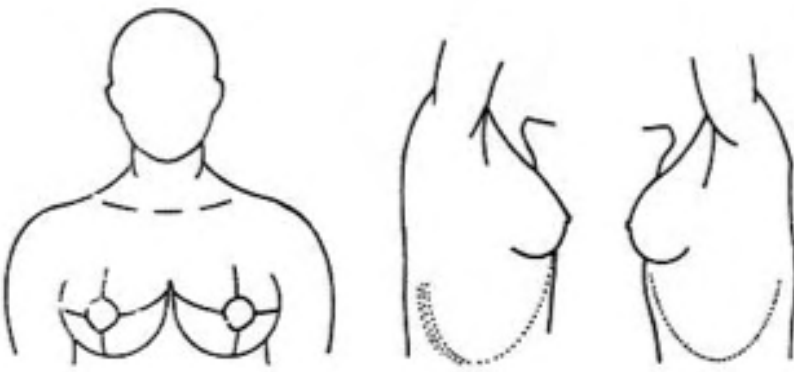
() RX Torax / /

Cirurgia

Data do retorno cirurgião 4AC + 2T: / /

(Data do Agendamento da Cirurgia = D31 após 8º ciclo)

Retorno Cirurgião (Exame Físico 4AC + 4T) (D28 a D230): / /

Exame clínico após 4AC+4T	Data: ____/____/____
-Tamanho do tumor primário nesta avaliação: _____ mm	
-Localização do tumor primário:	
	
Linfonodos axilares homolaterais: () presentes () ausentes	
Presentes: () móveis não tumoral () móvel tumoral () aderidos () coalescentes	
Tamanho do maior linfonodo axilar em mm: _____ mm	
Soma do maior diâmetro das lesões alvo (tumor primário e gânglios clinicamente acometidos): _____ mm	
Linfonodo sentinela pós-Quimioterapia: (0) N0 Clínico (1) N1 Clínico (2) N2 Clínico (3) outro: _____	

Indicação de Cirurgia Conservadora: (0) não (1) sim
Justificar: _____
Técnica: _____
Contra-Indicação Cirurgia conservadora: _____
Cirurgia Conservadora: (1) Tumor residual < 5cm; (2) Ausência de edema cutâneo; (3) invasão direta da pele; (4) fixação na parede torácica; (5) ausência de microcalcificações difusas; (6) Contra-indicação para radioterapia.



Espaço para etiqueta

PCLQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EC III
Controle Radiologia Mamária

Nome da paciente: _____ Data: _____

Controle: () Término de 4T/término tratamento () Progressão de Doença

MAMOGRAFIA

<u>Mamografia</u>	data da realização: _____ () não realizada
Tamanho do tumor primário: ____ x ____ mm	
Tamanho dos gânglios axilares: ____ mm	
Extensão de microcalcificações:	

Nódulo () Assimetria focal ()
Microcalcificação () _____
Assimetria global () Distorção arquitetural () Outro: _____ ()
Envolvimento: Lindonodal () Pele () Parede () Aréola ()

ULTRASONOGRAFIA MAMÁRIA

<u>Ultrassonografia de mama e axila:</u>	data de realização _____ () não realizada
Tamanho do tumor primário: ____ x ____ x ____ mm	
Tamanho dos gânglios axilares: ____ mm	

RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

<u>Ressonância Nuclear Magnética:</u>	data de realização _____ () não realizada
Tamanho do tumor primário: ____ x ____ x ____ mm	
Tamanho dos gânglios axilares: ____ mm	
Observação:	

Data: / ____ / ____ / ____ Médico responsável: _____

D - Termo de consentimento livre e esclarecido



Espaço para etiqueta

PCL

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EC III
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

A senhora está sendo convidada a participar de um estudo em pesquisa clínica. Os médicos deste Hospital estão estudando a biologia e evolução clínica do câncer de mama; e na tentativa de aprimorar métodos de tratamento do mesmo necessitam fazer uso da pesquisa clínica, instrumento pelo qual novas possibilidades de tratamento podem ser encontradas e questões a respeito da biologia do câncer podem ser respondidas.

Para decidir se aceita ou não participar desta pesquisa, a senhora precisa entender o suficiente sobre os riscos e benefícios para que possa fazer um julgamento consciente. Este processo é chamado de consentimento pós-informado.

Este formulário de consentimento contém informações sobre a pesquisa em estudo e será discutido com o seu médico. Uma vez compreendido o estudo e havendo seu interesse em participar do mesmo, será solicitada a sua assinatura no consentimento pós-informado. A senhora receberá uma cópia para seu arquivo. Se a senhora julgar necessário, consulte outros profissionais (médicos ou não) antes de assinar este documento.

A pesquisa proposta é a seguinte: "Quimioterapia Neoadjuvante no câncer de mama. Análise de fatores relacionados à resposta clínico-patológica e correlação com assinatura gênica".

O presente protocolo de tratamento será aplicado em pacientes portadoras de câncer de mama, previamente selecionadas, em estágio clínico III, tendo com objetivo avaliar a resposta do tumor e da pacientes ao tratamento de quimioterapia pré-operatória. Este protocolo encontra-se já estabelecido, e sendo utilizado de maneira rotineira em nosso hospital.

A quimioterapia pré-operatória visa atuar no tumor, destruindo células tumorais tanto no tumor, como em possíveis focos não capazes de serem medidos à distância. Visa aumentar os índices de cura.

O presente protocolo visa avaliar possíveis marcadores de resposta a quimioterapia, permitindo a outras pacientes uma previsão de resposta antes de se iniciar este tratamento.

Plano de tratamento

Após o ingresso neste protocolo, serei submetida a exames que visam avaliar se a

dimensão de meu tumor na mama, e em outros locais de meu organismo. Visam também avaliar os possíveis efeitos que a quimioterapia possa fazer sobre meu organismo. Estes exames também visam avaliar minhas condições antes do tratamento, após o quarto ciclo e após o término do tratamento. Dos exames que possam determinar algum risco a minha saúde me será explicado antes da realização do exame.

A quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante visa diminuir o tamanho do tumor e de focos à distância, tendo com objetivo aumentar os índices de cura. Como qualquer tipo de tratamento ocorrem efeitos colaterais, a qual me será explicada junto ao Departamento de Oncologia Clínica, previamente a realização deste tipo de tratamento.

O tratamento proposto é aquele utilizado de maneira rotineira, em nosso Hospital, para tratamento de pacientes com este estadio da doença e envolve várias modalidades terapêuticas: quimioterapia, cirurgia, radioterapia e hormonioterapia. As pacientes receberão 8 ciclos de quimioterapia, a seguir serão submetidas a mastectomia (cirurgia para retirada da mama) ou cirurgia conservadora. Após o término da quimioterapia, realizarão radioterapia e somente aquelas pacientes cujos tumores expressarem receptores hormonais (um marcador de resposta ao tratamento) receberão hormonioterapia por 5 anos.

A quimioterapia pré cirurgia será feita em ambulatório e repetida a cada 21 dias.

Quimioterapia A: doxorrubicina, dose 60mg/m^2 associada a ciclofosfamida 600mg/m^2 (4 ciclos)
Quimioterapia B: paclitaxel 175mg/m^2 (4 ciclos)
Cirurgia
Radioterapia → hormonioterapia (em função de marcadores do tumor)

Efeitos colaterais conhecidos das drogas utilizadas neste esquema incluem:

Doxorrubicina + ciclofosfamida: alterações no exame de sangue (mielossupressão) que podem fazer com que fiquem mais propensas a infecções e hematomas (manchas de sangue), irritação na boca que pode dificultar a ingestão de alimentos, perda de cabelos, náuseas e/ou vômitos, diarreia, perda de apetite, febre e cistite (irritação da bexiga). Se o medicamento entrar em contato com a pele, poderá ocorrer algum dano mas o seu médico e enfermeiras serão cuidadosos para evitar que isto ocorra. Após algumas infusões da doxorrubicina, podem ocorrer danos ao coração, no entanto o risco é muito baixo com as doses usadas neste estudo.

Paclitaxel: alterações no exame de sangue (mielossupressão) que podem fazer com que fiquem mais propensas a infecções e hematomas (manchas de sangue), irritação na boca que pode dificultar a ingestão de alimentos, perda de cabelos, náuseas e/ou vômitos, diarreia, perda de apetite, febre e neuropatia (formigamento, fraqueza muscular). Sensação de fraqueza é comum. Poderão ocorrer queda da pressão arterial, arritmia cardíaca, desmaio e reação alérgica durante a infusão do remédio. Alteração do funcionamento do fígado de pequena intensidade poderá acontecer, mas não é frequente.

Encontro-me ciente que o tratamento cirúrgico padrão para tumores neste estágio constitui a retirada de toda a mama (mastectomia), fato este que pode ser modificado em função da resposta ao tratamento quimioterápico, caso ocorra uma resposta clínica, radiológica e patológica comprovadas e adequadas. O presente protocolo procura avaliar candidatas a tratamento conservador da mama, trazendo segurança através de exames de imagem pré e pós-tratamento. Ao término do estudo encontro-me ciente que discutirei o tratamento cirúrgico a ser realizado, riscos e benefícios, caso ocorra a possibilidade de cirurgia conservadora. Neste contexto autorizo a realização de tatuagem cutânea.

Todas as pacientes serão submetidas a radioterapia pós-operatória, protocolo padrão a todas as pacientes nesta estágio clínico.

Ao término do tratamento, as pacientes onde os tumores demonstrem a expressão ao receptor de estrogênio serão submetidas a tratamento medicamentoso por período de cinco anos, tratamento padrão a todas as pacientes, onde os tumores apresentem tal receptor.

Material a ser colhido

Será realizada uma biópsia do tumor, que é o procedimento usual para se fazer o diagnóstico da doença. Os riscos envolvidos neste procedimento suplementar são os mesmos da biópsia inicial, isto é, deiscência de sutura por hematoma ou infecção local, os quais são superficiais. Serão também colhidos 20ml de sangue caso a paciente concorde. Após realização dos exames habituais nos materiais colhidos (tumor e gânglio), o restante do material será utilizado para pesquisa.

Exames durante e após o tratamento:

O material proveniente da cirurgia (tecido tumoral) será submetido a análise laboratorial para correlação com resposta à quimioterapia. Todas as pacientes serão acompanhadas de maneira próxima pelo principal investigador do estudo. Durante o período de quimioterapia e após seu término, exames periódicos de sangue, eletrocardiograma e radiológicos também serão realizados.

Benefícios

Muito embora seja esperado que este tipo de pesquisa traga benefícios às pacientes por ele tratadas, não se pode dizer que a senhora se beneficiará. Protocolos de pesquisa são baseados na análise de grandes populações estudadas, sendo impossível estimar o benefício individual de cada paciente recrutado para o estudo. Por outro lado, é possível que futuros pacientes possam ser beneficiados com os resultados deste estudo. A senhora não receberá nenhum tipo de indenização por complicações ou seqüelas causados pelo tratamento.

Custo Financeiro

O custo do tratamento e dos exames será de responsabilidade primária do Hospital de Câncer de Barretos em convênio firmado pelo SUS ou instituições de pesquisa, não acarretando custos ao paciente.

Privacidade

Sua identidade será mantida em segredo. Seu nome não será utilizado em qualquer publicação que resulte do estudo. No entanto, a senhora ou seu representante legal poderão inspecionar seus registros.

Direito de recusar e de retirar-se do estudo

A escolha de entrar ou não neste estudo é inteiramente sua. Seu médico deve ter explicado que além do tratamento proposto neste estudo. O tratamento proposto atualmente é utilizado a todas as pacientes com tumores no mesmo estágio clínico a que você apresenta. A única alteração durante o tratamento e a Senhora será submetida a um número maior de exames visando maior controle frente a resposta ao tratamento realizado, bem como avaliação mais aprimorada das possíveis complicações decorrentes deste tratamento.

O material coletado, tanto através de exames laboratoriais, como através da anatomia patológica, será melhor analisado, fato que poderá auxiliá-la, bem como a outras pacientes, após avaliação dos resultados do presente estudo.

Caso a senhora se recuse a participar deste estudo, a senhora será submetida ao mesmo tratamento, porém em protocolo menos rígido de cronograma e exames. A senhora tem o direito de retirar-se deste estudo a qualquer momento e se isto acontecer, seu médico continuará a tratá-la, também sem qualquer prejuízo ao tratamento ou represália.

O comitê de ética em pesquisa (CEP) deste hospital é o responsável legal para assegurar que os direitos dos pacientes sejam protegidos. Este comitê analisou e aprovou

este estudo. Em caso de dúvida, consulte o investigador principal, Dr. René Aloísio da Costa Vieira, no Ambulatório da Disciplina de Mastologia e Reconstrução Mamária – Hospital de Câncer de Barretos, situado no endereço Rua Antenor Duarte Villela no 1331, Bairro Dr. Paulo Prata, (17) 3321.6600 ramal 6995, ou o responsável pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), Dr. Renato José Affonso Junior no telefone (17) 3321.6600, ramal 6894.

DECLARAÇÃO DO MÉDICO OBTENDO CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu declaro que expliquei esta proposta de tratamento, com todos os detalhes necessários para o paciente (ou seu responsável legal)

No meu julgamento houve acesso à todas informações disponíveis, incluindo os riscos e benefícios, para que se possa fazer uma decisão informada.

Assinatura do médico _____ Data ____/____/____

Nome do médico _____ CRM _____

DECLARAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

Eu declaro que li e compreendi a proposta de pesquisa deste estudo. Declaro também que discuti esta proposta pessoalmente com meu médico. Eu entendo os riscos da minha doença, o propósito do estudo, os métodos que serão utilizados e os riscos e benefícios do tratamento. Entendo também que a minha entrada neste estudo é voluntária.

Nome do paciente _____ RG _____

Assinatura do paciente _____ Data ____/____/____

Assinatura da testemunha: _____

Encontro-me ciente que é possível, a qualquer momento, antes e durante o tratamento, revogar o meu consentimento, fato que caso o deseje, re-assinarei o presente documento revogando-o.



ANEXO

Anexo I – Modelo de consentimento pós-informado livre e esclarecido:

Eu..... fui informada pelo(a)
Dr(a).....

que vou participar, sem custos, de um estudo voluntariamente, porque devo remover um tumor maligno da mama pós tratamento com quimioterapia. A cirurgia ideal para o tratamento da minha doença é a aquela que remove o tumor com margens de segurança, ou seja, pode ser a retirada de toda a glândula mamária, com ou sem preservação de pele ou aréola e mamilo ou apenas parte, chamada cirurgia conservadora. Neste caso, poderão ser usadas técnicas semelhantes às de uma cirurgia plástica, sendo chamadas ONCOPLÁSTICAS ou ainda poderá ser feita a retirada de toda a mama com a preservação da pele e reconstrução no momento da cirurgia com uma prótese artificial.

Estou ciente de que a cirurgia pode não resolver completamente a remoção de todo o câncer, podendo ser necessária a realização de outra cirurgia e pode, ainda, haver recidiva em cima da área da mama que foi retirada e podendo ocorrer inclusive complicações inerentes ao procedimento cirúrgico.

DESCRIÇÃO DE COMPLICAÇÕES DO ATO OPERATÓRIO:

- Hemorragia intra-operatória, podendo ser necessária transfusão de sangue intra ou pós-operatória.
- Lesão da veia axilar, sendo necessário transplante venoso, a cargo de um cirurgião vascular.
- Hematoma pós-operatório, isto é, acúmulo de sangue no local onde ser retirou a mama, devendo ser feita uma drenagem cirúrgica.
- Seromas pós-operatórios, que são o acúmulo de líquido seroso no local de onde ser retirou a mama, e que deve ser drenado por punção aspirativa tantas vezes quantas necessárias até o término da formação de novos seromas.
- Infecções pós-operatórias, locais e sistêmicas, que às vezes requerem drenagem de coleções purulentas e uso de antibióticos.
- Deiscência (abertura de pontos) da ferida operatória com a perda dos pontos dados, havendo algumas vezes necessidade de nova anestesia para refazer os pontos que abriram.
- Edema do braço do lado da mama operada, que ocorre pela interrupção da drenagem linfática devido à retirada de vasos e gânglios axilares necessária para o tratamento adequado do câncer da mama, podendo ocasionar uma incapacidade parcial ou permanente do membro.
- Quelóides (cicatriz espessa e dolorida) e retração cicatricial que podem limitar o movimento do braço, havendo necessidade de fisioterapia para a recuperação adequada do movimento do braço.
- Limitação do movimento do ombro, principalmente em cirurgias em que houve necessidade da retirada de músculo peitoral, havendo necessidade de fisioterapia para a recuperação adequada do movimento do ombro.

- Entendo que toda a intervenção cirúrgica, devida a características próprias da técnica cirúrgica ou das condições intrínsecas do paciente (hipertensão, diabetes, obesidade, cardiopatia, anemia, velhice etc.), tem implícita uma série de complicações comuns e potencialmente sérias, que poderão requerer tratamentos complementares clínicos e/ou cirúrgicos, bem como um risco, embora mínimo, possível de ocorrer, que é a morte em decorrência da cirurgia.

DESCRIÇÃO DA ANESTESIA: Deverá ser: GERAL – ENDOVENOSA E INALATÓRIA e me foi explicado os seus riscos e benefícios pelo DOUTOR ANESTESISTA.

DESTINO DA PEÇA OPERATÓRIA: Todo material que for retirado, constituindo a peça operatória, deverá ser enviado para estudo anatomopatológico para confirmação diagnóstica da patologia.

Ficou-me claro que durante o ato cirúrgico, devido a algum fato inesperado, a equipe médica poderá modificar a técnica cirúrgica programada, visando sempre ao êxito de minha cirurgia.

O seguimento pós-operatório e os tratamentos necessários não irão se alterar por eu participar do estudo. Estou ciente que poderei ser submetida a tratamentos quimioterápicos e/ou radioterápicos dependendo do resultado final da minha cirurgia.

Se meu caso permitir conservação de pele ou aréola e mamilo, estou ciente dos riscos de volta da doença no futuro e da possibilidade de reconstrução imediata da mama com prótese de silicone, se assim eu quiser.

Declaro e confirmo mais uma vez que entendi todas as explicações que me foram fornecidas de forma clara e simples, inclusive permitindo que eu realizasse todas as perguntas e fixasse todas as observações que achei pertinente para entender o que ocorrerá comigo neste procedimento, não me ficando dúvidas sobre o que serei submetida.

CIDADE: _____ DATA: _____

Assinatura do Médico

Assinatura da Paciente____

TESTEMUNHA

TESTEMUNHA

Declaro que é possível, a qualquer momento, antes da cirurgia, revogar o meu consentimento.

Revogo o consentimento prestado no dia _____ e afirmo que não desejo prosseguir com o estudo e ou tratamento que me foi proposto, o qual dou como finalizado nesta data.

CIDADE: _____ DATA: _____

Assinatura do Médico

Assinatura da Paciente

TESTEMUNHA

TESTEMUNHA