

Gustavo Fabene Garcia

Papel da tomografia torácica e abdominal no
estadiamento do carcinoma mamário localmente
avançado

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista - Campus de Botucatu, ao Programa de Pós-graduação em Pesquisa e Desenvolvimento Biotecnologia Médica, para obtenção do título de mestre em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia médica.

Orientador: Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira

Botucatu - 2013

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

Garcia, Gustavo Fabene.

Papel da tomografia torácica e abdominal no estadiamento do carcinoma mamário localmente avançado. / Gustavo Fabene Garcia. - Botucatu, 2013.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2013

Orientador: Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira

Assunto CAPES: 40101045

1. Mamas – Câncer. 2. Radiologia. 3. Câncer – Estadiamento. 4. Oncologia.

Palavras-chave: Câncer de mama; estágio clínico, diagnóstico, exames radiológicos

Dedicatória

Ao meu pai, Antonio Garcia, que, através de seu jeito simples e temperamento calmo, ensinou-me a enxergar a vida pelos olhos dos humildes de coração.

A minha querida mãe, Miriam Clélia Fabene Garcia, minha grande amiga e que sempre acreditou em mim. Muitas vezes a sua energia foi o meu combustível, o que me ajudou a caminhar. Sua luz guiou meus passos até aqui, sua garra e perseverança me contagiam.

Obrigado! Tenho muito orgulho de vocês dois!

A minha querida avó, Áurea Cavallini Fabene, que já não está entre nós, mas para mim ainda é fonte de inspiração e aprendizado. Lembro-me dela todos os dias da minha vida. É, sem dúvida, a mãe da minha alma. Mais que uma segunda mãe, foi meu grande alicerce.

Ao meu tio, Antônio Galvão Fabene, para mim mais que um irmão. Você me ensinou como um pai ensina a um filho, me ajudou de todas as formas, é alguém em quem me espelho e confio. Só posso lhe dizer: obrigado.

Ao meu avô, Gisberto Fabene, que já se foi - um guerreiro em vida. Obrigado por tudo, vô.

A minha esposa, Fabíola Viegas de Carvalho Garcia.

Conheci, com você, o amor!

Nós nos escolhemos para compartilhar alegrias e tristezas, vitórias e derrotas, enfim compartilhamos a vida. Você me deu meu bem mais precioso, o nosso filho. Quero que o calor do seu coração sempre me aqueça. Te amo!

Ao meu filho, Gustavo de Carvalho Fabene Garcia.

Você, meu filho, trouxe um ânimo novo à nossa família. Eu me vejo em você e, como seu pai, aprendi a forma mais desinteressada e pura de amar. Te Amo!

Ao meu irmão, Artur Fabene Garcia.

Deus nós escolheu para caminharmos juntos e quero lhe dizer que é bom compartilhar com você esta caminhada - acho que nossos temperamentos se completam. Você, meu irmão, é um exemplo de dignidade.

Agradecimentos especiais

Às Pacientes

É difícil expressar minha a gratidão a vocês.

Ao longo da formação médica, os pacientes são a base de tudo, e é por vocês que trabalhamos, para que de alguma forma possamos aliviar suas angústias e seus sofrimentos. Obrigado por permitirem minha evolução como médico e, principalmente, como ser humano.

Ao meu orientador, *René Aloisio da Costa Vieira*

Mais que um orientador, você foi um pai. Sem sua garra e perseverança teria me perdido nesta difícil caminhada. Meu muito obrigado por tudo.

Agradecimentos

Aos meus colegas do Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital de Câncer de Barretos, *Leonir T. Feltin, Augusto Elias Mamere, Fabiano Porto, Rafael Darahem, Alexandre Cecin, Ana Karina, Maurício Ferraz, Marcelo Ventura e Luiz Castro*, meu muito obrigado.

Agradeço, em especial, a meus colegas do tórax, *Fernanda Ventura e Marco Pinheiro*. Com a ajuda de vocês pude realizar esse sonho.

Agradeço também ao *Fabiano Lucchesi*, mais que um colega, um amigo, que por vezes também foi um ombro com o qual pude contar. Obrigado.

Aos *Professores do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento Biotecnologia Médica* meus agradecimentos sinceros por nos prepararem para a realização deste estudo.

À Coordenadora do Programa de Pós-Graduação, a *Professora Dra Maria Inês Pardini*, obrigado pelos ensinamentos.

Aos *funcionários da Pós-Graduação*, especialmente a *Janisse P. Bispo*, que, com Paciência, guiaram meus passos em cada etapa deste trabalho.

Aos funcionários do laboratório de biologia molecular e do hemocentro, que nos acolheram de forma carinhosa e fraternal todas as sextas-feiras.

Aos colegas de turma da pós- graduação em Pesquisa e Desenvolvimento, que fizeram de 2011 um ano muito especial, que jamais será esquecido. Vocês estão em meu coração.

À Diretoria da Fundação Pio XII, Hospital de Câncer de Barretos, em especial à Dra. Scyla Duarte Prata e ao Sr. Henrique Prata, pela confiança em nosso 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, em especial, *René Aloisio da Costa Vieira, Antônio Bailão Junior, Gustavo Henrique Fabri Pereira Ribeiro, Angelo Gustavo Zucca Matthes e Raphael Luiz Haikel* que triaram e encaminharam as pacientes para a realização deste estudo.

Aos amigos e funcionários do Núcleo de Apoio ao Pesquisador - NAP - do Hospital de Câncer de Barretos, *Cleyton Zanardo de Oliveira, Allini Mafra Costa, Silvana Rodrigues, Ana Maria dos Santos e Silvia Lapola*, 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, *especialmente, Alice Beatriz Lopes*. Obrigado pelo auxílio com a base bibliográfica deste trabalho.

A todos os meus amigos, ainda que não tenham sido citados, mas que contribuíram de alguma forma para minha formação, a certeza de que vocês estão em meus pensamentos. Minha consideração e gratidão.

Resumo

Introdução: O câncer de mama localmente avançado (CMLA) é uma realidade comum para pacientes com neoplasia mamária nos países em desenvolvimento. Exames convencionais (radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal e cintilografia óssea) demonstram que, ao diagnóstico, dentre as pacientes com CMLA, aquelas no estágio clínico III, 8.3% possuem doença metastática, chegando a 13.9% se exames adicionais são realizados. O novo TNM não define quais seriam os exames apropriados para o estadiamento dessas pacientes, enquanto o NCCN/2012 sugere o uso de tomografia computadorizada e da cintilografia óssea, porém não há nenhum estudo prospectivo controlado comparando, nas mesmas pacientes, o impacto da diferença no estágio clínico utilizando diferentes metodologias de exames de imagem. **Objetivo:** Avaliar o impacto do uso de diferentes exames radiológicos para mudança do estágio clínico de pacientes com CMLA e a possibilidade de avaliar metástases ósseas com a tomografia computadorizada em comparação à cintilografia. **Métodos:** Estudo prospectivo randomizado (www.clinicaltrials.gov; NCT00820690) realizado no período de 06/2008 a 05/2011 no Hospital de Câncer de Barretos. Foram incluídas as pacientes com carcinoma invasivo, estágio clínico III, com ausência de sintomas sistêmicos e ausência de tratamento prévio. Foram excluídas as pacientes com ausência de doença invasora, sem exames de estadiamento e pacientes sem seguimento adequado. As pacientes realizaram, após o exame clínico, a mamografia, ultrassonografia mamária e biópsia. Para avaliação de doença metastática oculta, as pacientes foram submetidas à radiografia do tórax, ultrassonografia abdominal, cintilografia óssea (exames convencionais) e tomografia computadorizada (abdominal e torácica). Na presença de suspeita clínica, exames complementares foram realizados. Havendo a necessidade de controle tomográfico, novos exames foram realizados. Todas as pacientes foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante ou paliativa. No final do estudo, um radiologista (GFG) reavaliou os exames e prontuários médicos. Analisou-se a taxa de doença metastática utilizando os exames convencionais em comparação às tomografias computadorizadas. Resultados: 148 pacientes foram avaliadas, porém 10 foram excluídas. Das 138 pacientes, o tamanho mediano do tumor foi de 6.6cm (3-15cm). Avaliando o estágio clínico (TNM), observou-se 60.9% cT3, 38.4% cT4; 67.4% cN1, 25.4% cN2 e 2.2% cN3. Após a realização dos exames, 38 pacientes (28.3%) apresentavam doença metastática. Quando foram utilizados somente os exames convencionais, 8.7% apresentavam doença metastática, mas 17.4% necessitaram realizar exames complementares, determinando, assim, um total de 13.8% [IC=8.08-19.55] de doença metastática. Quando se utilizou no estadiamento a tomografia computadorizada (abdominal e torácica) e a cintilografia, 28.3% [IC=20.8-34.9] apresentaram doença metastática, com uma elevação de 14.5% de doença metastática frente aos exames convencionais. A tomografia computadorizada mostrou 6 pacientes (4.3%) com doença metastática para ossos e cintilografia óssea normal, mas não elevou a taxa de doença metastática. **Conclusão:** Pacientes com o CMLA devem ser avaliadas no mínimo com tomografia computadorizada (torácica e abdominal) associada à cintilografia óssea. As tomografias computadorizadas, abdominal e torácica, adicionaram 14.5% na taxa de doença metastática frente aos exames dito convencionais (radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal e cintilografia óssea), e a tomografia computadorizada elevou em 4.3% o diagnóstico de doença metastática óssea comparado ao diagnóstico da cintilografia óssea.

Palavras-chave: câncer de mama; carcinoma mamário localmente avançado; estágio clínico, diagnóstico, exames radiológicos.

Abstract

Introduction: The locally advanced breast cancer (LABC) is a common entity in developing countries. Conventional exams (Chest X-Ray, abdominal ultrasound, bone scintigraphy) show 8.3% of metastatic disease, leading to 13.9% of metastasis when additional exams are performed. Although the new TNM do not define the appropriate exams for staging, the NCCN/2012 suggested the use of tomography and bone scintigraphy in LABC, but there is no prospective controlled study comparing in the same patients the difference in clinical staging using conventional and recommended exams. **Objective:** To evaluate the impact of the use of different radiological exams in the clinical stage of locally advanced breast cancer (LABC) and the possibility to evaluate bone metastasis with computed tomography (CT) in substitution of scintigraphy. **Methods:** A prospective clinical trial (www.clinicaltrials.gov; NCT00820690) performed in breast cancer women during 06/2008 to 05/2011. Inclusion criteria adopted was patients with invasive carcinoma, clinical stage III, absence of systemic symptoms, absence of previous treatment. Exclusion criteria were the absence of invasive disease, staging exams and follow-up. The patients were submitted to a clinical examination, mammography, breast ultrasound and biopsy. To evaluate the presence of metastatic disease the patients were submitted to chest X-Ray, abdominal ultrasound, bone scintigraphy (conventional exams) and CT (abdominal and thoracic). In the presence of suspicion exams, complementary exams were performed. If the CT needs control, new exams were performed. All patients were submitted to neoadjuvant or palliative chemotherapy. At the end of study one radiologist (GFG) reviewed all exams and medical reports. We evaluated the tax of metastasis in the conventional exams and when the patients were evaluated with CT. **Results:** 148 patients were enrolled, but 10 patients were excluded. From the 138 patients the median tumor size was 6.6cm (3-15cm). Evaluating the clinical stage (TNM) there were 60.9% cT3, 38.4% cT4, 67.4% cN1, 25.4% cN2 and 2.2% cN3. After all exams performed 38 (28.3%) had metastatic disease. When we use conventional exams 8.7% had metastatic disease, but 17.4% performed complementary exams, leading to 13.8% [IC=8.08-19.55] metastatic disease. When we use CT (abdominal and thoracic) and scintigraphy for staging, 28.3% [IC=20.8-34.9] had metastatic disease, with an increase of 14.5% of diagnosis of metastatic disease. The CT showed 6 patients (4.3%) with bone metastasis and normal scintigraphy, but it did not increased the tax or metastatic disease. **Conclusion:** Patients with LABC must be evaluated with a minimum of CT (abdominal and thoracic) added to bone scintigraphy. The conventional exams decreased 14.5% of the metastatic disease diagnosis and the CT increased 4.3% of diagnosis of bone metastasis.

Keywords: breast neoplasia, locally advanced breast cancer, clinical stage, diagnosis, radiologic exams

Lista de ilustrações

Figura 1	Representação esquemática do Protocolo de Pesquisa 135/2008...	21
Figura 2	Universo amostral do presente estudo.....	27
Figura 3	Discordância de achados radiológicos do tórax.....	33
Figura 4	Discordância de achados radiológicos abdominais.....	33
Figura 5	Discordância de achados radiológicos a cintilografia óssea.....	34

Lista de tabelas

Tabela 1	Características clínico-patológicas das pacientes.....	29
Tabela 2	Achados observados na radiografia simples do tórax.....	30
Tabela 3	Achados observados na ultrassonografia abdominal e cintilografia óssea.....	30
Tabela 4	Achados radiológicos observados na tomografia torácica, bem como sua associação com a cintilografia óssea.....	31
Tabela 5	Achados radiológicos observados na tomografia abdominal, bem como sua associação com a cintilografia óssea.....	32

Lista de abreviaturas e siglas

AC= Doxorubicina+Ciclofosfamida

AP= Anatomopatológico

CEP= Comitê de ética em pesquisa

CMLA= Carcinoma de mama localmente avançado

CTG = Cintilografia óssea

EC= Estadio Clínico

EF= Exame Físico

HCB= Hospital de Câncer de Barretos

IC= Intervalo de Confiança

OMS= Organização Mundial de Saúde

QTN= Quimioterapia Neoadjuvante

T= Paclitaxel

TC= Tomografia Computadorizada

Sumário

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Abreviatura

Resumo

Abstract

1 Introdução	11
2 Objetivo.....	17
3 Pacientes e Métodos.....	19
3.1 Avaliação radiológica diagnóstica.....	20
3.2 Plano de tratamento.....	22
3.3 Avaliação radiológica do estudo.....	22
3.4 Banco de dados e estatística.....	24
3.5 Ética em Pesquisa.....	25
4 Resultados.....	26
4.1 Universo amostral.....	27
4.2 Resultados do estudo.....	28
5 Discussão.....	36
5.1 Estádio Clínico TNM.....	37
5.2 Carcinoma mamário localmente avançado.....	40
5.3 Carcinoma mamário metastático.....	41
5.4 Metástase óssea.....	43
5.5 Metástase pulmonar.....	45
5.6 Metástase hepática.....	46
5.7 Exames de estadiamento no câncer de mama.....	47
6 Conclusão.....	54
7 Bibliografia.....	56
Anexos.....	61
Apêndices.....	

1 Introdução

O câncer tem apresentado um aumento progressivo de incidência no mundo, explicado principalmente pelo aumento da expectativa de vida, crescimento da população mundial e maior exposição a fatores de risco. Estimaram-se, para 2008, cerca de 12.7 milhões de casos de câncer e 7.6 milhões de óbitos, sendo que, destes, 56% dos casos e 64% dos óbitos ocorrendo em países em desenvolvimento. O câncer de mama é o mais frequente tipo diagnosticado nas mulheres e a principal causa de morte por câncer entre elas, representando 23% do total de câncer e 14% das causas de óbito por neoplasia (Jemal *et al*, 2011). Atualmente estimam-se 230.480 casos novos de câncer de mama nos Estados Unidos (De Santis *et al*, 2011) e 52.680 casos novos de câncer de mama no Brasil (Brasil, Inca, 2012). Para 2020, são esperados 15 milhões de novos casos, dos quais 60% ocorrerão em países em desenvolvimento (Parkin *et al*, 2005).

Comparando-se a mortalidade em relação à incidência (M/I) por câncer de mama, observamos que esta é inferior nos países desenvolvidos (28,8%) e superior nos países em desenvolvimento (42,9%) (Parkin *et al*, 2005), fato também visto através de curvas de tendência, onde observamos uma elevação da mortalidade pelo câncer de mama no Brasil e uma diminuição nos Estados Unidos (Jemal *et al*, 2010). Considera-se que a diminuição da mortalidade devido ao câncer de mama, observada em países desenvolvidos, decorre de diagnóstico precoce, do aprimoramento e a associação da terapia adjuvante, além de programas de rastreamento. Uma associação de pequenos fatores, que, em conjunto, possivelmente levam a diminuição da mortalidade observada nos EUA (Berry *et al*, 2005).

O principal fator prognóstico do câncer continua sendo o estágio do tumor ao diagnóstico, fato descrito desde 1977 com a primeira edição do TNM, que vem sendo aprimorado até a sétima edição datada de 2009. Apesar de inúmeras versões, os principais fatores prognósticos constituem o tamanho do tumor, o número de linfonodos comprometidos e a presença de doença metastática a distância, fatores estes agrupados no estágio clínico (AJCC, 2012).

A sobrevida é influenciada de tal forma pelo estadiamento, que, por exemplo, a sobrevida específica em 10 anos para pacientes com tumores de mama como o carcinoma in situ e doença metastática é de 100% e 17.3%, respectivamente (Vieira RAC, 2012).

Dentre as pacientes com câncer de mama metastático, a maioria é sintomática ao diagnóstico e, numa parcela menor, as metástases serão diagnosticadas somente pelos exames de imagem, ou seja, ocorrência de metástase ocultas em pacientes assintomáticas. Os principais sítios de doença metastática são os ossos, o pulmão, o fígado e o cérebro, sendo que em 10% das pacientes ocorrem em múltiplos sítios, simultaneamente.

Na presença de sintomas, a investigação pode ser direcionada para os órgãos suspeitos, porém, nas pacientes recém diagnosticadas, a taxa de pacientes sintomáticas é baixa, sendo que a doença metastática é geralmente diagnosticada através de exames complementares (Ravaioli *et al*, 2002; Patanaphan *et al*, 1998).

Na literatura, prega-se a realização de exames complementares na presença de sintomas, enquanto que, nas pacientes assintomáticas, especificamente naquelas com maior risco de apresentarem metástases ocultas, estágio clínico III, existe tendência para que sejam avaliadas através de exames complementares de imagem torácica e abdominal, porém não há consenso sobre

quais exames de imagem deveriam ser utilizados. A taxa de doença metastática óssea, pulmonar e hepática para pacientes com estágio clínico III, submetidas aos exames de imagem dito convencionais (cintilografia óssea, Raio X de tórax, ultrassonografia abdominal) é de 8.3%, 1.7% e 2.0%, respectivamente. Devido à baixa taxa de doença metastática nos estádios I e II, exames complementares não são indicados para estas pacientes, quando assintomáticas (Myers *et al*, 2001).

Os exames convencionais para estadiamento do câncer de mama são o RX do tórax, a ultrassonografia abdominal e a cintilografia óssea. Nos últimos anos, com a evolução dos exames por imagem e elevação da sensibilidade e especificidade desses métodos, pouco se alterou na forma de estadiar, neste contexto, sendo sugerida avaliação mais criteriosa no carcinoma mamário localmente avançado (Myers *et al*, 2001; Crump *et al*, 1996).

O CMLA representa um grupo relativamente heterogêneo de entidades, tanto do ponto de vista clínico quanto biológico e patológico, em que o tratamento demanda, cada vez mais, os esforços de uma equipe multidisciplinar. O espectro do CMLA envolve: tumores com diâmetro superior a 5 cm, envolvimento linfonodal extenso (N2 ou N3), envolvimento direto da parede torácica ou pele, e carcinoma inflamatório, sendo esses estádios clínicos III e IV do TNM. Essas pacientes possuem maior risco de doença metastática e, quando se realiza tomografia computadorizada de tórax e abdome, identifica-se um maior número de pacientes com metástases, descobrindo-se metástases em pacientes assintomáticas, que inicialmente eram consideradas como não metastáticas, quando eram utilizados, para o estadiamento, os exames dito convencionais (Crump *et al*, 1996; Vieira *et al*, 2009), sendo, então, inicialmente sugerida a utilização da tomografia computadorizada em protocolos de pesquisa (Crump *et al*, 1996).

Estudo nacional comparando a utilização dos exames convencionais de estadiamento em relação à associação da tomografia computadorizada com a cintilografia, em 79 pacientes portadoras de CMLA, observou que a taxa de pacientes diagnosticadas com doença metastática, com a utilização dos exames convencionais, foi de 13.0%, sendo observada a presença de metástase óssea, hepática e pulmonar em 10.1%, 6.3% e 5.1% das pacientes, respectivamente. Ao se avaliar as mesmas pacientes com tomografia computadorizada, observou-se uma elevação da taxa de doença metastática pulmonar (12.7%) e hepática (13.9%) em relação aos exames convencionais, determinando que 24.1% das pacientes eram portadoras de doença metastática (Vieira *et al*, 2009). Tal fato demonstrou que 10.2% das pacientes portadoras de doença metastática seriam subestadiadas utilizando-se, para o estadiamento, apenas os exames dito convencionais, sendo tratadas com outra finalidade terapêutica, fato que comprometeria os resultados relacionados à sobrevida e modificaria a terapêutica e o seguimento destas pacientes, porém este estudo foi retrospectivo a partir de dados do prontuário.

Na literatura não há um consenso sobre utilização da tomografia computadorizada para o estadiamento de pacientes com câncer de mama em substituição aos exames convencionais como RX de tórax e ultrassonografia do abdome, mas uma sugestão de seu uso no estadiamento de pacientes com CMLA. O TNM não define quais exames de imagem seriam necessários para o estadiamento de pacientes com estágio III (TNM) (Edge *et al*, 2010; NCCN, 2011), porém o NCCN de 2012 sugere a utilização da tomografia computadorizada (NCCN, 2012), fato que sinaliza uma tendência ao uso sistemático desse método.

Bristow *et al* (2008), na procura por outras metodologias de estadiamento, propuseram a realização da tomografia computadorizada torácica,

abdominal e pélvica em substituição à cintilografia óssea, devido à sensibilidade da tomografia computadorizada para encontrar metástases ósseas, e a presença de casos falso- negativos na cintilografia.

Fato é que, apesar da tomografia computadorizada apresentar maior sensibilidade e especificidade que RX de tórax e ultrassonografia de abdome (Remy-Jardin *et al*, 1993; Armato *et al*, 1999), não há estudos prospectivos e controlados comparando o incremento no diagnóstico de doença metastática com a utilização da tomografia computadorizada no carcinoma mamário versus exames convencionais, fato que justifica a realização de maiores estudos neste sentido.

OBJETIVO

2 Objetivo

O presente estudo procura avaliar em pacientes com carcinoma mamário localmente avançado, com estágio clínico III:

- A taxa de doença metastática utilizando-se os exames do estadiamento convencional (RX de tórax, ultrassonografia abdominal e cintilografia óssea) em relação à utilização da tomografia computadorizada abdominal e torácica e associada à cintilografia óssea.
- Se a tomografia computadorizada abdominal e torácica pode detectar, em nível comparável à cintilografia óssea, se a paciente é portadora de metástase óssea.

PACIENTES E MÉTODOS

3 Pacientes e Métodos

O presente estudo clínico prospectivo controlado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa 135/2008, cadastrado <http://clinicaltrials.gov/> com o número NCT00820690, foi realizado no Hospital de Câncer de Barretos, no Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária e no Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, no período de 01/06/2008 a 30/05/2011. Avaliaram-se pacientes portadoras de carcinoma mamário localmente avançado (CMLA), estágio clínico III, com ausência de tratamento prévio e ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 e 1, assintomáticas frente a sintomas metastáticos.

Nessas pacientes foram realizados exames de radiologia mamária, visando confirmação do estágio clínico, além de biópsia aberta ou fechada por agulha (biópsia core). Não foram incluídas, no protocolo, pacientes com estágio clínico diferente do III, pacientes grávidas, carcinoma inflamatório primário, tumores ulcerados, pacientes sem condições de seguimento e pacientes que recusaram a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pacientes em que o estadiamento clínico-radiológico mamário mostrou-se diferente do EC III, histologia diferente da ductal, lobular ou papilar, não compareceram para o exame de retorno ou não realizaram todos os exames de estadiamento foram excluídas do estudo.

3.1. Avaliação radiológica diagnóstica

Na avaliação radiológica mamária, realizou-se exame clínico associado à mamografia e ultrassonografia mamária. Posteriormente a esta avaliação, as

pacientes foram submetidas à biópsia mamária aberta ou fechada por agulha grossa (biópsia core).

Na avaliação radiológica inicial, foram solicitados os exames convencionais de estadiamento, isto é, radiografia torácica (ântero-posterior e perfil), ultrassonografia abdominal e cintilografia óssea. No mesmo momento foram solicitados os exames de tomografia computadorizada abdominal e torácica.

Na presença de achados radiológicos duvidosos para metástases, as pacientes eram submetidas a exames complementares, com ênfase nos órgãos alvos, a fim de dirimir a suspeita. Persistindo a dúvida diagnóstica, repetiam-se os exames no período de 3 a 6 meses.

A sequência de exames é demonstrada na Figura 1.

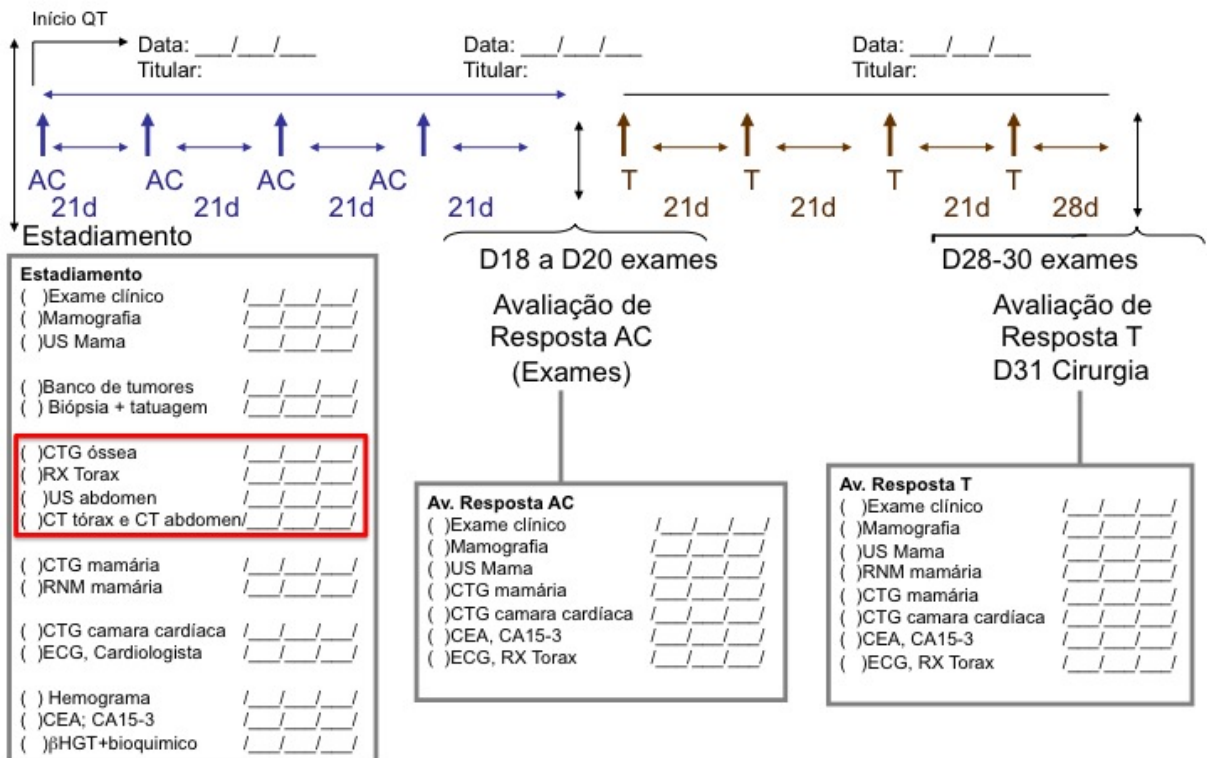


Figura 1: Representação esquemática do Protocolo de Pesquisa 135/2008.

Em vermelho, exames radiológicos utilizados na fase de estadiamento das pacientes.

Nas avaliações radiológicas da radiografia simples do tórax, incidências pósterio-anterior e perfil e nas tomografias computadorizada abdominal e torácica, avaliou-se o parênquima dos órgãos internos e a estrutura óssea.

3.2. Plano de tratamento

Pacientes com estágio clínico III foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante, com o esquema 4AC (doxorubicina 60mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m²) seguido de 4 T (Taxol /paclitaxel, 175mg/m²). Em função das comorbidades, receptores hormonais, e achados radiológicos compatíveis com doença metastática, foram submetidas a hormonioterapia ou a quimioterapia paliativa.

3.3. Avaliação radiológica do estudo

As pacientes foram avaliadas prospectivamente e, em função dos achados radiológicos e estadiamento, submetidas a tratamento específico. Para análise do presente estudo, os exames radiológicos foram avaliados por único examinador (GFG) de maneira prospectiva.

Os exames radiológicos encontram-se armazenados no servidor do Departamento de Radiologia do Hospital de Câncer de Barretos (Picture Archiving and Communication System - Sistema de comunicação e arquivamento de imagens-PACS da Pixon®), sendo utilizada esta metodologia para avaliação da tomografia computadorizada abdominal e torácica e da radiologia simples do tórax. Para análise

dos exames de ultrassonografia abdominal e cintilografia óssea, foram coletados os dados do prontuário. Esses exames foram realizados por diversos observadores. Os dados clínicos foram avaliados a partir do prontuário.

Visando diminuição de vícios de avaliação, inicialmente avaliou-se a radiografia simples do tórax, seguida dos exames de tomografia computadorizada abdominal e torácica, sendo os dados transcritos para ficha padronizada (Apêndice 3). Esta sequência visou o cegamento do pesquisador frente aos dados do prontuário. Posteriormente, coletaram-se dados dos laudos da ultrassonografia abdominal e da cintilografia óssea. Na dúvida, frente às características das alterações, foram avaliados os exames radiológicos complementares disponíveis no servidor ou descritos no prontuário. Finalmente, avaliaram-se os dados do paciente, bem como sua evolução descrita no prontuário.

As alterações foram classificadas como normal, alteração inespecífica, duvidoso e metastático. Alterações inespecíficas seriam os achados presentes nos exames de imagem de natureza claramente benigna (por exemplo: ilhota óssea, nódulo cálcico pulmonar único ou calcificação residual hepática). Exames duvidosos, aqueles em que se observou alteração radiológica, porém esta não preenchia todos os critérios para lesão maligna. Já o termo “exame metastático” foi utilizado para achados de imagem compatíveis com metástases (por exemplo: múltiplas lesões ósseas líticas ou blásticas, múltiplos nódulos pulmonares de distribuição randômica e dimensões variadas). Nas pacientes com achados duvidosos nos exames convencionais como a radiologia torácica e a ultrassonografia abdominal, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e o seguimento conseguiram definir adequadamente o achado, enquanto na presença de alteração duvidosa à tomografia computadorizada, exames complementares e controle dos achados

permitiram sua categorização. Os achados metastáticos foram caracterizados por achados clássicos de metástases nos exames de imagem, repetição em exames de imagem para controle ou observação de progressão em exames de seguimento precoce. Procurou-se anotar a topografia do achado, visando avaliar comparação entre os exames. O Apêndice 2 exibe a ficha padronizada para o levantamento dos dados.

3.4. Banco de dados e Estatística

Os dados foram transcritos para ficha padronizada (Anexo 2), digitados e tabulados no programa IBM SPSS for Windows® versão 20.

Avaliou-se a frequência dos achados e a frequência das pacientes com doença metastática e, caso a paciente apresentasse mais de um sítio de doença metastática, essa era contada uma única vez. Na observação do número de pacientes com doença metastática, em função dos diferentes tipos de avaliação diagnóstica, foram vistos diferentes resultados. Desta forma, na definição de doença metastática em função da associação dos diferentes métodos de exames de imagem, chegou-se a quatro situações nos achados de doença metastática:

1. Estadiamento clássico, isto é, a associação da radiografia torácica, ultrassonografia abdominal e cintilografia óssea, exames clássicos de estadiamento;
2. Achados decorrentes do estadiamento clássico, porém associados a exames complementares, visando avaliação diagnóstica (casos duvidosos com o estadiamento clássico);
3. Associação da tomografia computadorizada abdominal e torácica;

4. Estadiamento clínico realizado através da tomografia computadorizada e cintilografia, com a associação da tomografia computadorizada abdominal e torácica, e da cintilografia óssea.

Visando comparação entre frequências, do estadiamento clássico em relação ao estadiamento realizado com tomografia computadorizada, utilizou-se o intervalo de confiança entre as frequências.

3.5. Ética em Pesquisa

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos na data de 21/02/2008, e o adendo para o pesquisador avaliar os dados relacionados à radiologia foi autorizado na data de 07/12/2012 (Anexo A, B e C). Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2).

RESULTADOS

4 Resultados

4.1. Universo amostral

No período de 01/06/2008 a 30/05/2012, 3.017 pacientes portadoras de câncer de mama foram atendidas nos Departamentos de Mastologia e Reconstrução mamária e no Departamento de Oncologia Clínica. Destas, 1.078 eram portadoras de tumores de mama estágio III e IV. Excluindo-se as pacientes com tratamento prévio, tumor não mensurável, carcinoma inflamatório, estágio IV e o atendimento por profissionais não aderentes ao protocolo, 343 pacientes eram elegíveis ao estudo. Foram incluídas, no protocolo, 148 pacientes, porém 10 foram excluídas devido a histologia diferente, ausência de seguimento e sintomas de doença metastática, restando 138 pacientes ao presente estudo. A Figura 2 exibe o Universo amostral.

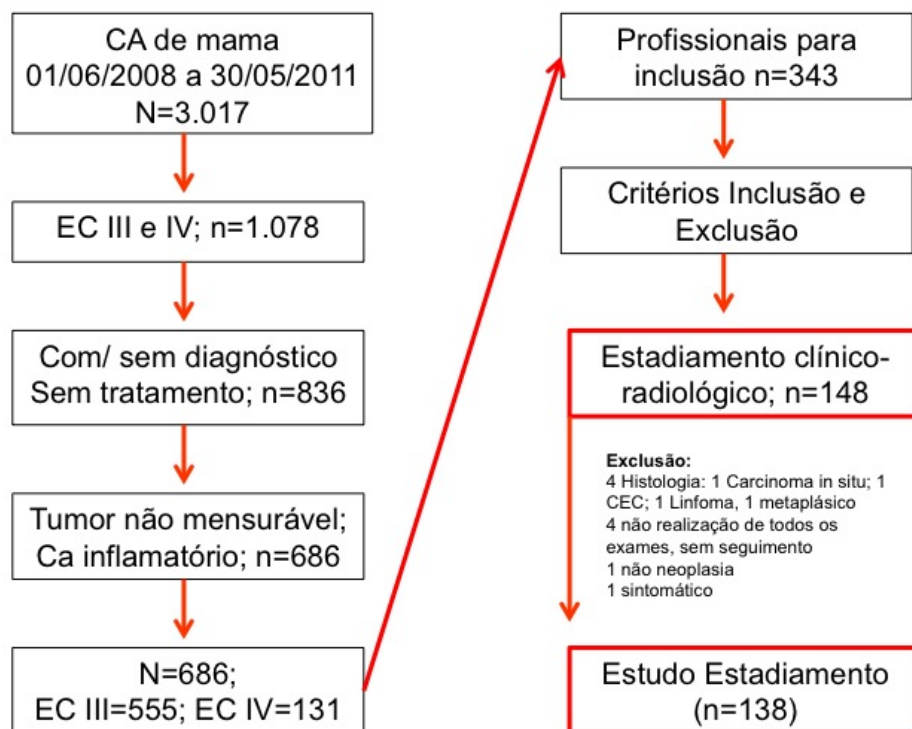


Figura 2: Universo amostral do presente estudo

4.2. Resultados do estudo

O presente estudo relaciona-se a 138 mulheres portadoras de câncer de mama, assintomáticas, estágio clínico e radiológico mamário III. A idade mediana foi de 45.5 anos, com variação de 21.5 a 78.7 anos. As pacientes apresentavam tempo mediano de queixa de 6 meses, com variação de 1 a 60 meses. Na primeira consulta, o tamanho mediano dos tumores era de 6.5cm, com variação de 3 a 15 cm. Frente às características dos tumores, 99.3% apresentavam tumores T3 e T4 (cTNM), sendo apenas uma paciente portadora de tumor T2 (T2N2M0). 92.8% eram portadoras de tumores N1 e N2 (cTNM) e 93.5% apresentavam grau histológico II e III. Frente à expressão de marcadores pela técnica da imuno-histoquímica, 61.6%% apresentavam a expressão do receptor de estrogênio, 55.1% apresentavam a expressão do receptor de progesterona e 29.7% apresentavam a expressão do receptor Her2 3/3+. A Tabela 1 exhibe as características clínicas e patológicas.

Na avaliação radiológica do tórax, observaram-se 8.0% de alterações duvidosas e 1.4% de alterações radiológicas compatíveis com doença metastática, sendo, tais, lesões ósseas. A Tabela 2 exhibe os achados da radiografia simples do tórax em função dos achados no parênquima, nos ossos e a associação dos dois achados.

Frente aos achados da ultrassonografia abdominal, observaram-se, em 43.5%, alterações inespecíficas; 6.5%, achados duvidosos e 4.3% de doença metastática, sendo que o exame não foi realizado em 2.2% das pacientes. Na cintilografia óssea, observaram-se 39.1% de alteração inespecífica, 9.4% de achados duvidosos e 5.1% das pacientes com doença metastática (Tabela 3).

Agrupando-se os achados por exames de imagem convencionais,

observaram-se 8.7% das pacientes com doença metastática e 17.4% com achados duvidosos, sendo necessária a realização de exames complementares. Nestas pacientes, a realização de exames complementares demonstrou 13.7% de pacientes com doença metastática.

Variável	Categoria	nº pacientes	%
ECT-TNM	T2 (T2N2M0)	1	0,7
	T3	84	60,9
	T4	53	38,4
	N0	7	5,1
ECN-TNM	N1	93	67,4
	N2	35	25,4
	N3	3	2,2
Grau histológico	GI	9	6,5
	GII	78	56,5
	GIII	51	37,0
Receptor de Estrogênio	Positivo	85	61,6
	Negativo	53	38,4
Receptor de Progesterona	Positivo	76	55,1
	Negativo	62	44,9
Her2	0 a 2/3+	97	70,3
	3/3+	41	29,7

Tabela 1: Características clínico-patológicas das pacientes

Variável	Categoria	nº pacientes	%
RX de Tórax	Normal	107	77,5
Parênquima	Alt. Inespecífica	19	13,8
	Duvidoso	12	8,7
	Metastático	0	0
RX de Tórax	Normal	90	65,2
Osso	Alt. Inespecífica	44	31,9
	Duvidoso	2	1,4
	Metastático	2	1,4
RX parênquima + osso	Normal	74	53,6
	Alt. Inespecífica	51	37,0
	Duvidoso	11	8,0
	Metastático	2	1,4
Total	-	138	100

Tabela 2: Achados observados na radiografia simples do tórax

Variável	Categoria	nº pacientes	%
Ultrassonografia	Normal	60	43,5
abdominal	Alt. Inespecífica	60	43,5
	Duvidoso	9	6,5
	Metastático	6	4,3
	Não realizado	3	2,2
Cintilografia	Normal	64	46,4
Óssea	Alt. Inespecífica	54	39,1
	Duvidoso	13	9,4
	Metastático	7	5,1
Associação de exames*	Ausência de metástase	102	73,9
	Duvidoso	24	17,4
	Metastático	12	8,7
Total	-	138	100

Tabela 3: Achados observados na ultrassonografia abdominal e cintilografia óssea

* Estadiamento convencional (Raio X de tórax, ultrassonografia abdominal e cintilografia óssea)

Ao se avaliar a tomografia computadorizada torácica, observou-se a presença de doença metastática mediastinal, parenquimatosa e/ou pleural, e a presença de doença metastática óssea. Neste sentido, 18.8% apresentavam doença metastática em órgãos internos e 9.4%, doença óssea, sendo a lesão lítica o principal achado. Avaliando-se por pacientes, a tomografia mostrou que 21.7% das pacientes eram portadoras de doença metastática e 5.8% necessitavam exames de controle (Tabela 4).

Observando-se os locais com doença metastática óssea pela tomografia computadorizada, os achados foram comparados com a cintilografia óssea, caracterizando-se a presença de doença metastática óssea detectável apenas pela tomografia em 3.6% das pacientes (Tabela 4).

Variável	Categoria	nº pacientes	%
CT tórax Parênquima	Normal	7	5,1
	Alt. inespecífica	96	69,6
	Necessita controle	9	6,5
CT tórax Óssea	Metastático	26	18,8
	Ausente	124	89,9
	Duvidosa	1	0,7
	Alt. Lítica	8	5,8
	Alt. Blástica	2	1,4
CT Tórax	Alt. Lítica/ Blástica	3	2,2
	Normal	7	5,1
	Alt. inespecífica	93	67,4
	Necessita controle	8	5,8
	Meta parênquima	17	12,3
	Meta óssea	5	3,6
CT Tórax* + CTG óssea	Meta parênquima/óssea	8	5,8
	Normal	124	89,9
	Concordante CTG	9	6,5
	Não visível CTG	5	3,6

Tabela 4: Achados radiológicos observados na tomografia (CT) torácica, bem como sua associação com a cintilografia óssea (CTG) *Avaliação óssea

A tomografia computadorizada de abdômen não foi realizada em uma paciente (0.7%). Nas demais, observaram-se os achados do parênquima hepático, bem como a parte óssea, sendo que os achados ósseos foram comparados a cintilografia óssea. Desta maneira, pela tomografia computadorizada, observou-se a presença de doença metastática parenquimatosa e doença óssea em 9.4% e 10.1% das pacientes, respectivamente. A cintilografia não permitiu observar doença metastática em 5.1% das pacientes que apresentavam metástases visualizadas pela tomografia computadorizada. A Tabela 5 mostra esses achados.

Variável	Categoria	n ^o pacientes	%
Sem CT abdômen	Não realizou	1	0,7
CT abdômen Parênquima	Normal	37	26,8
	Alt. inespecífica	69	50,0
	Necessita controle	13	9,4
	Metastático	18	13,0
CT abdômen Óssea	Ausente	122	88,4
	Duvidosa	1	0,7
	Alt. Lítica	10	7,2
	Alt. Blástica	2	1,4
	Alt. Lítica/ Blástica	2	1,4
CT abdômen	Normal	36	26,1
	Alt. inespecífica	65	47,1
	Necessita controle	12	8,7
	Meta parênquima	10	7,2
	Meta óssea	6	4,3
	Meta parênquima/óssea	8	5,8
CT abdômen* + CTG óssea	Normal	122	88,4
	Concordante CTG	8	5,8
	Não visível CTG	7	5,1

Tabela 5: Achados radiológicos observados na tomografia (CT) abdominal, bem como sua associação com a cintilografia óssea (CTG) *Avaliação óssea

As Figura 3 e 4 exemplificam casos onde não foram observadas lesões metastáticas aos exames convencionais, observando-se doença metastática pela tomografia computadorizada. A Figura 5 exemplifica o caso em que a cintilografia óssea foi considerada normal e a paciente era portadora de doença metastática.

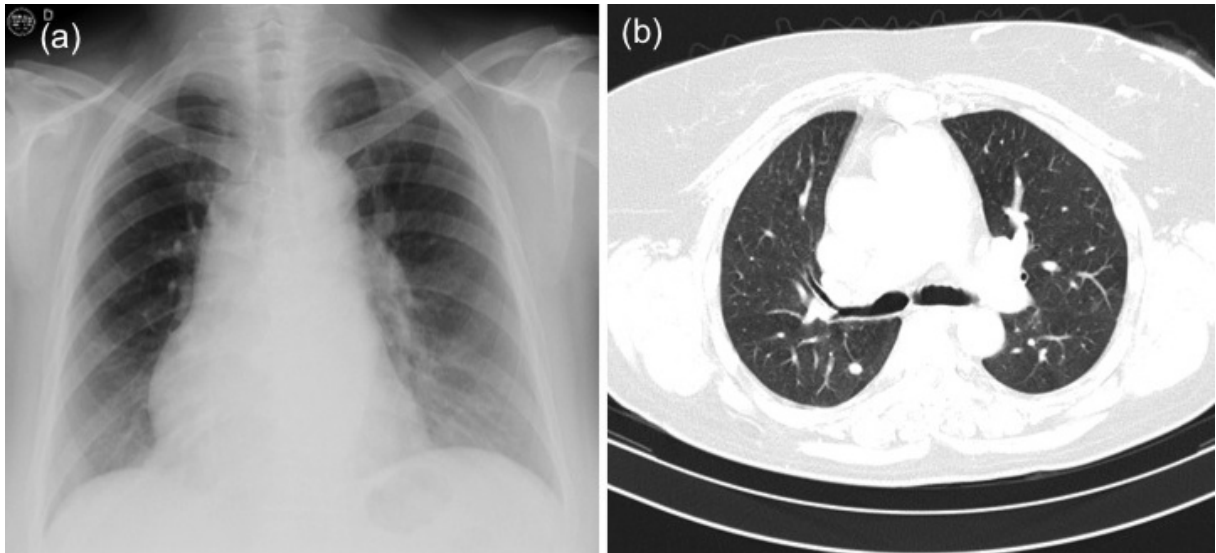


Figura 3: Discordância de achados radiológicos do tórax. (a) Radiografia de tórax sem evidência de doença metastática; (b) Doença parenquimatosa na tomografia torácica.

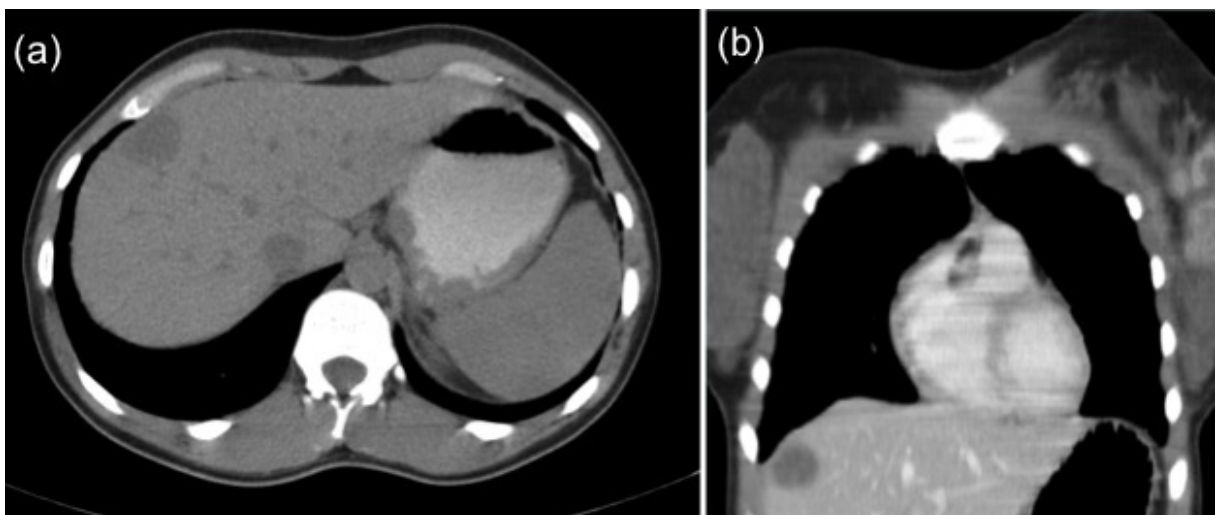


Figura 4: Discordância de achados radiológicos abdominais. Doença metastática abdominal observada pela tomografia computadorizada. (a) corte axial; (b) reconstrução sagital.

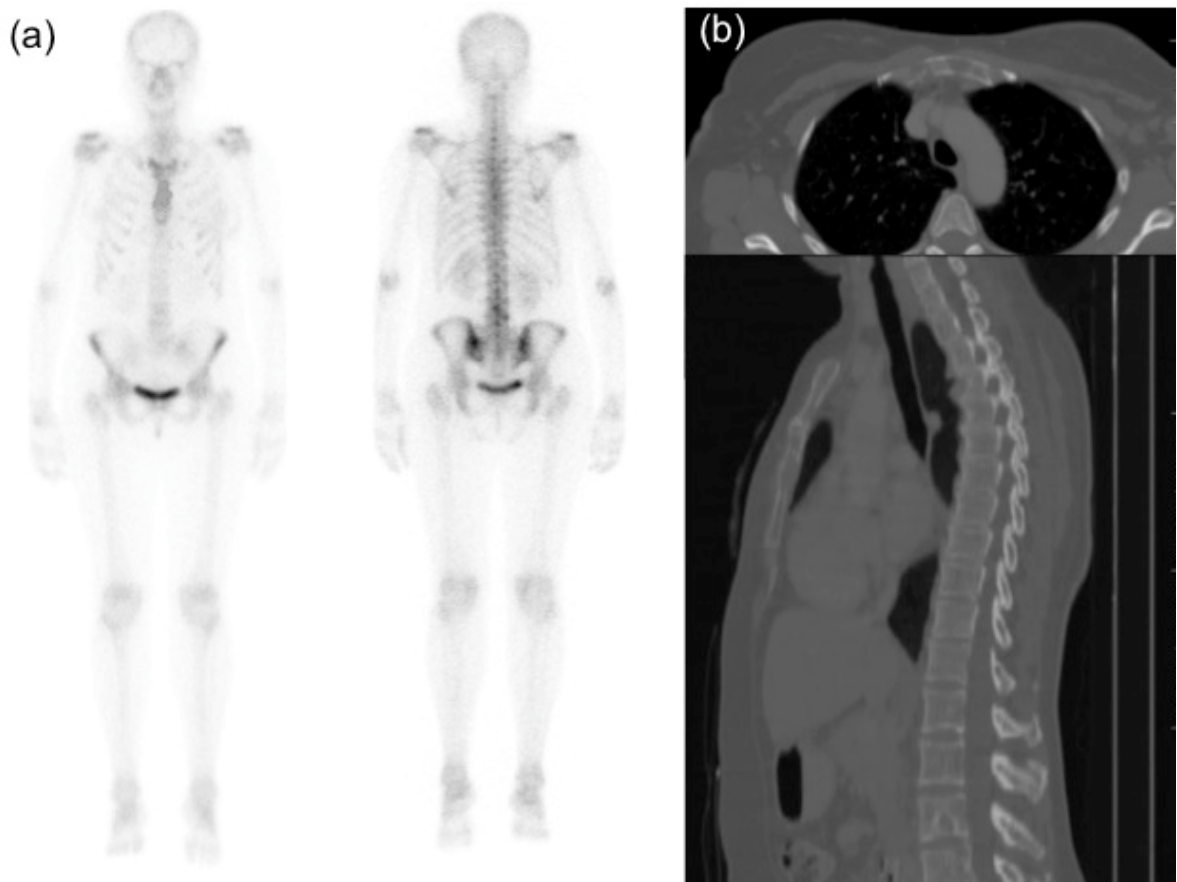


Figura 5: Discordância de achados radiológicos na cintilografia óssea. (a) Cintilografia óssea considerada normal; (b) Tomografia evidenciando doença metastática óssea no esterno e coluna.

Na avaliação dos exames de estadiamento, utilizando-se a tomografia computadorizada abdominal e torácica associada à cintilografia óssea, observaram-se 25.4% (35) das pacientes com alterações inespecíficas, 28.3% (39) com doença metastática e 10.1% (14) pacientes que necessitavam de exames de controle.

Das 14 pacientes que necessitavam de controle tomográfico, três evoluíram com metástases, sendo que em duas pacientes houve resposta parcial do tumor e, em uma, observou-se progressão de doença mamária, durante a quimioterapia; contudo, pelos achados e pela evolução, não foi possível determinar se o achado inicial correspondia a uma alteração inespecífica ou doença metastática. As pacientes não foram consideradas, então, como portadoras de doença metastática ao diagnóstico.

Avaliando-se a concordância entre os achados tomográficos e a

cintilografia óssea, observou-se que a tomografia computadorizada identificou 4.3% (6 pacientes) de doença não detectável ao exame de cintilografia. Entretanto, devido à presença de doença metastática em mais de um sítio, tal fato não elevou a taxa de doença metastática. A Tabela 6 mostra esses achados.

CT	Ausente	Concordante	Não visível	Total
CTG óssea				
Ausente	116	0	6	122
Tórax	2	3	1 abdômen*	6
Abdômen	0	1	0	1
Pelve	1	0	1 abdômen*	2
Crânio	1	0	0	1
Difuso	0	6	0	6
Total	120	10	8	138

Tabela 6: Correlação entre a cintilografia e a tomografia de abdômen e tórax em relação à presença de metástase óssea. * Discordância frente à topografia da metástase. CT = tomografia; CTG = cintilografia óssea

Avaliando-se a taxa de pacientes com doença metastática utilizando os exames convencionais, isto é, a radiografia torácica associada à ultrassonografia abdominal e à cintilografia óssea, a taxa de pacientes com doença metastática foi de 13.8%, com intervalo de confiança variando entre 8.08 a 19.55. Ao realizar-se o estadiamento utilizando a tomografia de abdômen e tórax associada à cintilografia óssea, a taxa de pacientes com doença metastática foi de 28.3%, com intervalo de confiança variando entre 20.78 e 35.95. Devido ao fato dos intervalos de confiança não se sobreporem, observa-se diferença estatisticamente significativa entre os achados.

DISCUSSÃO

5. Discussão

5.1. Estádio Clínico TNM

O TNM, atualmente em sua sétima edição e aprimorado a cada uma delas, constitui a melhor forma de avaliação prognóstica dos tumores. A partir da quarta edição, a AJCC e o TNM têm apresentado manuais idênticos. O manual da AJCC sofreu várias modificações, porém, frente ao câncer de mama, a classificação se manteve semelhante na terceira (1988), quarta (1992), quinta (1997) e sexta edição (2002) (<http://www.cancerstaging.org/products/pastedititions.html>), apresentando poucas alterações na sétima edição (2010) (Edge *et al*, 2010). Atualmente, as mudanças nas classificações, mesmo que mínimas, podem determinar alterações no estadiamento, dificultando a comparação entre bases de dados, visto que um mesmo paciente pode apresentar classificações diferentes, fato que dificulta a comparação temporal de bases de dados, bem como avaliação temporal de curvas de tendência entre populações. Por isso, no presente estudo, utilizou-se a sétima edição do TNM.

Outro fato, que se torna cada vez mais presente em nosso meio, é a utilização de exames complementares no estadiamento. Até a presente edição do TNM, não há descrição de quais exames adicionais devam ser realizados, porém descreve a necessidade da realização de avaliação radiológica e de cintilografia óssea para pacientes em estágio III, e que as pacientes em estágio IV raramente se apresentam nesta condição ao exame clínico (Edge *et al*, 2010).

O NCCN, um guia de avaliação e tratamento para o câncer de mama, sugere a realização de exames em função de queixas clínicas. Até a edição de 2011, o mesmo relatava a importância de exames radiológicos de tórax e abdômen

para pacientes no estágio III; contudo, a partir da edição de 2012, tornou-se mais enfático nos exames, sugerindo a utilização da tomografia computadorizada abdominal e torácica (NCCN, 2012). O NCCN 2012 mostra-nos uma tendência da literatura, mas o quanto estaremos fazendo de hiper diagnóstico de lesões pequenas, assintomáticas, em que a quimioterapia determinará respostas parciais em um tempo finito, ainda precisa ser avaliado. Fato é que a tomografia apresenta melhor resolução, com maiores sensibilidade e especificidade para detecção de lesões em relação aos exames convencionais. A definição da necessidade de exames mostra uma tendência da literatura, porém a realização dos mesmos dificulta a comparação de resultados entre serviços e países, visto que questões socioeconômicas e tecnológicas encontram-se presentes e são de difícil mensuração, e diferentes métodos de estadiamento utilizados podem determinar diferentes resultados.

Nesse sentido, o *Breast Health Global Initiative* (BHGI) sugere, para o estadiamento, a utilização da tecnologia disponível em cada país. Devido ao fato da taxa de doença metastática ser baixa em pacientes com estágio I ou II, o mesmo sugere a realização de exames de estadiamento somente em pacientes no estágio clínico III, os quais devem ser a cintilografia óssea, radiografia do tórax e ultrassonografia hepática, devendo estes constituírem os exames mínimos a serem realizados, mesmo em países com recursos limitados (Shyyan R *et al*, 2006). No nosso serviço, antes do início do protocolo, utilizavam-se, para o estadiamento, os exames convencionais, porém, após avaliação dos resultados iniciais (Vieira *et al*, 2009), a radiografia e a ultrassonografia foram substituídas pela tomografia computadorizada.

Não se deve esquecer de que, em função das características das alterações radiológicas, ocorrerão situações sobre as quais não será possível definir se devem ser consideradas como metastáticas ou não. Neste sentido, devido à necessidade de exames adicionais ou reavaliação com exames, chamados de controle, em curto período de tempo, o TNM define que o estadiamento final deve ser concluído e categorizado após a realização dos exames adicionais de controle de 6 meses e, caso estes ainda não consigam definir, a paciente deve ser considerada com ausência de doença metastática (Edge *et al*, 2010). Ravioli *et al* (1998) consideraram que as pacientes com achados anormais e que não evoluíssem com doença metastática em 6 meses seriam consideradas sem metástase, e aquelas que evoluíssem seriam consideradas como inicialmente metastáticas. Todavia tal fato se torna mais complexo com o uso atual de terapias neoadjuvantes e adjuvantes. Em nosso estudo, não foi possível caracterizar se alterações aos exames de imagem eram benignas ou malignas em 14 pacientes. Destas, 3 evoluíram com metástase em curto período de tempo, mas, devido à evolução da doença metastática em locais e períodos distintos, ocorrendo progressão em outros sítios e estabilidade nas alterações iniciais, todas essas pacientes foram consideradas como sem metástase, situação que poderia ser resolvida em próximo estudo, com realização de biópsias destas lesões. Fato é que o esquema de quimioterapia AC-T, em geral, ocorre em 5 meses, podendo-se definir como metastático ao exame inicial apenas o achado que aumenta de tamanho, ou lesões que diminuem de tamanho durante a quimioterapia. Alterações estáveis geralmente são consideradas como benignas, apesar de poderem representar doença metastática estável durante a quimioterapia, embora, pelo TNM, devam ser consideradas como não metastáticas. Da mesma forma, definido o tratamento, tem-

se dificuldade em realizar exames de seguimento, visto que a paciente encontra-se em tratamento por 5 meses e os exames são realizados no período de 3 a 6 meses.

5.2. Carcinoma Mamário Localmente Avançado

O carcinoma mamário localmente avançado (CMLA) compreende um grupo heterogêneo de entidades clínicas, biológicas e anatomopatológicas, que, sob o ponto de vista prognóstico, apresenta características e comportamento distintos que convergem na necessidade imperiosa de planejamento terapêutico multidisciplinar envolvendo oncologista clínico, cirurgião oncológico /mastologista e radioterapeuta.

Os critérios utilizados para definição de doença localmente avançada são tumores com diâmetro superior a 5 cm; envolvimento linfonodal extenso, incluindo adenomegalia axilar fixa (N2) ou supra clavicular homolateral (N3); envolvimento direto da pele ou parede torácica; e carcinoma inflamatório de mama.

As pacientes portadoras de neoplasias localmente avançadas de mama devem ser cuidadosamente estadiadas, a fim de se estabelecer, com máxima acurácia, a extensão local, regional e sistêmica da doença. A avaliação locorregional é bem desempenhada pela mamografia, ecografia mamária e RNM das mamas. O estadiamento para pesquisa de doença sistêmica poderá ser realizado por Raio X de tórax, ou tomografia computadorizada de tórax (tendo esta última a vantagem de permitir melhor avaliação dos linfonodos mediastinais e da cadeia mamária interna, além de maior sensibilidade e especificidade para detecção de nódulos pulmonares e lesões ósseas), cintilografia óssea e ecografia abdominal (com a ressalva de este ser um exame dinâmico e operador dependente), ou tomografia computadorizada de

abdome total (abdome superior e pelve), porém não há consenso na literatura.

Os principais fatores prognósticos das pacientes portadoras de doença localmente avançada são diâmetro tumoral e o comprometimento dos linfonodos axilares (Toonkel *et al*, 1986; Carter *et al*, 1989). A presença de carcinoma inflamatório e expressão aumentada de HER-2 constituem fatores prognósticos adversos adicionais. A sobrevida em 5 anos para mulheres cujos diâmetros tumorais são menores que 5 cm é de 65%, entre 5 a 10 cm de diâmetro de 36%, e aqueles de tamanho superiores a 10 cm, 16% (Valagussa *et al*, 1983).

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 QTN no CMLA datam da década de 70, tendo sido inicialmente empregada em pacientes inoperáveis para permitir melhor ressecção da lesão neoplásica (De Lena *et al*, 1978). Nas décadas subsequentes, com maior volume de publicações nesta direção, ficou demonstrada uma elevação na sobrevida das pacientes submetidas a este tipo de tratamento, mais evidente naquelas com respostas patológicas completas (Swain *et al*, 1987; Coccon *et al*, 1990; Fisher *et al*, 1997). Na última década, a quimioterapia neoadjuvante tornou-se amplamente aceita como tratamento padrão para o CMLA (Kaufmann *et al*, 2006). A quimioterapia neoadjuvante apresenta igual efetividade em termos de intervalo livre de doença e sobrevida global comparado à quimioterapia pós-operatória (adjuvante) (Rastogi *et al*, 2008). Atualmente o esquema quimioterápico de escolha é o emprego de antracíclicos com taxanos de forma sequencial, por apresentar elevadas taxas de resposta patológica completa (Van Der Hage *et al*, 2001; Rastogi *et al*, 2008).

5.3. Carcinoma mamário metastático

Os mais comuns sítios primários de metástases são ossos (51%), pulmão (17%), fígado (6%) e cérebro (16%), sendo que 10% dos pacientes com doença metastática terão lesões em sítios múltiplos (Patanaphan *et al*, 1988), porém estes sítios podem variar em função da fase do diagnóstico da doença metastática e do tratamento previamente realizado. Geralmente, em pacientes assintomáticas e sem tratamento prévio, os principais sítios de doença metastática são os ossos (6.5%), o fígado (0.6) e o pulmão (0.5) (Myers *et al*, 2001; Puglisi *et al*, 2005). Ao se avaliar pacientes com metástases, recentemente diagnosticados, observa-se que geralmente 84% destes são sintomáticos e 16% assintomáticos (Samant *et al*, 1999).

As pacientes com doença metastática constituem um grupo heterogêneo de doenças, com diferentes cenários, variando desde a presença de uma metástase isolada até a presença de doença multi-metastática. Atualmente, com o desenvolvimento da terapia sistêmica e dos meios de diagnóstico, há discordância frente a elevação nas taxas de sobrevida (Pagani *et al*, 2010; Roche & Vahdat, 2010). Fato é que o aprimoramento diagnóstico, detectando e diagnosticando lesões menores, pode falsear uma elevação na sobrevida, podendo representar um cenário decorrente de um viés do diagnóstico precoce da doença metastática (Pagani *et al*, 2010). Da mesma forma, 1 a 10% das pacientes com doença metastática podem ser curadas, fato que ocorre em pacientes oligometastáticas, em que o tratamento multidisciplinar é utilizado (Pagani *et al*, 2010).

Não existe consenso frente ao tratamento ideal da paciente metastática, de tal forma que a seleção do tratamento depende de vários fatores, como as características do tumor, a agressividade da doença, a resposta a tratamentos

prévios, o tempo da recorrência, tratamentos utilizados no passado e doses cumulativas. O tratamento tem por objetivo o máximo controle dos sintomas, visando elevação da qualidade de vida e possível elevação na sobrevida (Roche & Vahdat, 2010).

Das 138 pacientes avaliadas neste protocolo de pesquisa, 80 foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante com o esquema AC-T, 39 foram submetidas à quimioterapia paliativa, e 19 pacientes, com ausência de doença metastática, foram submetidas a outra modalidade de tratamento.

5.4. Metástase óssea

O osso constitui o principal sítio de metástase no câncer de mama, sendo que, em pacientes assintomáticas, esta taxa é de 8.3% (Myers *et al*, 2001), encontrando-se presente em 47% das pacientes com doença metastática e 69% das pacientes que vão a óbito (Coleman *et al*, 1987; Coleman *et al*, 1988).

90% das metástases ósseas encontram-se na medula óssea. Clinicamente, apresentam-se com dor no esqueleto axial e os locais de metástase mais frequentes são a coluna, as costelas, pelve, crânio e fêmur. Na presença de dor, a avaliação é fundamental, visando ao diagnóstico e procurando evitar uma fratura patológica.

A radiologia convencional mostra-se alterada quando se observa de 30% a 50% da perda mineral óssea (Tartar *et al*, 2008) e estudos demonstram que a tomografia computadorizada é mais sensível para detectar metástases ósseas comparada ao RX convencional, em uma mesma região, inclusive sendo indicada para avaliação e controle pós tratamento (Bellamy *et al*, 1987).

As lesões metastáticas podem ser osteolíticas, osteoblásticas ou mistas, sendo que, em sua maioria, são líticas ou mistas, com uma pequena porção de lesões puramente escleróticas. A cintilografia óssea apresenta 95% de sensibilidade, necessitando de menos de 5% de alteração óssea local para detecção de lesão, com uma taxa de falso negativo de 2% (Coleman *et al*, 1988), a qual depende do tipo de tumor e da lesão, sendo mais frequente naquelas puramente líticas e agressivas. A cintilografia é muito sensível na avaliação de lesões osteoblásticas por apresentarem maior atividade de reparação óssea. As lesões líticas ou osteoclásticas apresentam maior dificuldade de detecção, pois se apresentam frias (Algra *et al*, 1991). Desta forma, a sensibilidade é maior no câncer de próstata, apresentando padrão intermediário no câncer de mama.

A cintilografia permite avaliar o corpo todo, e a utilização da radiologia convencional auxilia na complementação dos achados da cintilografia. A tomografia e a ressonância apresentam elevada especificidade. Aproximadamente 50% das pacientes com lesões metastáticas na cintilografia, e radiografia óssea normal, terão doença metastática quando vistas pela tomografia computadorizada (Muindi *et al*, 1983). A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética são importantes na definição da alteração óssea. Estudos têm demonstrado que a ressonância nuclear magnética é mais sensível e específica que a cintilografia para detecção de metástases ósseas (Algra *et al*, 1991). O uso do F-18 FDG-PET (2-[¹⁸F] Fluoro-2-deoxi-D-glicose pósitron emission tomography) apresenta maior sensibilidade que a cintilografia, sendo positivo na maioria das pacientes com doença metastática não tratada (Fogelman *et al*, 2005), porém o custo e o número ainda limitado de equipamentos atualmente disponíveis no Brasil são fatores limitantes ao seu uso.

Neste estudo, apesar da tomografia computadorizada ter identificado 4.3% de pacientes metastáticas (6) nas quais a cintilografia óssea foi considerada normal, tal fato não elevou a taxa de doença metastática, visto que estas pacientes apresentavam doença metastática em mais de um sítio. Da mesma forma observou-se que, em 1.5% das pacientes, a topografia da alteração cintilográfica não se correlacionou com o achado tomográfico (Tabela 6).

5.5. Metástase pulmonar

A maioria das pacientes com doença metastática pulmonar é assintomática, exceto na presença de derrame pleural volumoso e linfangite carcinomatosa, o que ocorre geralmente durante a evolução da doença, quando o envolvimento pulmonar/ pleural encontra-se presente em 15 a 25% das pacientes. Em estudos de autópsia, porém, esta taxa chega a 70% (Tartar *et al*, 2008).

Metástases pulmonares são, em geral, periféricas, com aspecto nodular e distribuição randômica e dimensões variadas, com predomínio nas regiões inferiores dos pulmões e, se grandes (maiores que 1 cm), podem ser detectadas pela radiografia simples do tórax. O envolvimento pleural comumente é unilateral e no mesmo lado da doença mamária, apresentando-se como focos de espessamento nodular, áreas de espessamento em placa ou focos de realce. Os linfonodos da cadeia mamária interna em geral não são visualizados a tomografia, de tal forma que, quando vistos e maiores de 6 mm, são considerados de risco. A linfangite carcinomatosa é frequentemente observada à tomografia, sendo geralmente bilateral (Tartar *et al*, 2008).

A radiografia do tórax tem menor custo, utiliza menor dose de radiação

ionizante, sendo normalmente utilizada para a avaliação inicial e o seguimento, porém apresenta taxas de diagnóstico inferior e exames falso-negativos em até 30% dos casos. Dessa forma, a tomografia constitui a modalidade preferencial para a avaliação de metástase pulmonar (Seo *et al*, 2001). A tomografia é 10 a 20 vezes mais sensível na identificação de nódulos pulmonares, apresentando 100% de sensibilidade e 89.1% de especificidade, detectando lesões acima de 0.5 cm. A ressonância nuclear magnética (RNM) pode detectar lesões maiores de 5 mm, não utiliza radiação ionizante, porém é considerada exame complementar à tomografia (Tartar *et al*, 2008). Fato é que, dos 15.6% de achados alterados a tomografia, somente 9.8% são metástases.

5.6. Metástase hepática

O fígado constitui o terceiro local mais frequente de doença metastática mamária, estimado em 3 a 8% das pacientes, sendo baixa em pacientes assintomáticas em estágio precoce. Estudos de autópsia, no entanto, mostram o envolvimento em até 61% das pacientes (Tartar *et al*, 2008).

A ultrassonografia abdominal é amplamente utilizada devido ao seu baixo custo e não utilização de radiação ionizante, porém é examinador dependente, influenciada pela constituição física do paciente, pela interação entre o observador e o paciente, localização da lesão nos órgãos abdominais e nos diversos segmentos hepáticos, além de outros aspectos como doenças associadas, entre elas, a presença de infiltração gordurosa hepática, que pode dificultar a detecção de lesões. Ela ainda é limitada para avaliar lesões pequenas, principalmente aquelas menores de 1 cm ou aquelas maiores porém isoecogênicas em relação ao parênquima

(Tiferes DA, D'Ippolito G, 2008). Trabalhos apresentam sensibilidade tão ampla englobando de 50 a 90% na detecção de lesões focais. As metástases hepáticas geralmente são solitárias ou múltiplas, sendo frequentemente hipoecóicas (Tartar et al, 2008). O aspecto ecográfico mais característico de metástase hepática é o de lesão hipo ou isoecogênica em relação ao parênquima circunjacente, rodeada por halo levemente hiperecótico, conferindo à lesão o aspecto de lesão em alvo ou “olho de boi”. A presença de halo tem alta sensibilidade para o diagnóstico de malignidade, estimado em cerca de 85%. Apesar do menor custo e da maior disponibilidade, este método tem menor reprodutibilidade em relação à tomografia computadorizada e à ressonância nuclear magnética, dificultando inclusive o controle evolutivo (Tiferes DA; D'Ippolito G, 2008).

A tomografia computadorizada apresenta 100% de sensibilidade e 97.6% de especificidade para detecção de lesões hepáticas, porém há a necessidade de contraste e o uso de radiação ionizante. As metástases são geralmente hipodensas pré contraste e, no caso de metástases do câncer de mama, hipovasculares (Tartar et al, 2008; Tiferes DA, D'Ippolito G, 2008). Comparando a tomografia em relação à ultrassonografia, observa-se um incremento de 6% da taxa de doença metastática hepática.

5.7. Exames de estadiamento no câncer de mama

Os exames clássicos de estadiamento são a ultrassonografia abdominal, a radiografia do tórax e a cintilografia óssea, mas há uma tendência à indicação de exames complementares em função do estágio e, nesse caso, há discussão sobre quais exames devem ser realizados. Neste sentido, uma revisão sistemática de 9

estudos, envolvendo 5.407 mulheres, mostrou que a cintilografia óssea detecta metástases ósseas em 0.5% das pacientes com estágio I, 2.4% no estágio II e 8.3% no estágio III. Em 4 estudos, com um total de 1.625 pacientes, a ultrassonografia abdominal revelou 0% de doença metastática no estágio I, 0.4% no estágio II e 2.0% no estágio III. Avaliando 2 estudos em que se utilizou a radiografia do tórax em 3.994 pacientes, a taxa de metástase pulmonar foi de 0.1% no estágio I, 0.2% no estágio II e 1.7% no estágio III. A taxa de falso negativo foi de 10-22% para a cintilografia óssea, 33-66% na ultrassonografia abdominal e 0-23% na radiografia do tórax. Tal estudo recomendou a utilização desses exames apenas em pacientes com estágio II, porém com número de linfonodos positivos superior a 4, e pacientes com estágio III (Myers *et al*, 2001). Há paciente com metástases ósseas nos estádios clínicos I e II, porém sua baixa taxa de incidência torna desnecessário o emprego de exames de imagem para estadiamento e “screening” nessas pacientes; todavia, no estágio clínico III, a elevada taxa de exames positivos sugere o uso rotineiro da radiografia torácica, ultrassonografia abdominal e cintilografia óssea (Puglisi *et al*, 2005).

Apesar de estudos sugerirem a não realização de exames adicionais em pacientes no estágio clínico I e II, tal fato é importante ao se considerar esses exames para o diagnóstico de lesões associadas, servindo como exames de base para futuros controles, sendo mais importantes no seguimento do que no diagnóstico. Da mesma forma, a identificação de achados suspeitos em pacientes no estágio clínico I e II, deve ser adequadamente avaliada, com confirmação histológica sistemática, visto a possibilidade de exame falso-positivo e a baixa frequência de doença metastática nesta população (Buzaid *et al*, 2007). Por outro lado, são necessários estudos adicionais para avaliar a população com estágio

clínico II com mais que 4 linfonodos comprometidos, embora haja trabalhos que sugerem a necessidade de realização de exames devido ao risco de metástases.

Pacientes com estágio III devem ser avaliadas com maior cuidado, visto que a taxa de doença metastática é elevada. Tal fato é fundamental para aquelas pacientes que farão parte de protocolos clínicos. Crump *et al* (1996), avaliando 30 mulheres com tumores ressecados T1-3, N1-2 e com ≥ 10 linfonodos axilares comprometidos, sugeriu que pacientes que fossem participar de protocolos clínicos fase II de terapia neoadjuvante deveriam ser submetidas ao exame de tomografia computadorizada, visto o numero de mulheres com doença metastática. Infelizmente, o numero limitado de sua casuística, observando 3/30 (10%) de doença metastática, limita o estabelecimento de uma conduta universal.

Na tentativa de selecionar o uso da cintilografia, procurou-se avaliar a taxa de metástases ósseas em diferentes estádios, observando-se em 0.7% das pacientes no estágio clínico EC I, 0.6% no EC IIa, 0.6% no IIb, 4% no EC IIIa, 16.7% no EC IIIb e 4.4% no EC IIIc, mantendo-se a recomendação de sua utilização em pacientes com o estágio III (Lee *et al*, 2005). Estudo japonês, utilizando análise multivariada, observou alto índice de doença metastática em pacientes com estágio III e também em pacientes com tumores grandes e grau histológico elevado em estágio II, sugerindo o uso da cintilografia óssea de maneira seletiva nesta população, visando à diminuição de custos (Koizumi *et al*, 2001).

A taxa de doença metastática eleva-se com o aumento do tamanho do tumor e o número de metástase linfonodal. Gerber *et al* (2003), avaliando 1.076 pacientes portadoras de câncer de mama, assintomáticas, observou doença metastática em 2,8% (30), achados suspeitos em 12,1% (130) e nos demais não observou doença metastática. Doença metastática foi mais frequente em função do

estádio T-TNM tumores pT1 (1,6%), pT2 (3,0%), pT.5.0cm (15.1%); $p < 0,001$ e estágio N-TNM, pN0 (1,9%), pN1-3+ (1,8%), pN4-9 (4,0%), pN10+ (18,7%), $p < 0,001$. Devido à taxa elevada de exames falso positivos (11.4%), o mesmo sugere a não realização de exames de estadiamento em pacientes assintomáticas, visando à diminuição de custos e redução da ansiedade das pacientes.

A realização de exames no estadiamento em geral leva à realização de novos exames adicionais, e a positividade para metástases eleva-se nos estádio IIB e III. Neste sentido, Barrett *et al* (2009) avaliaram 2.612 pacientes, sendo necessário o uso da tomografia complementar em 2.9% das pacientes, determinando assim diferentes taxas de verdadeiro e falso positivo no estádio I (0 e 2.6%), estádio IIa (0.3% e 3.8%), estádio IIb (6.0% e 13.1%), III (13.0% e 12.8%). Ao avaliar o custo do exame por caso diagnosticado, a tomografia mostrou-se custo-efetiva em pacientes com o estádio III (Barrett et al, 2009).

Achados anormais levam a necessidade de tomografia computadorizada, porém pouco se tem publicado em relação ao uso da tomografia em população assintomática portadora de câncer de mama. Kim *et al* (2010) avaliaram retrospectivamente 1.703 pacientes em que o estadiamento foi realizado com a tomografia computadorizada de tórax e abdome, observando achados anormais em 15.6% delas (266), entendendo-se por achados anormais nódulos pulmonares e hepáticos indeterminados ou suspeitos para metástases. Entre estas, 26 pacientes tinham metástases (1.5% do total das pacientes e 9.8% daquelas pacientes com achados anormais). Metástases foram detectadas em 6% das pacientes com estádio III. A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo da tomografia de pulmão foi de 100%, 89.1% e 11.3%, respectivamente, para metástase pulmonar; e 100%, 97.6% e 18.4% , respectivamente, para metástase hepática. A tomografia elevou a

taxa de diagnóstico de metástase em 6% das pacientes com estágio III, que eram na verdade estágio IV (Kim *et al*, 2010).

Nosso estudo se constitui ímpar na literatura, pois avaliou, nas mesmas pacientes (estádio III), a utilização dos exames padrão (radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal e cintilografia óssea) e comparou os achados em relação à tomografia computadorizada e desta associada à cintilografia, utilizando, para o mesmo, o cegamento por parte do examinador. Outro aspecto importante neste estudo foi o fato de a avaliação ser por paciente e não por exame. Nesse sentido, tanto a coleta como a avaliação dos exames radiológicos foram prospectivas, fato que valoriza os achados aqui apresentados. Através dos exames padrão, foram identificados 8.7% de pacientes com metástase, sendo necessários exames complementares em 17.4% das pacientes, fato que, ao final, demonstraria que 13.7% das pacientes eram portadoras de doença metastática. A utilização do estadiamento por tomografia computadorizada associada à cintilografia determinou uma taxa de 28.3% de doença metastática, elevando a taxa de doença metastática em 14.6% das pacientes, o que demonstra, em pacientes com estágio III, a importância da utilização da tomografia computadorizada abdominal e torácica.

Outro estudo avaliou 483 pacientes assintomáticas, com câncer de mama, estadiadas com tomografia abdominal e torácica. Frente ao estágio, a taxa de doença metastática com elevação do estágio para IV, devido à tomografia computadorizada, foi de 0% no EC I, 1.9% no EC II e 31.3% no EC III. A taxa de falso positivo foi de 7.7%, 9.0% e 8.7% nos estágio I, II e III, respectivamente (Tanaka *et al*, 2012). Também um aspecto importante observado neste estudo foi o fato de que as pacientes assintomáticas falso-positivas tiveram sobrevida semelhante às pacientes sem metástase e as pacientes verdadeiro-positivas tiveram

sobrevida inferior, fato também observado por Kim *et al* (2011). Essa alteração na sobrevida somente vem enfatizar a necessidade de um estadiamento mais apurado em pacientes com estágio III. Outro fato importante apontado - de que a taxa de doença metastática para o estágio III foi de 31.3%, apresenta valor próximo aos 28.3% observados em nosso estudo. Nas pacientes com lesões duvidosas, realizou-se controle tomográfico em 3 a 4 meses, ressonância nuclear magnética ou PET-CT. Lesões que não alteraram nos exames de seguimento, ou que se mostraram negativas na ressonância ou no PET-CT, foram consideradas negativas.

Outro questionamento presente na literatura refere-se à utilização da tomografia torácica, abdominal e pélvica em pacientes com câncer de mama, em substituição à cintilografia para detecção de metástases ósseas. Um estudo acompanhou 77 pacientes recém diagnosticadas como portadoras de tumores metastáticos da mama durante 12 meses a fim de avaliar metástases ósseas. A tomografia computadorizada observou metástases ósseas em 43 das 44 pacientes que apresentaram metástases ósseas, sendo que uma única paciente apresentava doença isolada única no fêmur; a cintilografia óssea detectou todas as pacientes com metástases ósseas, entretanto, em 11 casos, os achados da cintilografia eram falso positivos. Infelizmente, apesar deste trabalho mostrar dados interessantes e, inclusive, sugerir que pacientes com câncer de mama, quando realizam tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, não têm necessidade de realizar cintilografia óssea, este não nos mostra adequadamente o estágio das pacientes ou as características destas pacientes, fato que limita avaliações e comparações deste trabalho (Bristow *et al*, 2008). No presente estudo, caso fosse considerada a possibilidade de exclusão da cintilografia óssea do estadiamento, a taxa de doença metastática não se alteraria, porém a cintilografia óssea é de baixo custo, e é

fundamental para o diagnóstico dos sítios ósseos comprometidos e ainda importante para avaliação da resposta à terapêutica.

Novas tecnologias, como o PET-CT, necessitam de maiores estudos para que seja definida sua real importância, visto que os resultados ainda são discordantes. Bernsdorf *et al* (2012), avaliando o uso do PEC-CT em tumores maiores de 2cm, observou uma elevação na taxa de doença metastática em 14%, determinando uma modificação da terapêutica em 8% das pacientes (Bernsdorf *et al*, 2012). Groheux *et al* (2011), avaliando pacientes com as mesmas características, observaram que o PET-CT determinou informação útil em 13% das pacientes (cl clinicamente T3N0, T2N1 e T3N1) e modesta informação em pacientes IIa, podendo, então, dessa forma, ser útil em pacientes com tumores estadio IIb e IIIa (Groheux *et al*, 2011). Neste sentido o número de estudos ainda é limitado. Além disso, o PET-CT apresenta custo elevado e há poucos aparelhos disponíveis em nosso país, impossibilitando sua adição na prática clínica.

CONCLUSÃO

6- Conclusão

1. O estadiamento convencional, baseado na radiografia do tórax, associado à ultrassonografia abdominal e cintilografia óssea, demonstrou, para pacientes estágio III, inicialmente 8.7% de doença metastática, sendo necessária a realização de exames complementares em 17.4% das pacientes, determinando que 13.7% destas tinham doença metastática.
2. A associação da tomografia abdominal e torácica à cintilografia óssea determinou uma taxa de 28.3% de doença metastática, elevando a taxa de doença metastática em 14.6% das pacientes.
3. A tomografia revelou 4.3% de pacientes portadoras de metástase óssea, não detectadas à cintilografia, porém não elevou a taxa de pacientes com doença metastática.

BIBLIOGRAFIA

7. Bibliografia

Algra PR, *et al*, Detection of vertebral metastases: Comparison between MR imaging and Bone Scintigraphy; *RadioGraphics*; 1991; 11; 219-232.

Armato SG 3rd, *et al*, Computerized detection of pulmonary nodules on CT scans; *RadioGraphics*; 1999; 19; 1303-1311.

Bellamy EA, *et al*, Comparison of computed tomography and conventional radiology in the assessment of treatment response of lytic bony metastases in patients with carcinoma of the breast. *Clinical Radiology*. 1987, vol 38; 351-355.

Barrett T, Bowden DJ, Grenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Britton PD. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *British J Cancer*. 2009; 101: 1522-1528.

Bernsdorf M, Berthelsen AK, Wielenga VT, Kroman N, Teilum D, Binderup T *et al*. Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23:2277-2282.

Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke K, Zelen M, *et al*. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Eng J Med*. 2005; 353:1784-1792.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer-INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Atlas de mortalidade por câncer: 1979-1999. Rio de Janeiro, 2012. [acesso em 2008 dez 07]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/atlas/>.

Brislow AR, Agrawal A, Evans AJ, Burell HC, Cornford EJ, James JJ *et al*. Can computerized tomography replace bone scintigraphy in detecting bone metastasis from breast cancer? A prospective study. *The Breast* 2008; 17: 100-105.

Buzaid AC, Marques R, Mayer IA. Câncer de mama. In: Buzaid AC, Hoff PM. Manual prático de oncologia clínica do Hospital Sírio Libanês. 5a edição. Editora Dendrix, São Paulo, 2007. 1p-50.

Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989; 63(1): 181-187.

Cocconi, G., B. Di Blasio, *et al*. 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.

Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55:61-66.

Coleman RE, Rubens RD, Fogelman I. Reappraisal of the baseline bone scan in breast cancer. *J Nucl Med*. 1988; 29:1045-1049.

Crump M, Goss PE, Prince M, Girouard C. Outcome of extensive evaluation before adjuvant therapy in women with breast cancer and 10 or more positive axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 1996; 14: 66-69.

De Lena, M., R. Zucali, *et al.* Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, v.1, n.1, p.53-9. 1978.

De Santis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics 2011. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:409-418.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene RL, Trotti III A. *The AJCC Cancer Staging Manual*. Seventh Edition. Springer. New York. 2010. P345-376.

Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15(7): 2483-93.

Folgueman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron emission tomography and bone metastasis. *Semin Nuclear Med*. 2005; 35:135-142.

Gerber B, Seitz E, Muller H, Krause A, Reimer T, Kundt G, *et al.* Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast cancer research and treatment*. 2003; 82: 29-37.

Groheux D, Giacchetti S, Espie M, Vercellino L, Hamy AS, Delord M, *et al.* The Yield of F-FDG PET/CT in patients with clinical stage IIa, IIb, IIIa breast cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 2011; 52:1526-1434.

Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. *Cancer Statistics, 2010*. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.

Jemal, A., F. Bray, *et al.* Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, v.61, n.2, Mar-Apr, p.69-90. 2011.

Kaufmann, M., G. N. Hortobagyi, *et al.* Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*, v.24, n.12, Apr 20, p.1940-9. 2006.

Kim H, Han W, Moon HG, Min J, Ahn SK, Kin TY *et al.* The value of preoperative staging chest computed tomography to detect asymptomatic lung and liver metastasis in patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126:637-641.

Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. What do breast cancer patients benefit from staging bone scintigraphy? *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31(6)? 263-269.

Lee JE, Park SS, Han W, Kim SW, Shin HJ, Choe KJ, *et al.* The clinical use of staging bone scan in patients with breast cancer. *Cancer*. 2005; 104; 499-503.

Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T and Breast cancer disease site group of the cancer care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *Canadian Medical Association J* 2001; 164 (10): 1439-44.

Muindi J, Coombes RC, Golding S, Powles TJ, Khan O, Husband J. The role of computed tomography in the detection of bone metastases in breast cancer patients. *Br J Radiol* 1983; 56(664): 233-236.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Breast Cancer v1.2011.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Breast Cancer. [acesso em 2012 jan 01]. Disponível em:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: Can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:456-463.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55(2):74-108.

Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *South Med J* 1988; 81(9): 1109-12.

Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardelin GG, Russo S, Andretta C, Terlizzi S Di, Piga A. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann of Oncol* 2005; 16: 263-266.

Rastogi, P., S. J. Anderson, *et al.* Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*, v.26, n.5, Feb 10, p.778-85. 2008.

Ravioli A, Tassinari D, Pasini G, Polselli A, Papi M, Fattori PP et al. Staging of breast cancer: What standards should be used in research and clinical practice: *Ann Oncol.* 1998; 9:1173-1177.

Remy-jardin M, *et al.* Pulmonary nodules: detection with thick section spiral CT versus conventional CT. *Radiology*; 1993; 187; 513-520.

Roche H, Vahdata LT. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. *Ann Oncol* 2011; 22:1000-1010.

Samant R, Ganguly P. Staging investigations in patients with breast cancer. The role of bone scan and liver imaging. *Arch Surg* 1999; 134: 551-553.

Seo JB, *et al.* Atypical pulmonary metastases: Spectrum of radiology findings. *RadioGraphics.* 2001; 21:2; 403-417.

Swain SM, Sorace RA, BacleyCS, Danforth DN Jr, Bader J, Wesley MN et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47:3889-94.

Shyyan R et al. Breast cancer in limited-resource countries: Diagnosis and Pathology. *The Breast* 2006; 12(1): S27-37.

Tanaka S, *et al.* Use of contrast-enhanced computed tomography in clinical staging

of asymptomatic breast cancer patients to detect asymptomatic distant metastases. *Oncology letters*. 2012; 3: 772-776.

Tartar M, Comstock CE, Kipper MS. *Breast cancer imaging. A multidisciplinary multimodality approach*. 2008. Mosby Elsevier, Philadelphia.

Tiferes DA, D'Ippolito G. Neoplasias hepáticas: Caracterização por métodos de imagem. *Radiologia Brasileira*. 2008; 41(2): 119-127.

Toonkel LM, Fix I, Jacobson LH, Bamberg N, Wallach CB. Locally advanced breast carcinoma: results with combined regional therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989; 12(9): 1583-1587.

Valagussa, P., M. Zambetti, *et al*. T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis*, v.1, n.2, Apr-Jun, p.191-202. 1983.

Van Der Hage JAC, Van De Velde CJ. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001; 19(22): 4224-4237.

Valagussa P, Zambetti M, Bihdami P, de Lena M, Varini M, Zucali M, *et al*. T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis*. 1983; 1(2): 191-202.

Van Der Hag JAC, Van De Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelde 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*, v.19, n.22, Nov 15, p.4224-37. 2001.

Vieira RAC, Matthes AGZ, Bailão Jr A, Fregnani CMS, Gonçalves BCJ, Borges AKN, Uemura G, Folgueira MAAK. Papel da tomografia computadorizada abdominal e torácica no estadiamento de tumores mamários localmente avançados. *Rev Bras Mastol* 2009; S1. P64.

Vieira RAC. Sobrevida de pacientes portadores de câncer de mama. Estudo comparativo entre pacientes de Hospital Oncológico no Brasil e população Americana. [Pós-doutorado]. Botucatu; Faculdade de Medicina de Botucatu/ UNESP; 2009.



**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

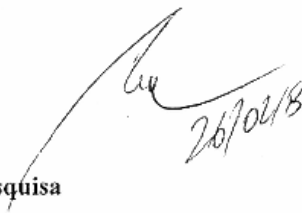
“Quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. Análise de fatores relacionados a resposta clínico-patológica e correlação com a assinatura gênica”.

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.

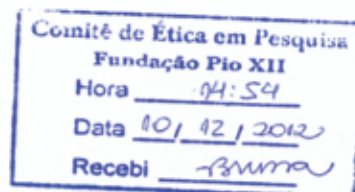
Ressaltamos que a cada 03 meses, deverá ser encaminhado ao CEP relatório sobre o andamento do referido projeto.

Atenciosamente,


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


26/02/08

Anexo B: Adendo do Projeto Inicial



Ao Dr. Sergio Vicente Serrano
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
 Hospital de Câncer de Barretos

Venho através desta carta, solicitar um adendo ao projeto 135/2008, intitulado "Quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. Análise de fatores relacionados à resposta clínico-patológica e correlação com assinatura gênica". O adendo refere-se a ampliação de um objetivo secundário, anteriormente previsto no projeto inicial: "Avaliar de forma adequada o estadiamento pré-operatório". O presente objetivo será especificado sob a forma: (1) Avaliar o impacto da mudança dos exames de estadiamento, em pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado, utilizando a tomografia abdominal e torácica em substituição a ultra-sonografia abdominal e a radiologia torácica; (2) Avaliar a concordância da taxa de metástase óssea, utilizando-se a cintilografia óssea em relação à associação da tomografia de tórax e abdômen. Tal mudança de objetivo não muda em nada o delineamento do projeto, não sendo necessária a mudança do consentimento livre e esclarecido, já assinado pelas pacientes. A mudança visa melhor adequação aos dados que já foram coletados e que farão parte da Dissertação do Dr Gustavo Fabene Garcia junto ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento/ Biotecnologia Médica/ Faculdade de Medicina de Botucatu/ UNESP, onde sou seu orientador. Informo que, os resultados obtidos a partir da avaliação destes objetivos, serão apresentados na Dissertação intitulada "Papel da tomografia computadorizada torácica e abdominal no estadiamento do carcinoma mamário localmente avançado".

Antecipadamente agradeço

Barretos, 10 de dezembro de 2012

René Aloísio da Costa Vieira

Rua Antenor Duarte Vilella, 1331 – Bairro Dr. Paulo Prata – CEP 14784-400 – Barretos – SP

Fone (17)33216600 – site: www.hcancerbarretos.com.br

Anexo C: Aprovação no CEP

	<h2 style="text-align: center;">Comitê de Ética em Pesquisa CEP</h2>
<p>Para: René Aloisio da Costa Vieira</p>	
<p>De: José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani Vice Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa</p>	
<p>Data: 07/12/2012</p>	
<p>Projeto de Pesquisa: 135/2008</p>	
<p>Prezado (a) Senhor (a),</p>	
<p>Venho, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos analisou os seguintes documentos do projeto 135/2008 “Quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. Análise de fatores relacionados a resposta clínico-patológica e correlação com a assinatura gênica”.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aprovou o Adendo feito ao Projeto Supracitado, em nome do Dr. Gustavo Fabene Garcia, com o título de “Papel da tomografia computadorizada torácica e abdominal no estadiamento do carcinoma mamário localmente avançado”, submetido em 06/12/2012; 	
<p>Atenciosamente,</p>	 <p style="text-align: center;">José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani Vice Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos</p>
<p style="text-align: center;">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</p>	

Anexo D: Aceitação para apresentação no “St Gallen Breast Cancer Conference”2113.



[Submission](#) | [My Profile](#) | [Edit abstract](#) | [Preview](#) | [Print](#)

This summary shows all parts of your abstract already submitted. If there are any missing required fields, a message is displayed in red. Please click **Finish Submission** at the bottom of the page or on the right hand side.

Abstract 348

[Finish Submission](#)

Baseline staging tests for locally advanced breast cancer.

R.A.C. Vieira¹, G.F. Garcia¹, A.G. Zucca-Matthes¹, G. Uemura², M.M. Brentani³, M.A.A.K. Folgueira³

¹Barretos - Sp/BR, ²Botucatu/BR, ³São Paulo/BR

Type: **Scientific poster abstract**

Topic: **Locally advanced and metastatic disease**

Additional Information:

Travel grant application. St.Gallen Oncology Conferences offers a limited number of travel grants for applicants from low income countries, who are younger than 40 years of age with a successfully submitted poster abstract. CV and grant application letter have to accompany the abstract submission and have to be sent electronically to info@oncoconferences.ch.



Goals

To evaluate the impact of different radiological exams in the clinical staging of locally advanced breast cancer (LABC) and the possibility to evaluate bone metastasis with computed tomography (CT) in substitution of scintigraphy.

Methods

A prospective clinical trial (www.clinicaltrials.gov; NCT00820690) performed in breast cancer women during 06/2008 to 05/2011. Patients with invasive carcinoma, clinical stage III, absence of systemic symptoms and absence of previous treatment were included. Exclusion criteria were the absence of invasive disease, staging exams and follow-up. The patients were submitted to a clinical examination, mammography, breast ultrasound and biopsy. To evaluate the presence of metastatic disease the patients were submitted to chest X-Ray, abdominal ultrasound, bone scintigraphy (conventional exams) and CT (abdominal and thoracic). In the presence of suspicion exams, complementary exams were performed. If the CT needs control, new exams were performed. All patients were submitted to neoadjuvant or palliative chemotherapy. At the end of study one radiologist reviewed all exams and medical reports. We evaluated the frequency of metastasis in the conventional exams and when the patients were evaluated with CT.

Results

148 patients were enrolled, but 10 patients were excluded. From the 138 patients, the median tumor size was 6.6cm (3-15cm). Evaluating the clinical

stage (TNM) there were 60.9% cT3, 38.4% cT4, 67.4% cN1, 25.4% cN2 and 2.2% cN3. After all exams performed 38 (28.3%) had metastatic disease. When we use conventional exams 8.7% had metastatic disease, but 17.4% needed complementary exams, leading to 13.8% [IC=8.08-19.55] of metastatic disease. When we use CT (abdominal and thoracic) and scintigraphy for staging, 28.3% [IC=20.8-34.9] had metastatic disease, with an increase of 14.5% of diagnosis of metastatic disease. The CT showed 6 patients (4.3%) with bone metastasis and normal scintigraphy, but it did not increased the frequency of metastatic disease.

Conclusion

Patients with LABC must be evaluated with a minimum of CT (abdominal and thoracic) added to the bone scintigraphy. The conventional exams decreased 14.5% of the metastatic disease diagnosis and the CT increased 4.3% of diagnosis of bone metastasis.

Affirmations

1. Abstracts should not be submitted to this conference, if you do not agree with the specific terms and conditions outlined below:

I declare that the work described in this abstract has appropriate approval under local, ethical and animal experimentation rules.

If my abstract is accepted for presentation at the congress, I also accept that the abstract will be published in the supplement issue to the journal "The Breast", as well on a CD-ROM and is made available on the congress website (www.oncoconferences.ch).

I am aware that only abstracts, which are actually presented at the conference by the presenting author will be published. Abstracts for which the presenting author has not registered until 15 January 2013 are considered withdrawn. If the presenting author is not able to attend the conference it is her/his responsibility to inform the conference secretariat accordingly about a substitute presenter until 15 January 2013. I am aware that it is the obligation of the presenting author to answer possible questions about her/his registration status sent on 16th January 2013 within 24 hours.

Accepted (mandatory)

Finish Submission

SG-BCC 2013 - 13th St.Gallen International Breast Cancer Conference 2013. www.oncoconferences.ch

For technical help, please contact bcc2013@webges.com.

Assunto: BCC 2013 – Confirmation Presentation
De: SG–BCC 2013 <bcc@webges.com>
Data: 10/01/13 13:54
Para: René Vieira <reneacv@terra.com.br>

13th International
St.Gallen–Breast Cancer Conference
St.Gallen/Switzerland, 13-16 March 2013

st.galleroncology
conferences

Dear René Vieira,

We are pleased to inform you that the Scientific Committee has selected your abstract #348 with the title
“ Baseline staging tests for locally advanced breast cancer ”
for presentation as a poster on

Friday, 15 March 2013 (all day)
The number of your poster is **269**
Maximum size of poster: **Height 140 cm and 90 cm width**

Please bring along this letter and mount your poster on **Friday** morning between 09.00 – 10.00 h on the board marked with your poster number in the poster area of the conference and remove it the same day by 18.00h at the latest (pins are available at the neighbouring Elsevier booth for free).

You are requested to be present at your poster during the morning and afternoon coffee breaks as well as during the lunch break for personal discussion about your results.

The abstract will be published in a supplement issue to the journal “The Breast” by Elsevier Publishers.

Finally we would like to remind you that the presenting author has to be fully registered as a conference participant in order to present the poster at the meeting and for its publication in “The Breast”. If not already done so, please register now on www.oncoconferences.ch.

As an poster author of an accepted poster you are entitled to register at the **early registration fee** of CHF 800.– (CHF 400.– for students/residents/nurses with proof of status) **until 15 January 2013**.

Kindly note that the extended deadline for the early fee registration applies only for the presenting author of an abstract.

Please note that if the presenting author is not registered until 15 January 2013 your abstract will be withdrawn which means that it will not be published.

Please let us also inform you that we offer a poster printing service offered by Elsevier. The service includes an easy and comfortable upload of your poster and you receive it directly at the conference site in the correct size and optimal quality. This is an option, not an obligation for poster authors. You will receive more information re this service

the next weeks on <http://sqbcc.poster-submission.com/> with an information letter sent to you by Elsevier.

Your poster will be published on a portal after the conference. Further information about this free of charge service will be sent to you in February 2013 also by Elsevier.

Looking forward to meeting you in St.Gallen!

Yours sincerely,
Abstract support

bcc2013@webges.com

Conference Secretariat SG-BCC 2013
St.Gallen Oncology Conferences
c/o ZeTuP
Rorschacherstr. 150
CH-9006 St.Gallen
P +41 71 243 0032 F +41 71 245 6805
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch

Chairpersons
Alan S. Coates, Centennial Park/Australia
Richard Gelber, Boston/USA
Aron Goldhirsch, Milano/Italy
Martine Piccart, Brussels/Belgium
Hans-Jörg Senn, St.Gallen/Switzerland
Beat Thürlimann, St.Gallen/Switzerland



Espaço para etiqueta

PCLQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EC III
Intenção 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 camara 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 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 á 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 $60\text{mg}/\text{m}^2$ associada a ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$ (4 ciclos)
Quimioterapia B: paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$ (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.

DELARAÇÃO 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.

Identificação da Paciente		
1	Identificação (número da ficha)	
2	Nome do paciente	
3	RGH	
4	Data de nascimento (DD/MM/AA) ____/____/____	
5	Data da admissão (DD/MM/AA) ____/____/____	
6	Tempo de história de evolução do tumor (em meses)	
7	Dor óssea 0-Não; 1-Sim; 99-ignorado	
8	Sintomas respiratórios / metástase 0-Não; 1-Sim; 99-ignorado	
9	Sintomas abdominais/ metástase 0-Não; 1-Sim; 99-ignorado	
10	Protocolo QTNeo: (1) USP-HCB (2) HCB-Radiologia	
Dados clínico-patológicos		
11	Estádio Clínico pré quimioterapia 0-0; 1-I; 2-II A; 3-IIB; 4-IIIA; 5-IIIB; 6-IIIC; 7-IV; 8-X; 99-ignorado	
12	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	
13	Tamanho do tumor pré (EF): _____	
14	EC – N: pré quimioterapia 0-N0; 1-N1; 2-N2; 3-N3; 4-Nx; 99-ignorado	
18	EC – M: pré quimioterapia 0-M0; 1-M1; 3-Mx; 99-ignorado	
16	Data da biópsia (1º bx, independente se de fora) (DD/MM/AA) ____/____/____	
17	Tipo histológico 1-CDI; 2-CDi; 3-CLI; 4-CDI+CLI; 5-CEC; 6 Linfoma 7-outro: _____	
18	RE 0-negativo; 1-positivo; 2-não avaliado	
19	RP 0-negativo; 1-positivo; 2-não avaliado	
20	c-erbB-2 1-0; 2-+; 3-++; 4-+++	
21	FISH: (0) não avaliado (1) negativo (2) positivo	
22	Grau histológico 1-G I; 2- G II; 3-G III; 99-ignorado	
Dados Radiológicos 1º		
23	RX Tórax 1ºParênquima: 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3 – Duvidoso 4- Metastático	
	Especificar: _____ _____	
24	RX Tórax 1º Ósseo: 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3 – Duvidoso 4- Metastático	
	Especificar: _____ _____	
25	US Abdominal 1º: 1- Normal 2 - Alteração inespecífica 3-Duvidoso 4- Metastático 5-Complementação com CT 6-Complementação com RNM ou CTG Hemácias marcadas	
	Especificar: _____ _____	

26	CTG Óssea 1º: 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3 – Duvidoso 4- Metastático	
	Especificar: _____ _____	
27	CTG óssea metastático: (0) ausente (1) Tórax (2) Abdômen (3) Pelve (4) Crânio (5) Axial	
28	Data da 1º CT ____/ ____/ ____	
29	CT Tórax 1º: 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3 – Necessita controle 4- Metastático	
	Especificar: _____ _____	
30	CT Tórax 1º metástase óssea: (0) ausente (1) presente-lítica (2) presente-blástica	
31	CT Tórax 1º metástase óssea: (0) ausente (1) concordante CTG (2) não visível CTG	
32	CT Abdômen 1º: 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3 – Necessita controle 4- Metastático	
	Especificar: _____ _____	
33	CT Abdômen 1º metástase óssea: (0) ausente (1) presente-lítica (2) presente-blástica	
34	CT Abdômen 1º metástase óssea: (0) ausente (1) concordante CTG (2) não visível CTG	
35	CT Pelve 1º: 0-Não realizado 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3 – Necessita controle 4- Metastático 5- Necessita US transvaginal	
	Especificar: _____ _____	
36	CT Pelve 1º metástase óssea: (0) NR (1)ausente (2) presente-lítica (3) presente-blástica	
37	CT Pelve 1º metástase óssea: (0) NR (1)ausente (2) concordante CTG (3) não visível CTG	
38	US Transvaginal 1º: 0-Não realizado 1- Normal 2- Alteração inespecífica 4- Metastático 3 – Duvidoso: _____	
39	CEA pré-quimioterapia: _____, _____	
40	CA 15-3 pré-quimioterapia: _____, _____	
	Dados Radiológicos Controle 2º	
41	Data do 2º exame (DD/MM/AA) ____/ ____/ ____	
42	Tamanho do tumor (EF): _____	
43	Resposta clínica: (0) D. estável (1)Progressão PD 20% (2) R. parcial 30% (3) R. completa	
44	CT Tórax 2º: 0-Não realizado 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3- Metastático	
45	CT Abdômen 2º: 0-Não realizado 1-Normal 2- Alteração inespecífica 3- Metastático	
46	Solicitação exame controle Pesquisador: (0) ausente (1) presente	
	Especificar: _____ _____	
	Considerações Finais	
47	Data do levantamento (DD/MM/AA) ____/ ____/ ____	
48	Motivo exclusão do Protocolo QT neoadjuvante: (0) não excluído (1) Doença metastática (2) CA inflamatório (3) histologia diferente (4) ausência de condições clinicas – cardiopatia (5) ausência de condições– idade (6) indisponibilidade de seguimento (7) alteração no T devido a exames radiológicos (8) outros: _____ (9) Protocolo HCB-Radiologia	