



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

LORENA SOFIA DOS SANTOS ANDRADE

**ANÁLISE DAS DIFERENÇAS CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICAS DE
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA QUE REALIZARAM EXAME
IMUNOHISTOQUÍMICO E AS QUE NÃO REALIZARAM.**

CAMPINA GRANDE – PB
2014

LORENA SOFIA DOS SANTOS ANDRADE

**ANÁLISE DAS DIFERENÇAS CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICAS DE
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA QUE REALIZARAM EXAME
IMUHISTOQUÍMICO E AS QUE NÃO REALIZARAM.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel e Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Mathias Weller

CAMPINA GRANDE – PB
2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

A553a Andrade, Lorena Sofia dos Santos.

Análise das diferenças clínico-histopatológicas de pacientes com câncer de mama que realizaram exame imunohistoquímico e as que não realizaram [manuscrito] / Lorena Sofia dos Santos Andrade. - 2014.

36 p.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.

"Orientação: Prof. Dr. Mathias Weller, Departamento de Biologia".

1. Câncer de mama. 2. Neoplasia mamária. 3. Exame imunohistoquímico. 4. Terapia hormonal. I. Título.

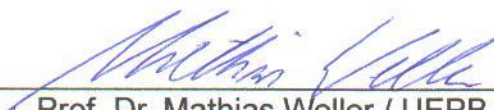
21. ed. CDD 616.994

LORENA SOFIA DOS SANTOS ANDRADE

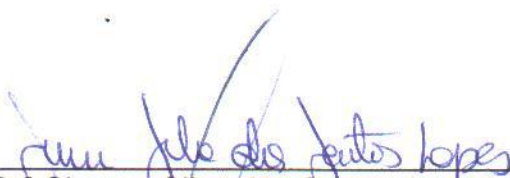
**ANÁLISE DAS DIFERENÇAS CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICAS DE
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA QUE REALIZARAM EXAME
IMUHISTOQUÍMICO E AS QUE NÃO REALIZARAM.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação Ciências Biológicas
da Universidade Estadual da Paraíba, em
cumprimento à exigência para obtenção do
grau de Bacharel e Licenciado em Ciências
Biológicas.

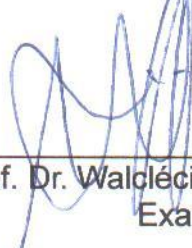
Aprovada em 21/03/2014.



Prof. Dr. Mathias Weller / UEPB
Orientador



Prof.ª Dr.ª Simone Silva dos Santos Lopes / UEPB
Examinadora



Prof. Dr. Waldécio Moraes Lira / UEPB
Examinador

Dedico a realização deste trabalho a minha querida prima Lucinalva Pereira por ter vencido o Câncer de Mama duas vezes, e à minha mãe, que sempre esteve ao meu lado, apesar das dificuldades, e que me ensinou entre tantas coisas, que a maior herança que ela pode me deixar é a educação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à **Deus**, por se fazer presente em minha vida. Por me dar forças durante os momentos que pensei em desistir, mas cujos verdadeiros milagres derrubaram barreiras e me fizeram avançar na estrada da vida.

À minha mãe, **Maria Gomes**, que cheia de amor e sabedoria me trouxe ao mundo e me ensinou a viver. Agradeço, infinitamente, por todo amor, carinho, dedicação e educação, ofertados ao longo de minha vida.

Ao meu avô, **José Gomes**, que aos 90 anos é o meu maior exemplo de paciência, sabedoria, bondade e amor. Aos meus **irmãos, primos, tios e tias** que contribuíram direta ou indiretamente para a minha formação.

Ao meu professor, **Mathias Weller** por sua paciência, orientação e confiança, que me fizeram acreditar que este trabalho era possível.

Aos professores do Curso de Ciências Biológicas, cujos ensinamentos foram essenciais para minha trajetória acadêmica, guardarei para sempre cada um de vocês em meu coração.

À **Jamilla Marques** e **Karla Cavalcante**, que ao longo desses anos caminhamos juntas a esta vitória. Obrigada pela companhia nas longas horas de estudo. Obrigada pelo companheirismo e dedicação!

Aos amigos de ontem, hoje e sempre, aos quais sei que posso contar em todos os momentos, que fazem parte da minha história e com certeza são grandes responsáveis pela pessoa que sou hoje, em especial **Paula Loureiro**, amiga há 20 anos!

Às demais pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste sonho. Deus ilumine a todos!

*“Comece fazendo o que é necessário,
depois o que é possível, e de repente
você estará fazendo o impossível.”*

São Francisco de Assis

Análise das diferenças clínico-histopatológicas de pacientes com câncer de mama que realizaram exame imunohistoquímico e as que não realizaram.

ANDRADE, Lorena Sofia dos Santos.

RESUMO

O câncer de mama no Brasil é a maior causa de morte por câncer entre as mulheres. Fatores prognósticos clássicos (idade, tamanho do tumor, grau) servem como preditor da sobrevida do paciente. Além destes, existem os marcadores moleculares, que seleciona pacientes que se beneficiam com a terapia hormonal e imunoterapia. O exame imunohistoquímico (IHQ) para análise dos receptores hormonais e outros marcadores moleculares é o mais utilizado no Brasil, por ter menor custo. O Ministério da saúde exige que hospitais credenciados ao SUS realizem este exame, porém a FAP (Fundação Assistencial da Paraíba), referência em oncologia e campo desta pesquisa, não realiza o exame imunohistoquímico, obrigando os pacientes a realizá-los em laboratórios particulares, onde custa em média 500 reais, e a maioria não possui condições de arcar com os custos. O objetivo deste estudo é avaliar as diferenças clínicas e histopatológicas entre pacientes que realizaram IHQ e as que não realizaram. Para isto foram analisados e comparados os dados de prontuários, do período de 2005 a 2011, em um Hospital do Estado da Paraíba, que atende à cidade de Campina Grande e cidades vizinhas. Verificou-se um aumento na frequência da realização do IHQ, em 2005 apenas 26,06% realizaram IHQ, em 2010, 51,61% ($p=0,0007$). Dos tumores diagnosticados em 2005, 53,01% eram T2, em 2010 a prevalência, com 51,72% dos diagnósticos eram T1 ($p=0,0401$). No grupo com IHQ, o grau III teve uma redução (18,58%) em relação as pacientes sem IHQ (25,47%) ($p=0,0403$). Das pacientes com IHQ que tiveram os linfonodos avaliados, 61,49% eram livres de comprometimento linfonodal, e no grupo sem IHQ, apenas 36,25% não possuíam linfonodos afetados ($p=>0,0001$). Concluiu-se que a utilização do exame IHQ para pacientes com câncer de mama, aumenta as chances de diagnóstico precoce e bom prognóstico.

Palavras-chaves: Imunohistoquímico. Prognósticos. Marcadores Moleculares. Terapia hormonal.

Analysis of clinical and histopathological differences of patients with breast cancer who underwent immunohistochemical examination and those who did not attend.

ANDRADE, Lorena Sofia dos Santos.

ABSTRACT

Breast cancer in Brazil is the leading cause of cancer death among women. Classics (age, tumor size, grade) Prognostic factors serve as a predictor of patient survival. Besides these there are molecular markers that selects patients who benefit from hormonal therapy and immunotherapy. The immunohistochemical examination (IHC) for analysis of hormone receptors and other molecular markers is the most used in Brazil, due to lower cost. The Ministry of Health requires that SUS hospitals accredited to perform this test, but the FAP (Fundação Assistencial da Paraíba), a reference in this field and oncology research, does not perform immunohistochemical examination, forcing patients to perform them in private laboratories where costs on average 500 dollars, and most do not afford to pay the costs. The objective of this study is to evaluate the clinical and histopathological differences between patients who underwent IHC and not done. For this we analyzed and compared data from medical records for the period 2005-2011, in a state of Paraíba Hospital, which serves the city of Campina Grande and nearby towns. There was an increase in the frequency with which the IHC in 2005 only 26.06 % had IHC in 2010, 51.61 % ($p = 0.0007$). Tumors diagnosed in 2005, 53.01 % were T2, the prevalence in 2010, with 51.72 % of the diagnoses were T1 ($p = 0.0401$). In the group with IHC, grade III was reduced (18.58%) compared to patients without IHC (25.47%) ($p = 0.0403$). Of the patients who had IHC lymph nodes evaluated, 61.49 % were free of lymph node involvement, and the group without IHC, only 36.25% had no lymph nodes affected ($p = <0.0001$). We conclude that the use of IHC assay for patients with breast cancer, increases the chances of early diagnosis and good prognosis.

Keywords: Immunohistochemical. Prognostic. Molecular Markers. Hormonal Therapy.

1 INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo (INCA, 2013).

O câncer de mama (CM) é provavelmente o tipo de câncer mais temido entre as mulheres, devido à sua alta frequência e, sobretudo, pelos seus efeitos psicológicos, que afetam a percepção de sexualidade e a própria imagem pessoal. Segundo Vieira (2010), no Brasil, o câncer de mama é o tumor que mais mata mulheres, sendo cerca de 11.000 óbitos por ano.

Brewster (2007) mostra que o prognóstico para câncer de mama é relativamente bom se for diagnosticado nos estágios iniciais. A mediana cumulativa da sobrevida geral em cinco anos é de aproximadamente 65% em países desenvolvidos, 56% naqueles em desenvolvimento e 61% no mundo (BOZZETTI, 2007).

O Instituto Nacional do Câncer - INCA (2012), mostra que as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados. Esse tipo de câncer também é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (69/100 mil), Sul (65/100 mil), Centro-Oeste (48/100 mil) e Nordeste (32/100 mil). Na região Norte é o segundo tumor mais incidente (19/100 mil). Dados obtidos do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), vinculado ao SUS, mostram que nos últimos 10 anos ocorreram no Estado da Paraíba 1538 casos de morte por câncer de mama, dos quais 1512 são pacientes do sexo feminino, correspondendo a 98,28% do total.

Para o controle do câncer de mama, é fundamental buscar a integralidade de ações no sistema de saúde e a integração de serviços nos centros de tratamentos (KLIGERMAN, 2000).

O protocolo apresentado pela Associação Médica Brasileira e pelo Conselho Federal de Medicina no Projeto Diretrizes, Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama, em 2001, recomenda que a hormonioterapia seja empregada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo, sendo o benefício observado em pacientes na pré ou pós-menopausa, com ou sem utilização de quimioterapia. Além

disso, a pesquisa dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona é recomendada para todos os pacientes (BRITO, 2004)

O exame imunohistoquímico (IHQ) é essencial para a pesquisa dos receptores hormonais e outros marcadores moleculares, a partir dele que se pode iniciar uma terapia hormonal ou descartá-la. O Ministério da Saúde exige que Hospitais credenciados ao SUS para tratamento oncológico, realize o IHQ em todas as pacientes portadoras do câncer de mama e submetidas a retirada de material por procedimento cirúrgico. No entanto, alguns hospitais não cumprem essa obrigação e muitas mulheres deixaram de realizar este exame, é o caso do Hospital da FAP (Fundação Assistencial da Paraíba), onde foi realizada esta pesquisa.

Na perspectiva de contribuir nesse campo, o presente estudo foi concebido em função da existência de um problema de saúde relevante: a não realização do exame imunohistoquímico em um hospital considerado referência em oncologia. Esta pesquisa busca avaliar os principais prejuízos causados às mulheres que deixaram de realizar este exame, alertar a população do quão é necessário a realização do imunohistoquímico, denunciar a deficiência da assistência à paciente com câncer de mama em Campina Grande, cobrar fiscalização do Ministério da Saúde a estes hospitais que não realizam o exame IHQ.

Esta análise foi realizada a partir da identificação das pacientes que realizaram o IHQ e as que não realizaram, e conseqüente comparação das principais diferenças das condições clínicas e histopatológicas destas pacientes portadoras do câncer de mama que foram diagnosticadas e tratadas no Hospital da FAP, na cidade de Campina Grande – PB, no período entre 2005 e 2010.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Diagnóstico do Câncer de mama

O Ministério da saúde recomenda para detecção precoce e diagnóstico deste câncer, as seguintes estratégias: exame clínico anual da mamas a partir dos 40 anos e um exame mamográfico, a cada dois anos, para mulheres de 50 a 69 anos. Para as mulheres de grupos populacionais considerados de risco elevado para câncer de mama (com história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau antes dos 50 anos de idade; história familiar de câncer de mama bilateral ou de ovários em parentes de primeiro grau em qualquer idade; história familiar de câncer de mama masculina; ou mulheres com diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia ou neoplasia lobular) recomenda-se o exame clínico da mama e mamografia, anualmente, a partir dos 35 anos (INCA, 2012).

2.2 Sistema TNM (tumor-nódulos-metástase)

O sistema TNM trabalha prioritariamente com a classificação por extensão anatômica da doença, determinada clínica e histopatologicamente. O Sistema TNM para descrever a extensão anatômica da doença tem por base a avaliação de três componentes: T - a extensão do tumor primário; N - a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais; M - a ausência ou presença de metástase à distância. A adição de números a estes três componentes indica a extensão da doença maligna (INCA, 2004). A União Internacional Contra o Câncer acredita que é importante alcançar a concordância no registro da informação exata da extensão da doença para cada localização anatômica, porque a descrição clínica precisa e a classificação histopatológica (quando possível) das neoplasias malignas podem interessar a um número de objetivos correlatos, a saber: ajudar o médico no planejamento do tratamento, dar alguma indicação do prognóstico, ajudar na avaliação dos resultados de tratamento, facilitar a troca de informações entre os centros de tratamento e contribuir para a pesquisa contínua sobre o câncer humano (INCA, 2004).

2.3 Fatores Prognósticos e Preditivos

Até recentemente, os tumores de mama eram classificados utilizando-se fatores prognósticos tradicionais, como, estado linfonodal regional, tamanho do tumor, tipo e grau histológico, estadiamento da doença, os quais isoladamente têm limitada capacidade preditiva (WEIGEL, 2010).

Fatores prognósticos são características mensuráveis observadas no momento do diagnóstico e visam estimar a evolução clínica, a sobrevida global e o tempo livre de doença (ABREU, 2002). Enquanto os fatores preditivos são características associadas à resposta esperada a uma determinada terapia. Alguns fatores podem ser ao mesmo tempo prognósticos e preditivos, como os receptores hormonais e a amplificação e/ou superexpressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) (CIANFROCCA, 2004).

2.4 Exame Imunohistoquímico

A anatomia patológica conta com a imunohistoquímica, técnica tecidual in situ, utilizada na determinação do perfil de expressão proteica e que é de bastante valia para a patologia mamária atual. Em países com recursos limitados, como o Brasil, torna-se necessária a utilização de técnicas menos complexas e financeiramente mais viáveis que possam identificar os subtipos moleculares. (MARQUEZ, 2004).

A técnica de imunohistoquímica trata-se da detecção de uma proteína específica em um corte histológico através de uma reação antígeno-anticorpo que resulta na marcação dessa proteína pesquisada com um cromógeno. Na prática, a imunohistoquímica é usada para a detecção de marcadores tumorais, de modo a identificar certos tipos histológicos e, quando possível, direcionar o tratamento (RABENHOSRT, 2010). No CM os principais marcadores detectados através de imunohistoquímica são os receptores de estrógeno e de progesterona (ER e PR), Ki-67 e c-erb-B2 (HER2) (VOLPI, 2000).

2.5 Receptor de Estrógeno (ER) e Receptor de Progesterona (PR)

Estes receptores hormonais são proteínas especializadas, presentes em células mamárias, que ao se ligarem aos hormônios correspondentes desencadeiam uma série de eventos implicados com várias funções celulares, incluindo multiplicação celular e, conseqüentemente, o crescimento do tumor (EISENBERG, 2001).

2.6 HER2 e ki67

O proto-oncogene C-erb-B-2 ou oncogene HER-2 trata-se de um gene localizado no cromossomo 17, que codifica uma proteína semelhante ao receptor do fator de crescimento epidérmico, sua expressão reflete um aumento da atividade proliferativa da lesão. Considera-se a positividade imunohistoquímica a esse marcador um fator prognóstico desfavorável com diminuição do tempo de remissão da doença e diminuição da sobrevida (CLIMENT, 2001).

O Ki67 pode ser considerado como um fator de proliferação facilmente avaliado e reprodutível e pode ser uma alternativa ou complemento ao grau histológico como uma ferramenta de prognóstico e para a seleção de tratamento adjuvante (MARIE et al, 2010). Foi demonstrado o valor prognóstico do ki67 em pacientes com câncer de mama e linfonodos negativos, mas também revela que o impacto prognóstico é restrito a tumores RE positivos e grau histológico 2 (MARIE et al, 2010). Existem muitos marcadores de proliferação, mas o ki67 tem um preço acessível, uma técnica de fácil avaliação e reprodutível, e também tem a vantagem de que ele pode ser avaliado em blocos de parafina (MARIE et al, 2010).

2.7 Subtipos Moleculares do Câncer de Mama

2.7.1 *Luminal A*

Representa cerca de 60% dos casos de carcinomas de mama, apresenta em relação aos demais, o melhor prognóstico (WEIGEL, 2010). Classificam-se como luminais A os tumores positivos para receptor de estrogênio (RE) e/ou receptor de progesterona (RP), e negativos para HER2 (SORLIE et al, 2003). Estudos recentes

trazem ainda que esse subtipo deve ainda apresentar um índice de ki67 inferior a 14% de células neoplásicas imunomarcadas (CHEANG et al, 2009).

2.7.2 Luminal B

Os tumores do subtipo luminal B exibem, em sua maioria, receptores hormonais positivos e alto índice proliferativo. Embora recentemente, tem sido caracterizado pela positividade de pelo menos um dos receptores hormonais e ser HER2 positivo, e quando HER2 for negativo, é assim caracterizado por ter um índice de ki67 igual ou superior a 14% (CHEANG et al, 2009).

2.7.3 Superexpressão de HER2

Como o próprio nome indica, possui elevada expressão da oncoproteína HER2, porém apresenta negatividade para receptores hormonais (CIANFROCCA et al, 2004). Pacientes com diagnóstico primário de carcinoma de mama e com superexpressão de HER2 possuem um pior prognóstico em relação aos pacientes que não apresentam essa amplificação gênica (WOLFF et al, 2007). A utilização da imunoterapia com trastuzumabe, melhora acentuadamente o prognóstico dessas pacientes (RAKHA et al, 2010).

2.7.4 Triplo Negativo

O triplo negativo apresenta negatividade tanto para os receptores hormonais, quanto para a superexpressão de HER2. Espera-se assim, que pacientes com esse perfil, não se beneficiem do uso do trastuzumabe, nem de terapias hormonais, como o tamoxifeno, e nem dos inibidores de aromatase (IRVIN, 2008).

2.8 Terapias

Atualmente, o tratamento do câncer de mama tem como base uma abordagem multidisciplinar, podendo-se acrescentar à cirurgia abordagens complementares como a radioterapia, a quimioterapia, a imunoterapia e a hormonoterapia. Estes tratamentos têm como objetivo um melhor controle local e

sistêmico da doença, com consequentes reduções da recorrência e ganhos em sobrevida (RAYMOND et al, 2001).

Os quimioterápicos geralmente agem nas vias de síntese, replicação e reparo do DNA de células com alta taxa de replicação, dentre as quais as células neoplásicas. Como consequência inevitável, estas drogas também agem em células não tumorais, como as dos folículos pilosos, mucosa intestinal e células hematopoiéticas, acarretando alguns efeitos colaterais, como alopecia, diarreia, anemia, leucopenia e plaquetopenia. Esses efeitos são reversíveis, porém em alguns casos letais (CHABNER et al, 2006). A descoberta de atividade antineoplásica das antraciclinas levou a sua utilização, em larga escala, no tratamento de neoplasias hematológicas e tumores sólidos com bons resultados (MINOTTI, 2004). O esquema CMF (Ciclofosfamida+metotrexate+Fluoruracila) continua sendo uma escolha aceitável e de baixo custo. No entanto, a combinação de docetaxel e ciclofosfamida (TC) se mostrou superior (MARTÍN, 2010).

Diferentemente da quimioterapia, a hormonioterapia atua somente sobre as células que expressam receptores hormonais e, desta forma, seus efeitos colaterais são menos intensos (CHABNER et al, 2006). Em mulheres na pré-menopausa, é indicado o tamoxifeno. Já nas mulheres na pós-menopausa, utiliza-se os chamados inibidores da aromatase não esteroideais, anastrozol ou letrozol (OSBORNE et al, 2005). A ação do tamoxifeno é complexa, pois a depender do órgão envolvido, esta droga pode ter ação antagonista ou agonista no receptor de estrógeno. Dessa forma, enquanto no tecido mamário predomina a ação antagonista, no tecido ósseo atua de forma oposta, produzindo um efeito benéfico ao prevenir a desmineralização óssea em mulheres pós-menopausadas. Por outro lado, ao atuar com agonista no tecido endometrial, pode aumentar o risco de câncer de endométrio e nos vasos, produzir fenômenos tromboembólicos. Outros efeitos colaterais são: fogachos, corrimento vaginal, irritação, catarata, dentre outros (RIGGS, HARTMANN, 2003).

A imunoterapia no tratamento do câncer de mama, trata-se da utilização, em pacientes HER2 positivo, do trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que melhora as taxas de resposta, reduz a progressão da doença e melhora a sobrevida quando utilizada isoladamente ou adicionada à quimioterapia em câncer de mama metastático (CONSTANTINIDOU, 2011). O trastuzumabe adjuvante reduz o risco de recorrência à metade e a mortalidade em um terço em pacientes com câncer de mama em estágio primário (WOLFF et al, 2007). Por ser um medicamento

de alto custo (cerca de 10 mil reais cada frasco), as mulheres só conseguiam recebê-la do governo por meio de ações judiciais. Em 2012, foi publicada em Diário Oficial da União que este medicamento deve ser incorporado a lista de medicamentos fornecidos gratuitamente pelo SUS (Sistema Único de Saúde).

A radioterapia é utilizada com o objetivo de destruir as células remanescentes após a cirurgia ou para reduzir o tamanho do tumor antes dela. Após cirurgias conservadoras deve ser aplicada em toda a mama, independentemente do tipo histológico, idade, uso de quimioterapia ou hormonoterapia ou mesmo com as margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico. A reconstrução mamária com implante imediato não é recomendada a pacientes que fizeram ou irão fazer radioterapia. A radioterapia tende a causar uma alta taxa de falência do implante (SINGLETARY, 2001).

Todas essas modalidades terapêuticas comprovadamente relacionadas ao aumento da sobrevida geral ou da sobrevida livre da doença, e recomendada por importantes organizações nacionais e internacionais na área da saúde, estão disponíveis no SUS. Vale ressaltar que está coberta pelo SUS a pesquisa dos receptores hormonais. Além disso, para credenciamento em oncologia, é necessária a garantia de poder realizar esse procedimento, seja através de tecnologia disponível na própria estrutura, seja através de referências formais (Ministério da Saúde, 2001).

3 METODOLOGIA

A pesquisa foi do tipo documental e retrospectiva. Realizada no arquivo médico do Hospital Escola da FAP, Fundação Assistencial da Paraíba, localizado na cidade de Campina Grande. A FAP é referência em oncologia nesta cidade e para 173 municípios paraibanos, além de pessoas vindas de outros Estados, como Pernambuco e Rio Grande do Norte.

A amostra selecionada para esta pesquisa foi desenhada com vistas a contemplar a representatividade dos atendimentos oncológicos prestados pelo Sistema Único de Saúde no estado da Paraíba, para pacientes com câncer de mama atendidas no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2010.

Foram analisados os prontuários dos pacientes diagnosticados com câncer de mama no hospital, entre 2005 e 2010. Foram no total 493 pacientes, distribuídos nos anos de 2005, 2006, 2007 e 2010. Tendo visto que o Hospital da FAP não realiza o exame IHQ, sabe-se que as pacientes que apresentaram imunohistoquímico financiaram sua realização em laboratórios particulares.

Foram investigadas as seguintes variáveis: idade ao diagnóstico de câncer de mama, tipo histológico do tumor primário, tamanho do tumor primário (classificado de acordo com o American Joint Committee on Cancer onde T1: $\leq 2,0$ centímetros ; T2: $> 2,0$ centímetros $\leq 5,0$ centímetros ; T3: $> 5,0$ centímetros), invasões venosas e linfáticas, número de linfonodos afetados, parâmetro N, metástases distantes, expressão de marcadores imunohistoquímicos de câncer de mama, incluindo receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), proteínas Ki-67 e HER2/neu (c-erbB-2), grau de diferenciação, estado menopausal, quimioterapias aplicadas e quantidades de ciclos, aplicação de radioterapia, terapia hormonal, recidiva tumoral e ano de óbitos.

A pesquisa seguiu as recomendações da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa em Seres Humanos, respeitando legal e eticamente o anonimato e a confidencialidade das informações. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (CEP-UEPB: 0239.0.133.000-12; em Anexo).

Todos os dados levantados foram subsequentemente transferidos para os programas de software EXCEL (Microsoft). A análise estatística foi realizada com o software GraphPad Prism Versão 6 (La Jolla, CA). O teste χ^2 e o teste exato de Fisher foram aplicados para comparar variáveis categóricas de características etárias e tumorais. T -teste, análise one-way de variância (ANOVA) e os testes de Kruskal -Wallis foi aplicado para analisar as variáveis contínuas.

4 RESULTADOS

Dos 493 prontuários de pacientes com CM analisados, 92% são do tipo invasivo deste câncer, o que corresponde a 452 pacientes, grupo utilizado para este estudo. Destes, apenas 202 (44,69%) realizaram imunohistoquímico (com IHQ) e apresentaram melhores resultados ao diagnóstico (de acordo com a idade, tamanho, grau histológico e linfonodos negativos) que as 250 (55,31%) que não realizaram (sem IHQ). Das 452 pacientes, 412 (90,71%) apontaram a realização de algum tipo de tratamento no hospital, as demais apresentavam no prontuário apenas o diagnóstico sem a continuidade do tratamento ou possível encaminhamento a outro serviço, como mostra a tabela 1.

Tabela 1. Quantidade de mulheres que realizaram exame imunohistoquímico (IHQ), as que não realizaram, e quantidade de pacientes que realizaram algum tratamento no Hospital.

Característica	EXAME IHQ (ER, PR and HER2)				
	Total	Não Realizado		Realizado	
		Nº	%	Nº	%
Pacientes com CM invasivo	452	250	55.31	202	44.69
Pacientes que realizaram algum tratamento no hospital	412*	217	86.80	195	96.53

*As demais 40 pacientes, não realizaram nenhum tratamento, apenas abriram prontuário com o diagnóstico.

Fonte: Pesquisa de Campo

Algumas variáveis investigadas, foram descartadas da comparação por não conter informações suficientes da maioria das pacientes. Também não foi possível coletar a totalidade das informações para as pacientes cujo tumor primário e recidiva foram tratados em unidades hospitalares diferentes, visto que se teve acesso apenas ao prontuário do Hospital da FAP.

Em ambos grupos, a terapia aplicada na maioria das pacientes, foi a radioterapia (70,00% sem IHQ e 79,21% com IHQ), como mostra a tabela 2. A quimioterapia adjuvante foi utilizada em mesmo percentual nos dois grupos (56,40% sem IHQ e 56,44% com IHQ). A terapia hormonal foi aplicada em 50,99% pacientes

com IHQ. Embora esta terapia necessite da realização do imunohistoquímico encontramos um percentual significativo (27,20%) de pacientes sem IHQ que receberam a terapia hormonal, isto corresponde a 68 pacientes ($p=0,0049$).

Tabela 2. Terapias Aplicadas às pacientes com Câncer de Mama, segundo os prontuários.

Terapias Aplicadas	Não Realizado		Realizado		p- valor
	Nº	%	Nº	%	
Quimioterapia	141	56.40	114	56.44	0.0049
Radioterapia	175	70.00	160	79.21	
Terapia Hormonal	68	27.20	103	50.99	

Fonte: Pesquisa de Campo

A idade média das pacientes que realizaram IHQ era 54,52 anos, enquanto aquelas que não realizaram IHQ eram diagnosticadas com idade média de 57,56 anos ($p=0,0230$) (Tabela 3).

Tabela 3. Idade Média das pacientes ao serem diagnosticadas como portadoras de Câncer de Mama.

Idade	Não Realizado		Realizado		p- valor
	Nº	%	Nº	%	
≤ 30	3	1.20	5	2.48	0.3438
30- 39	21	8.40	22	10.89	
40- 49	55	22.00	53	26.24	
50- 59	64	25.60	52	25.74	
≥ 60	107	42.80	70	34.65	
Média	57.56 (s= 13.60)		54.52 (s=13.59)		0.0230
Extensão	26- 88		27- 92		

Fonte: Pesquisa de Campo

Apesar da falta de dados de 183 pacientes para o estado menopausal, foi verificada a prevalência de mulheres em pós-menopausa ao diagnóstico, 77,69% sem IHQ e 64,75% com IHQ ($p=0,0224$) (Tabela 4).

Tabela 4. Estado menopausal das pacientes com câncer de mama.

Estado Menopausal	Não Realizado		Realizado		p- valor
	Nº	%	Nº	%	
Pré-menopausa	29	22.31	49	35.25	0.0224
Pós-menopausa	101	77.69	90	64.75	
Sem dados	120		63		

Fonte: Pesquisa de Campo

Quanto ao tamanho tumoral, verificou-se que no grupo com IHQ, 47,23% eram T1, 45,73% T2 e apenas 7,04% eram T3. No grupo sem IHQ, foram encontradas 31,84% T1, 52,24% T2 e 15,92% T3 ($p=0,0006$) (Tabela 5).

Tabela 5. Tamanho do tumor primário.

Tamanho do Tumor	Não Realizado		Realizado		p- valor
	Nº	%	Nº	%	
≤ 2.0 (T1)	78	31.84	94	47.23	0.0006
$>2.0 \leq 5.0$ (T2)	128	52.24	91	45.73	
> 5.0 (T3)	39	15.92	14	7.04	
Sem dados	5		3		

Fonte: Pesquisa de Campo

No grupo com IHQ, o grau III teve uma redução (18,58%) em relação as pacientes sem IHQ (25,47%) e um aumento dos diagnósticos em grau I (13,11%) em relação as sem IHQ (6,60%) ($p=0,0403$) (Tabela 6).

Tabela 6. Grau Histológico do tumor primário.

Grau Histológico	Não Realizado		Realizado		p- valor
	Nº	%	Nº	%	
Grau I	14	6.60	24	13.11	0.0403
Grau II	144	67.93	125	68.31	
Grau III	54	25.47	34	18.58	
Sem dados	38		19		

Fonte: Pesquisa de Campo

Das 250 pacientes sem IHQ, 160 foram avaliadas quanto ao estado linfonodal e apenas 36,25% não possuíam linfonodos afetados. Das 202 pacientes com IHQ, 161 tiveram linfonodos avaliados e 61,49% eram livres de comprometimento dos linfonodos ($p= >0,0001$) (Tabela 7).

Tabela 7. Avaliação dos linfonodos quanto ao comprometimento metastático.

Linfonodos	Não Realizado		Realizado		p- valor
	Nº	%	Nº	%	
Negativo	58	36.25	99	61.49	< 0.0001
Positivo	102	63.75	62	38.51	
Sem dados	90		41		

Fonte: Pesquisa de Campo

Os parâmetros clínico-histopatológicos foram analisados nestes grupos em diferentes anos, 2005, 2007 e 2010, o que possibilitou a análise de progressão no diagnóstico e tratamento deste câncer, como mostram as tabelas a seguir.

A quantidade de pacientes que passaram a fazer o exame IHQ aumentou consideravelmente em 2010 ($p=0,0007$), foram 51,61%, enquanto em 2005 este percentual era de apenas 26,09% (Tabela 8). A média de idade dos pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasivo diminuiu de $58,34 \pm 1,24$ em 2005 para $54,20 \pm 1,41$ anos em 2010 ($p= 0,0295$) (Tabela 9).

Tabela 8. Números de pacientes que realizaram IHQ e as que não realizaram, nos anos de 2005, 2007 e 2010.

Exame IHQ	Anos						Valor p
	2005 (N= 115)		2007 (N= 88)		2010 (N= 93)		
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%	
Realizado	30	26.09	31	35.23	48	51.61	0.0007
Não Realizado	85	73.91	57	64.77	45	48.39	

Fonte: Pesquisa de Campo

Tabela 9: Idade média das pacientes ao diagnóstico nos anos 2005, 2007 e 2010.

Idade	Anos						Valor p
	2005 (N= 115)		2007 (N= 88)		2010 (N= 93)		
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%	
≤ 30	1	0.87	2	2.27	2	2.15	0.7056
30- 39	7	6.09	9	10.23	11	11.83	
40- 49	29	25.22	17	19.32	23	24.73	
50- 59	25	21.74	22	25.00	24	25.81	
≥ 60	53	46.08	38	43.18	33	35.48	
Média	58.34* (s= 13.31)		57.51 (s= 14.43)		54.20* (s= 13.55)		*0.0295
Extensão	26-88		28-84		26-86		

*Diferença estatística significativa entre 2005 e 2010

Fonte: Pesquisa de Campo

Em 2005 e 2007, prevaleciam os diagnósticos de tumores T2 (53,10% e 56,82%, respectivamente), em 2010 reduziram os diagnósticos de T2 e T3 e aumentou consideravelmente os diagnósticos em T1 (51,72%) (p=0,0401) (Tabela 10).

Tabela 10: Tamanho do tumor primário ao diagnóstico, comparados nos anos de 2005, 2007 e 2010.

Tamanho do Tumor	Anos						Valor p
	2005 (N= 115)		2007 (N= 88)		2010 (N= 93)		
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%	
T1: ≤ 2.0cm	42	37.17	26	29.54	45	51.72	0.0401
T2: > 2.0cm ≤ 5.0cm	60	53.10	50	56.82	33	37.93	
T3: > 5.0cm	11	9.73	12	13.64	9	10.35	
Sem dados	2		0		6		

Fonte: Pesquisa de Campo

O grau histológico e avaliação dos linfonodos, não apresentaram diferenças significativas. A maioria das mulheres foram diagnosticadas em grau II e possuíam linfonodos positivos, como mostram as tabelas 11 e 12.

Tabela 11: Grau histológico do tumor primário de pacientes com câncer de mama diagnosticadas nos anos de 2005, 2007 e 2010.

Grau Histológico	Anos						Valor p
	2005 (N= 115)		2007 (N= 88)		2010 (N= 93)		
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%	
G1	10	10.10	3	4.05	8	9.30	0.4423
G2	63	63.64	56	75.68	57	66.28	
G3	26	26.26	15	20.27	21	24.42	
Sem dados	16		14		7		

Fonte: Pesquisa de Campo

Tabela 12: Comprometimento dos linfonodos de pacientes com câncer de mama, diagnosticadas nos anos de 2005, 2007 e 2010.

Linfonodos	Anos						Valor p
	2005 (N= 115)		2007 (N= 88)		2010 (N= 93)		
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%	
Positivo	33	56.90	37	49.33	40	66.67	0.1296
Negativo	25	43.10	38	50.67	20	33.33	
Sem dados	57		13		33		

Fonte: Pesquisa de Campo

Em 2010, das 48 pacientes que realizaram o IHQ, 21 foram positivas para o HER2, mas apenas sete delas realizaram imunoterapia com HERCEPTIN (Trastuzumabe). Por este motivo não incluímos a imunoterapia como parâmetro de análise, além de apenas sete pacientes terem se beneficiado com a imunoterapia, esta droga só apareceu nos prontuários no ano de 2010.

5 DISCUSSÃO

O câncer de mama continua sendo um grande desafio na área médica, devido ao estágio tardio em que as mulheres procuram o serviço de saúde, que acarreta em dificuldades no diagnóstico e tratamentos mais agressivos. Porém, quando procuram os serviços de saúde não são assistidas integralmente.

A concentração de quase 70% da população em grandes centros favorece a exposição aos fatores de risco ambientais, aos quais são atribuídos relação direta ou indireta com 80% dos casos de câncer (INCA, 2004). Algumas substâncias químicas, o tabagismo, a poluição ambiental e a disparidade sócio-econômica não podem ser omitidos como agentes carcinogênicos, além de influenciarem a distribuição e a incidência do câncer nas diferentes regiões brasileiras (BITTENCOURT, 2003).

O acesso e o tempo para o diagnóstico e tratamento do câncer de mama variam nas diversas regiões do país, dependendo de fatores geográficos e socioeconômicos. Estudo preliminar, realizado nos três serviços de oncologia clínica ligados à Faculdade de Medicina ABC, em Santo André, mostrou que o atraso no diagnóstico do câncer de mama está, em grande parte, relacionado ao tempo que a paciente demora a procurar os serviços de saúde a partir da detecção do primeiro sintoma ou sinal (por exemplo, à palpação de nódulo ou outra alteração na mama) (TRUFELLI, 2007).

Os resultados desta pesquisa, mostraram que em 2010 houve uma redução da idade das mulheres no diagnóstico, ou seja, a média de idade, que em 2005 era de 58 anos, passou para 54 anos, isto significa que as mulheres estão descobrindo o câncer de mama, cada vez mais cedo, em estágios precoces do câncer. Programas de saúde da família têm alcançado números maiores de mulheres que moram longe dos grandes centros urbanos, aumentando a assistência à saúde da mulher, as campanhas de realização do auto-exame da mama tem incentivado mulheres a descobrirem mais cedo o câncer e procurarem um serviço de saúde. O acesso e às possibilidades de tratamento aumentaram nestes 5 anos (2005 – 2010), apesar de ainda ter grande deficiência no tempo para diagnóstico e realização de exames necessários para definição de terapias.

O exame Imunohistoquímico (IHQ) possui valores prognósticos e preditivos importantes, porém os resultados desta pesquisa evidenciam falta de realização do IHQ em muitas pacientes com CM. Talvez porque algumas mulheres são

diagnosticadas em estágios que a cirurgia não é mais recomendada, mas a maioria das mulheres que não realizaram o IHQ é porque o Hospital da FAP não dispõe da realização deste exame, e por ser um exame relativamente caro para àquelas que dependem do sistema público, muitas não puderam pagar.

Laboratórios particulares de Campina Grande que realizam o imunohistoquímico, cobram cerca de 500 reais por este exame, quando encaminhado pela própria paciente. Salvo os casos em que a prefeitura da cidade onde ela reside, possui convênio com o laboratório e a paciente se abstém deste ônus.

Pacientes que não realizaram o exame IHQ possuem condições clínicas e histopatológicas mais graves que àquelas com IHQ, por apresentarem idade, tamanho e grau histológicos mais elevados.

Observou-se, na população investigada, que a utilização da hormonioterapia foi percentualmente maior que a não utilização, o que era esperado, devido a maior prevalência de receptores positivos na população feminina em geral. Entretanto, 27,20% das pacientes sem IHQ conhecido, receberam esta terapia. Isto gera a hipótese que, dentre estas pacientes, algumas possam ter receptores hormonais negativos. Sabe-se que a utilização de uma terapêutica desnecessária e/ou não recomendada implica em exposição a efeitos colaterais e riscos relacionados à terapêutica em questão, além do desperdício de recursos. Em 2004, Brito, na Avaliação do Tratamento à Paciente com Câncer de Mama nas Unidades Oncológicas do Sistema Único de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, também encontrou significativo número de pacientes que receberam terapia hormonal, sem a realização prévia do exame IHQ. Isso mostra que o problema da não realização deste exame em Hospitais públicos, credenciados ao SUS, não ocorre apenas no Estado da Paraíba e trata-se da falta de atenção dos gestores voltados ao financiamento destinado a realização de exames fundamentais.

O Tamoxifeno é de longe o tratamento mais recomendado tanto pelos anos de estudo e conhecimento do uso da droga como pela viabilidade econômica em políticas públicas de saúde, porém os malefícios são inúmeros. O Anastrozol tem seu uso mais recente e possui menos efeitos colaterais (LEAL, 2010). O Hospital da FAP distribui estes medicamentos, pelo período recomendado de 5 anos, foi possível também verificar que algumas pacientes fizeram uso das duas drogas, os 3 primeiros anos utilizou tamoxifeno e mais dois anos de anastrozol, ou ainda fizeram

terapia hormonal continuada após os 5 anos, isso confirma estudos realizados em 2009 por Mouridsen, onde as mulheres menopausadas obtiveram maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global (LEAL, 2010).

Quanto a imunoterapia, o Ministério da Saúde, em 2007, alardeou que estava realizando estudos para inclusão do tratamento no protocolo de tratamento, confessando que a única dificuldade era financeira. A notícia causa perplexidade, pois o Ministério da Saúde confessa que poderia ter evitado 1/3 das mortes por câncer de mama e não o fez. O diagnóstico de HER2 positivo é um grande aliado, já que boa parte das pacientes poderá ter progressão da doença. A adição da imunoterapia com Trastuzumabe permite maior controle do câncer. Até o momento desta pesquisa, esse medicamento só era distribuído a pacientes que solicitavam judicialmente, pois o custo é muito alto, 10 mil reais cada frasco. Por isso apenas 7 pacientes, das 21 HER2 positivo encontradas nesta pesquisa, fizeram uso deste medicamento. Hoje, tornou-se um medicamento de distribuição gratuita, porém o exame necessário para detecção do HER2 continua sendo pago, e certamente muitas mulheres vão continuar sem receber este tratamento.

Os linfonodos quase não foram levados em consideração, principalmente em 2005, em que o número de pacientes sem esta informação, foi muito alto (49%). Em 2010, houve um aumento de detecções de linfonodos positivos, porém não se pode afirmar que estas pacientes apresentam estado nodal mais grave. As pacientes que não possuíam esses dados eram tão vulneráveis quanto estas, mas certamente não receberam uma terapia apropriada.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados demonstraram diferenças clínicas e histopatológicas significativas entre as pacientes que realizaram o exame imunohistoquímico e as que não realizaram. Pacientes sem IHQ foram diagnosticadas em idade, grau histológicos e tamanhos mais elevados. Isso indica que pacientes que não realizaram IHQ iniciou tratamento tardiamente, tiveram mais chances de desenvolver metástases e sobrevida menor. Além disso, no grupo sem IHQ, 27,20% das pacientes receberam a terapia hormonal. Sendo o IHQ um pré-requisito para a indicação de hormonoterapia, estas pacientes receberam terapia inadequada. Pacientes com RE e RP positivos, que fazem uso do tamoxifeno, podem apresentar efeitos colaterais gravíssimos, como o câncer de útero, por isso, nada justifica expor pacientes sem IHQ a tal tratamento sem avaliação imunohistoquímica.

A possibilidade de obstruções venosas devido aos quimioterápicos, necessita de acompanhamento com angiologistas, cardiomiopatias provocadas pelas antraciclinas podem ser evitadas, a partir do controle com exames cardiológicos preventivos. A redução drástica dos leucócitos pode dificultar a recuperação e desencadear outros desconfortos. A imunidade é reduzida e necessita de uma boa alimentação, orientada por nutricionistas. No entanto, os prontuários utilizados como fonte para a pesquisa, não forneciam estes dados, o que leva a conclusão de que estes procedimentos não foram realizados. A atuação multiprofissional e integrada pode tornar menos dolorosa o processo de reabilitação do tratamento de câncer.

A observação de que mulheres estão sendo acometidas pelo câncer de mama cada vez mais jovens revela que tumores pequenos estão sendo detectados com mais facilidade, devido às orientações sobre o autoexame, maior acesso a assistência oncológica, e poder aquisitivo maior para custeio de exames necessários como o imunohistoquímico.

O câncer de mama necessita da atenção dos gestores do sistema de saúde, no que diz respeito à elaboração de políticas integradas e pautadas em esforços para melhorar a sua detecção precoce e melhorar a qualidade da assistência, a fim de possibilitar às pacientes com câncer dependentes desse sistema, um maior tempo livre de doença, um maior índice de cura e a provisão de boa assistência paliativa.

As perspectivas deste trabalho são chamar atenção para os problemas de saúde pública, incentivar a criação de políticas públicas de saúde que assistam à população integralmente, principalmente pacientes portadores de câncer, em que a agilidade para diagnóstico e início do tratamento são fundamentais para possibilidades de cura e maior sobrevida livre de doença. Por fim, que sejam realizadas fiscalizações de órgãos competentes aos hospitais públicos para se fazer cumprir as exigências conferidas pelo Ministério da Saúde.

REFERÊNCIAS

ABREU ED, KOIFMAN S. Fatores prognósticos no câncer de mama feminina. Rev Bras Cancerol. INCA. 2002; 48(1): 113-31.

BREWSTER AM, DO KA, THOMPSON PA, HAHN KM, SAHIN AA, CAO Y, et al. Relationship between epidemiologic risk factors and breast cancer recurrence. J Clin Oncol. 2007;25(28):4438-44.

BRITO, Cláudia. Avaliação do Tratamento à Paciente com Câncer de Mama nas Unidades Oncológicas do Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro. Dissertação de Mestrado em Ciências na área de Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2004.

CADAVAL GONÇALVES AT, COSTA JOBIM PF, VANACOR R, NUNES LN, MARTINS DE ALBUQUERQUE I, BOZZETTI MC. Aumento da mortalidade por câncer de mama no Sul do Brasil 1980-2002. Cad Saude Publica. 2007;23(8):1785-90.

CHABNER BA, LONGO DL. Cancer Chemotherapy e Biotherapy Principles and Practice, 4th edition. Philadelphia, PA:Lippincott Williams e Wilkins 2006.

CHEANG MCU, CHIA SK, VODUC D, GAO D, LEUNG S, SNIDER J, et al. Ki-67 Index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009;101(10):736-50.

CIANFROCCA M, GOLDSTEIN LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist. 2004;9(6): 606-16.

CLIMENT MA, SEGUÍ MA, PEIRÓ G, MOLINA R, LERMA E, OJEDA B et al. Prognostic value of HER-2/neu and p53 expression in node-positive breast cancer.HER-2/neu effect on adjuvant tamoxifen treatment. Breast 2001;10(1):67-77.

CONSTANTINIDOU A, SMITH I. Is there a case for anti-HER2 therapy without chemotherapy in early breast cancer? Breast. 2011;20(3):S158-S61.

EISENBERG ALA, KOIFMAN S. Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão de literatura). Rev Bras Cancerol 2001;47(4):377-88.

IRVIN JR. WJ, CAREY LA. What is triple-negative breast câncer? Eur J Cancer 2008;44(18):2799-805.

KLIGERMAN J, 2000. O desafio de se implantar a Assistência Oncológica no SUS – Editorial. Revista Brasileira de Cancerologia, 46(3). Disponível em: www.inca.gov.br.

LEAL JHS, CUBERO DIG, GIGLIO A. Hormonioterapia adjuvante em câncer de mama: aspectos práticos e revisão da literatura. São Paulo – SP. Publicado em abril/2010.

MARIE K, PAR-OLA B, DORTHE G, KRISTINA L, PER M, MARTEN F. For the South Sweden Breast Cancer Group. The prognostic value of ki67 is dependent on estrogen receptor estado and histological grade in premenopausal patients with node-negative breast cancer. Modern Pathology. 2010;23, 251-259.

MARQUEZ A, WU R, ZHAO J, TAO J, SHI Z. Evaluation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) by chromogenic in situ: Hybridization [CISH (TM)] and Immunohistochemistry (IHC) in archival gliomas using bright-field microscopy Diagn Mol Pathol. 2004;13(1):1-8.

MATSUBARA, L. S. AND A. L. FERREIRA (2005). Cardiomiopatia Tóxicas. Tratado de Cardiologia SOCESP. F. Nobre and C. V. Serrano Jr. Barueri, Manole. 1: 845-857.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA, 2001. Bases Técnicas para autorização de procedimentos de alta complexidade (APAC – oncologia) Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/decas/manualSIA-SUS-ONCO.htm>>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Controle do Câncer de Mama. Documento de Consenso, 2004. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/consensointegra.pdf>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA, 2004. Classificação dos Tumores Malignos. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/tratamento/tnm/>. Acesso em 20 abr. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA, 2012. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2012. Paraíba: 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise da Situação de Saúde. Sistema de Informações sobre mortalidade (SIM). Brasília, DF: MS, 2013. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em 10 dez. 2013.

MINOTTI, G., P. MENNA, E. SALVATORELLI, G. CAIRO AND L. GIANNI. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews*, 2004. 56(2): 185-229.

MOURIDSEN H, GIOBBIE-HURDER A, GOLDBIRSCHE A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. BIG 1-98 Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20 361(8):766-76.

OSBORNE CK, SCHIFF R, ARPINO G, LEE AS, HILSENBECK VG. Endocrine responsiveness: understanding how progesterone receptor can be used to endocrine therapy. *Breast*. 2005 Dec 14(6):458-65. Epub 2005 Oct 19.

RABENHOSRT et al. Protocolos de Imunohistoquímica do Laboratório de Genética Molecular – UFC. 2010.

RAKHA E, TAN D, FOULKES W, ELLIS I, TUTT A, NIELSEN T, et al. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res*. 2007;9(6):404.

RAKHA E, REIS-FILHO J, ELLIS I. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120(2):293-308.

RAYMOND E. LENHARD, JR ROBERT T. Osteen Ted Ganster. *Clinical Oncology*, 2001.

RIGGS BL, HARTMANN LC. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13 348(7):618-29.

SOARES, André de Moura. Tratamento de câncer de mama na rede pública de saúde. Disponível em: < http://www.stf.jus.br/arquivo/cms/processoAudienciaPublicaSaude/anexo/Tratamento_de_cancer_de_mama_na_rede_publica_de_saude.pdf>. Acesso em: 05 de janeiro de 2014.

SORLIE T, TIBSHIRANI R, PARKER J, HASTIE T, MARRON JS, NOBEL A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418-23.

TRUFELLI DC, BENSI CG, PANE CEV, RAMOS E, OTSUKA FC, TANNOUS NG, et al. Onde está o atraso? Avaliação do tempo necessário para o diagnóstico do câncer de mama nos serviços de oncologia da Faculdade de Medicina do ABC. *Rev. Bras. Mastol*. 2007;17(1):14-8.

VOLPI A, DE PAOLA F, NANNI O, GRANATO AM, BAJORKO P, BECCIOLINI A et al. Prognostic significance of biologic markers in node-negative breast cancer patients: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2000;63(3):181-92.

WEIGEL MT, DOWSETT M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17 (4): 245-62.

WOLFF AC, HAMMOND ME, SCHWARTZ JN, HAGERTY KL, ALLRED DC, COTE RJ, et al. American Society of Clinical Oncology. College of American pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):118-45.

ANEXO

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS – CEP/UEPB



COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA.



PARECER DO RELATOR: (18)

Número do parecer emitido pelo CEP-UEPB: 0239.0.133.000-12

Título do projeto: Melhoramento da terapia de câncer de mama pela análise diagnóstica de marcadores moleculares”.

Data da 2ª relatoria: 21 de setembro de 2012

Apresentação do Projeto:

O Projeto é intitulado “Melhoramento da terapia de câncer de mama pela análise diagnóstica de marcadores moleculares”. O estudo é para fins de pesquisa do PIBIC Cota 2012/2013 da Universidade Estadual da Paraíba.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa tem como objetivo geral: “analisar os diferentes grupos de dados relacionados com as propostas terapêuticas utilizadas no tratamento de neoplasias malignas de mama, com destaque para quimioterapia, visto que os efeitos positivos no que se refere aos variados parâmetros (tipo de câncer, tamanho do tumor primário, presença ou não de metástase, faixa etária etc), poderão serem claramente detectados bem como utilizados de forma adicional como marcadores moleculares na avaliação das terapias aplicadas. Em suma, este estudo terá como finalidade a geração de novas possibilidades para os profissionais oncologistas melhor desenvolver suas terapias”.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Considerando a justificativa, objetivos, os aportes teóricos e metodologia apresentados no presente projeto, e ainda considerando a relevância do estudo as quais são explícitas suas possíveis contribuições, percebe-se que a mesma não trará riscos por tratar-se de

pesquisa cuja coleta se dará através de arquivos (prontuários).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A presente proposta de pesquisa é de suma importância quanto papel e atribuições das Instituições de Ensino Superior (IES), mormente pesquisa (bem como extensão), estando dentro do perfil das pesquisas de construção do ensino-aprendizagem significativa, perfilando a formação profissional baseada na tríade conhecimento-habilidade-competência, preconizada pelo MEC. Portanto, tem retorno social, caráter de pesquisa científica e, contribuição na formação de profissionais do ensino superior em Ciências Biológicas (licenciados e bacharéis), dentre outras áreas do saber científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos que são necessários para o tipo de estudo encontram-se devidamente anexados.

Recomendações: o projeto encontra-se em sua segunda apreciação e foram acatadas as recomendações anteriores: adequação do objetivo geral, bem como dos específicos. Na metodologia recomendamos um parágrafo para os aspectos éticos. Diante do exposto, somos pela aprovação do referido estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Situação do parecer:

Aprovado (X)

Pendente ()

Retirado () – quando após um parecer de pendente decorrem 60 dias e não houver procura por parte do pesquisador no CEP que o avaliou.

Não Aprovado ()

Cancelado () - Antes do recrutamento dos sujeitos de pesquisa.

RELATOR:18

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAIBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Profª Dra. Domitila Pedrosa de Araújo
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa