



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

JOSÉ AURILLO ROCHA

**ANÁLISE DOS BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO TRATAMENTO ADJUVANTE COM
TAMOXIFENO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA NO HOSPITAL DO
CÂNCER DO CEARÁ DURANTE O PERÍODO DE ABRIL/1999 A ABRIL/2004**

FORTALEZA

2009

JOSÉ AURILLO ROCHA

**ANÁLISE DOS BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO TRATAMENTO ADJUVANTE COM
TAMOXIFENO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA NO HOSPITAL DO
CÂNCER DO CEARÁ DURANTE O PERÍODO DE ABRIL/1999 A ABRIL/2004**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA

2009

R573a Rocha, José Aurillo

Análise dos benefícios clínicos do tratamento adjuvante com Tamoxifeno em pacientes com câncer de mama no Hospital do Câncer do Ceará durante o período de abril/1999 a abril/2004./ José Aurillo Rocha. - Fortaleza, 2010.

83f.:II.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

1. Tamoxifeno- uso terapêutico
 2. Neoplasias da mama
 3. Análise de sobrevida
 4. Toxicidade de drogas
- I. Moraes, Maria Elisabete Amaral de (Orient.) II. Título.

CDD: 616.99449

JOSÉ AURILLO ROCHA

**ANÁLISE DOS BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO TRATAMENTO ADJUVANTE COM
TAMOXIFENO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA NO HOSPITAL DO
CÂNCER DO CEARÁ DURANTE O PERÍODO DE ABRIL/1999 A ABRIL/2004**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Aprovada em: 15/07/2009

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dr^a. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Francisco Vagnauda Fachine Jamaru
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Luís Gonzaga Porto Pinheiro
Universidade Federal do Ceará – UFC

Dedico esta dissertação a todas as preciosidades que Deus me deu e continua me dando, que me faz ter raízes, forças, fé, coragem, paz para enfrentar cada dia, cada problema, cada alegria, mesmo que não exale meus sentimentos como desejaria: meus pais, José Rocha Neto e Narcisa; exemplos de vida; minha amada esposa, Izabela, minha complementação; meus queridos filhos, Lucas e Leonardo, minhas sementes em Deus, meus irmãos, Stênio, Ariza, Duílio, Vinícius, exemplos de retidão e coragem.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre ter estado ao meu lado guiando meus caminhos; mostrando a necessidade de estar sempre aprendendo.

A todos aqueles que me inspiraram e me auxiliaram nos momentos de dificuldades e desafios, o meu eterno agradecimento.

Aos meus pais, José Rocha Neto e Narcisa Ferreira Lima Rocha, pelo exemplo, amor e por todas as lições doadas e celebradas.

A minha esposa, Izabela, pelos caminhos percorridos juntos com amor, coragem e doação.

Aos meus filhos, Lucas e Leonardo, pela pureza, vitalidade e amor compartilhados.

A minha família, meu porto seguro. Meus irmãos e sobrinhos pela oportunidade de dividir esse prazer.

Aos meus cunhados, sogro e sogra, Pedro e Tereza, pela coragem vivida.

À Professora Dra. Maria Elisabete, minha orientadora, pela oportunidade de avançar esse degrau e conquista.

Ao Professor Dr. Odorico de Moraes, por seus ensinamentos, bem como por participar da banca examinadora.

Ao Professor Dr. Luis Gonzaga Porto Pinheiro, pelo seu exemplo de luta, perseverança e orientações.

À secretária da Farmacologia, Aura Rhanes, pela sua disposição, atenção e informações aos estudantes perdidos.

Aos amigos da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC), pela motivação em se trabalhar e a disponibilidade de ajudar os desgarrados.

Aos Funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, pelo carinho e atenção dispensados.

Ao Dr. Vagnaldo Fechine, pela imensa ajuda com os dados estatísticos dentre tantas outras orientações.

À Norma de Carvalho Linhares, Chefe da Biblioteca da Faculdade de Medicina, por sua solicitude e as correções nas referências bibliográficas deste trabalho e pela forma gentil que sempre nos acolheu.

À Salémma Sugette, ex-bibliotecária da UFC e do ICC, pela sua amizade e ajuda.

À Míren Maite Uribe Arregi, epidemiologista do ICC, pela grande ajuda, enquanto profissional e companheirismo em muitos dos momentos difíceis.

À Cynthia Rocha Brasil, farmacêutica do ICC pela sua atenção e fonte de dados com atenção e amizade.

À Maria Wallita Linhares Pereira, do centro de estudos do ICC, pelo seu tempo, amizade e contribuições.

À Rosa Maria Salani Mota, pela orientação e trabalhos executados na análise estatística e pelos muitos dias de férias “perdidos” em prol da ciência.

Ao Instituto do Câncer do Ceará e aos pacientes, por terem me dado a oportunidade de crescer, também, cientificamente.

Aos Estudantes do Projeto de Extensão Liga do Câncer da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela prestimosa ajuda no levantamento dos dados.

RESUMO

Análise dos benefícios clínicos do tratamento adjuvante com tamoxifeno em pacientes com câncer de mama no Hospital do Câncer do Ceará: abril/1999 a abril/2004. José Aurillo Rocha. Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública em muitas partes do mundo e o câncer de mama é o mais comum em mulheres no mundo ocidental. Tamoxifeno tem sido o principal tratamento endócrino adjuvante por muitos anos. É o fármaco mais prescrito no tratamento do câncer de mama, principalmente na modalidade adjuvante em pacientes pré ou pós menopausadas, receptor de estrógeno e/ou progesterona positivos, também utilizado no tratamento da doença localmente avançada e metastática e em menor proporção nas pacientes com contra-indicação formal de cirurgia ou que se recusam a se submeter a esta modalidade de tratamento. Na neo-adjuvância é utilizado apenas em ensaios clínicos. O tamoxifeno diminui, na adjuvância por 5 anos, a probabilidade de recidiva em 47% e de morte por câncer de mama em 26%. Seus dois principais efeitos colaterais, apesar de raros, são: aumento da prevalência de câncer de endométrio e de fenômenos tromboembólicos. Este estudo teve como objetivo avaliar os principais benefícios e recidivas tumorais em pacientes portadoras de câncer de mama tratadas com tamoxifeno, na forma adjuvante, acompanhadas no Instituto do Câncer do Ceará, no período de abril de 1999 a abril de 2004. A análise dos pacientes avaliados foi feita de acordo com o estadiamento clínico e patológico, receptores hormonais, e comparadas com dados históricos, bem como o efeito protetor no aparecimento de um segundo câncer na mama contralateral, recidiva local ou à distância, de acordo com o estadiamento clínico e patológico e, por fim, avaliou-se a qualidade da informação e dos dados contidos nos prontuários das pacientes do estudo. Prontuários de duzentos e setenta e nove pacientes foram analisados quanto aos dados sócio-demográficos, idade, status menopausal, estadiamento clínico e patológico, dosagem de receptores de estrógeno e progesterona, casos de câncer de endométrio, modalidade de tratamento, causas de óbito, tipo histológico e status dos linfonodos axilares. Verificou-se que a maioria dos resultados encontrados está de acordo com os dados da literatura, ou seja, que o grupo de pacientes com estadiamento clínico inicial, a exemplo do Estádio Clínico I, tratadas com tamoxifeno, apresentaram maior benefício clínico, quando comparado com o grupo com doença localmente avançada, bem como menos metástases e recidivas, benefício para pacientes positivos para receptores estrogênicos. A análise dos dados teve prejuízo resultante da qualidade dos registros realizados nos prontuários, ressaltando a importância de se estimular os médicos a documentar, de forma clara e legível, o maior número de informações possíveis, não apenas as positivas, mas todas aquelas que possam ter relação com a utilização de qualquer medicamento prescrito e, ainda, a importância da confirmação do receptor hormonal.

Palavras-chave: Tamoxifeno; Neoplasias da Mama; Taxa de sobrevida; Tamoxifeno - uso terapêutico; Tamoxifeno - toxicidade

ABSTRACT

Analysis of the clinical benefices of adjuvant treatment with tamoxifen in patients with breast cancer in the Hospital Cancer Ceará: April/1999 – April/2004. José Aurillo Rocha. Supervisor: Professor Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertation presented for the title of master in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, Medical School, Federal University of Ceará.

Cancer is one of most worry public health problem in many parts of the world and breast cancer is the most common in the women in the Western World. Tamoxifen has been the mainstay of adjuvant endocrine treatment for many years and it is the drug more prescribed in the treatment of breast cancer, mainly in the adjuvant modality, in pre or post menopausal patients, positive estrogen and/or progesterone receptors, used too in the treatment of locally advanced and metastatic disease and in smaller proportion in patients with formal contraindication of surgery or that refuse to submit this treatment modality. In the neoadjuvancy it is just used in clinical research. The tamoxifen also reduces, in the adjuvant modality, used during five years, the probability of recurrence in 47% and deaths caused by breast cancer in 26% and the two main side effects, in spite of rare, are the increase of the prevalence of endometrial cancer and of thromboembolic phenomenon. This study had as main objective to evaluate the patients, breast cancer bearers, in the Institute of Cancer of Ceará, treated with tamoxifen, in the adjuvant form, in the period of 1994 to 2004 regarding the main benefits and side effects. It had been performed the analysis in agreement with the hormonal receptors, clinical and pathological staging and compared with the historical data, as well as the tamoxifen protector effect against new contralateral breast cancer occurrence, main local relapse and distant metastasis in accordance with clinical and pathological staging, and at last, the quality of prontuary information and medical registers. Two hundred seventy nine patients' prontuaries were analyzed in respect to the demographic data's, age, menopausal status, clinical and pathological staging, estrogen and/or progesterone receptors status, cases of endometrial cancer, modality of treatment, death causes, histological type and axillary lymph nodes status. It had been evaluated that most of the data is in agreement with the literature, in other words, the early breast cancer group as Clinical Stage I, treated with tamoxifen, had clinical benefice, when compared with the group with locally advanced disease, as well as, less metastasis and locally relapse, benefices to patients with positive estrogen receptors . The damage of the analysis was resulting from the quality accomplished found in the prontuaries, so, doctors should be more and more stimulated to document, in a clear and readable way, the largest number of possible information, not just the positive ones, but all those that more frequently can have relationships with the use of any prescribed medicine or procedure, and the importance to confirm the status of hormonal receptor.

Keywords: Tamoxifen; Breast Neoplasms; Survival rate; Tamoxifen – therapeutic use; Tamoxifeno – toxicity

LISTA DE FIGURAS

1. Diagrama de mutações clonais da malignidade	20
2. Distribuição de câncer de mama no mundo, conforme faixa etária e continente.....	21
3. Estimativas por sexo para as diferentes origens das neoplasias.....	22
4. Taxas de mortes e doenças cardíacas por idade, 1975-2004.....	23
5. Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2008, na população brasileira.....	24
6. Nódulo de aspecto tumoral visto pela mamografia simples	26
7. Estrutura do tamoxifeno.	34
8. Avaliação de tratamento de tamoxifeno X Placebo por 5 anos.....	35
9. Modelo de estrógeno (E) e tamoxifeno (T) em ligação com domínio ligante do receptor de estrógeno (RE).....	36
10. Representação do efeito misto agonista e antagonista estrogênico do Tamoxifeno.....	38
11. Marcação de receptor de estrógeno em câncer de mama.....	42
12. Coloração por imunoperoxidase para receptor de estrógeno em material fixado em parafina envolvida de carcinoma de mama. O produto de imunoreação escurecida nas células tumorais indica a presença de receptores estrogênicos.....	42
13. Células de câncer de mama coradas por imunohistoquímica	47
14. Avaliação taxas acumulativas (por 1000 mulheres) de câncer de mama (invasivo ou não) junto aos participantes do estudo NSABP P-1 por grupo de tratamento.....	62
15. Efeitos colaterais do tamoxifeno.....	63

LISTA DE TABELAS

1. Estimativas para o ano de 2008, de numero de casos novos por câncer, segundo sexo e localização.....	24
2. Estadiamento AJCC (2002) para CA mama invasivo.....	29
3. Estimativas, para o ano 2008, taxas brutas de incidência por 100 mil e de número de casos por câncer, em mulheres, segundo localização primária...	31
4. Distribuição de pacientes conforme origem.....	51
5. Distribuição conforme estágio clínico.....	52
6. Distribuição segundo a avaliação de pacientes vivos.....	52
7. Distribuição segundo a avaliação dos pacientes que fizeram quimioterapia..	53
8. Distribuição segundo a avaliação do grau de diferenciação tumoral.....	53
9. Distribuição segundo a avaliação do grau de diferenciação tumoral e recidivas de doença.....	53
10. Distribuição segundo a avaliação do receptor de estrógeno.....	53
11. Distribuição segundo a avaliação do receptor de progesterona.....	54
12. Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto à histerectomia.....	54
13. Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto à ooforectomia (durante o uso de tamoxifeno).....	54
14. Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto ao câncer de endométrio.....	54
15. Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto ao <i>status</i> linfonodal positivos.....	55
16. Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto ao <i>status</i> linfonodal positivos e recidiva tumoral.....	55
17. Distribuição segundo avaliação dos pacientes quanto ao receptor de estrógeno e estarem vivas.....	55
18. Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto ao receptor de	

estrógeno e tipo de histológico	56
19. Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto ao receptor de estrógeno e estágio clínico.....	57
20. Distribuição segundo a avaliação de mortalidade/ sexo feminino, em Fortaleza, no período de 1998 a 2006	59
21 Distribuição de incidência, segundo estadiamento das neoplasias, período de 1998 a 2004.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCSG	Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group
AE	Antiestrogênico
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATAC	Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination
ATLAS	Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BIG 1-98	Breast International Group
CA	Câncer
cAMP	AMP cíclico
CDIS	Carcinoma Ductal in situ
CHD	Cardiac Heart Disease
CMF	Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracil
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DFS	Sobrevida Livre de doença
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EC	Estádio Clínico
E	Estrógeno
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Receptor de fator de crescimento
IGF-1	Fator de crescimento insulina-like
IGF-1R	Receptor 1 do fator de crescimento insulina-like
MAKP	Proteína-quinase ativadora de mitógeno
mRNA	RNA mensageiro
ER α	Estrógeno humano alfa
ER β	Receptor de estrógeno beta
ERE	Elementos de resposta aos estrogênios
EUA	Estados Unidos da América

FISH	Fluorescence in situ hybridization analysis
Gy	Gray
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HSP	Ligante (choque) protéico
IA	Inibidores de aromatase
IBM	Mortalidade baseada na incidência
ICC	Instituto do Câncer do Ceará
IES	Intergroup Exemestane Study
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
IMC	Índice de massa corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ISRE	Infra-reguladores seletivos dos receptores de estrogênios
LBA	Reação de aglutinação
LCIS	Carcinoma Intraductal <i>in situ</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LHRH	Luteinizing hormone releasing hormone
LN	Linfonodo
MS	Ministério da Saúde
NATO	Nolvadex Adjuvant Trial Organization
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCHS	National Center for Health Statistics
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OMS	Organização Mundial de Saúde
QIE	Quadrante inferior externo
QII	Quadrante inferior interno
QSE	Quadrante superior externo
QSI	Quadrante superior interno
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrógeno
RH	Receptor Hormonal

RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SERMS	Selective estrogen receptor modulators
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Tamoxifeno
TNM	Tumor, node metastasis
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
TVP	Trombose Venosa Profunda
UFC	Universidade Federal do Ceará
WHI	Women's Health Initiative

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	Considerações gerais sobre câncer de mama	28
1.1.1	Epidemiologia	28
1.1.2	Mortalidade	29
1.1.3	Fatores de risco	30
1.2.	Câncer no mundo	30
1.3	Tamoxifeno	34
1.3.1	Farmacologia	34
1.3.2	Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio	37
1.3.3	Mecanismo de ação	37
1.3.4	Uso terapêutico	39
1.3.5	Toxicidade e resistência	41
1.3.6	Justificativa ao tratamento adjuvante sistêmico.....	43
2	OBJETIVOS	48
2.1	Objetivo geral	48
2.2	Objetivos específicos	48
3	MÉTODOS	49
3.1	Tipo de estudo	49
3.2	Local da pesquisa	49
3.3	Aspectos éticos	49
3.4	Procedimento de coleta de dados	50
3.5	Critérios de inclusão e exclusão	50
3.5.1	Critérios de inclusão.....	50
3.5.2	Critérios de exclusão.....	51
3.6	Análise estatística	51
4	RESULTADOS	53
4.1	Resultados sócio-demográficos	53
4.2	Resultados do estadiamento, tratamento e evolução	53
5	DISCUSSÃO	58
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
7	CONCLUSÃO	68

REFERÊNCIAS.....	70
APÊNDICE	77
ANEXOS	80

1 INTRODUÇÃO

Não existem dois tumores iguais, nem duas pessoas iguais. Nas células, como na vida, a lei é renovação. Obedecem a sinais bioquímicos que comandam a multiplicação celular sempre que necessário. Quando um tecido está danificado ou envelhecido, as células operárias vão concertá-lo. Algumas células morrem, outras surgem no lugar, prontas para o trabalho. Às vezes, a comunicação na linha de montagem fica truncada, as ordens se perdem. A célula não percebe que é hora de encerrar o expediente. Produz cópias de si mesmo sem parar. Desordenadamente. Mutações descontroladas (Figura 1). Nasce o câncer (SEGATTO, 2007). Essa é a explicação mais aceita sobre a gênese da doença que a cada ano mata, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA, 2009), sete milhões de pessoas, 130 mil brasileiros. Em 2030, devido ao envelhecimento da população, ela deverá atingir a marca de 15,5 milhões de mortes. A forma mais inteligente de lutar contra o câncer é a prevenção. A segunda forma é descobrir o que provoca a falha de comunicação no interior das células. A comunicação intercelular alterada resulta na ativação ou inibição de genes que dão origem ao tumor (figura 1). Há uma boa notícia: estamos compreendendo melhor os mecanismos de comunicação celular e suas vias biológicas que levam ao melhor tratamento. Benefício para o médico e para o paciente.

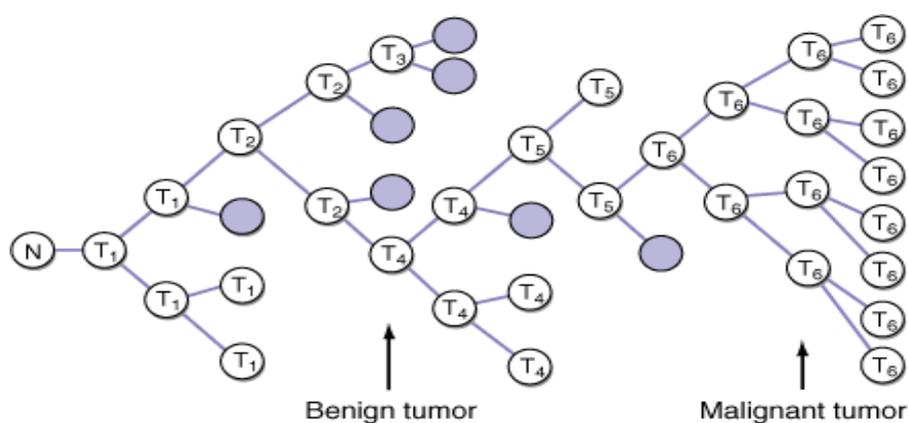


Figura 1- Diagrama de mutações clonais da malignidade (NOWELL, 1976).

Câncer é hoje a principal causa de morte no mundo e o número total de casos globais tem aumentado. Espera-se um incremento de 45% no número de mortes por câncer no mundo de 2007 a 2030 (de 7,9 milhões a 11,5 milhões de mortes), influenciadas em parte por um aumento da idade global da população. O aumento estimado levou em consideração um leve declínio nas taxas de mortalidade por alguns tipos de câncer em alguns países. Novos casos de câncer no mesmo período tem distribuição e estimativas variadas (figura 2 e 3) e espera-se uma elevação de 11,3 milhões em 2007 para 15,5 milhões em 2030 (JEMAL *et al.*, 2008).

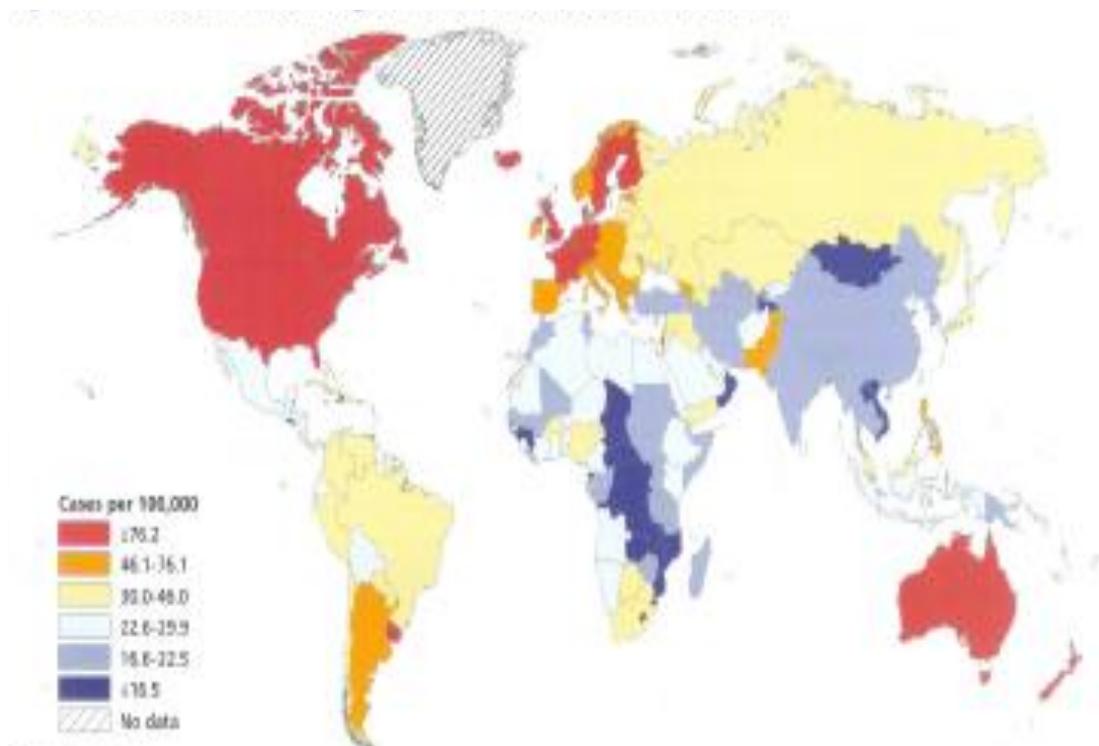


Figura 2 - Distribuição de câncer de mama no mundo, conforme faixa etária e continente (JEMAL *et al.*, 2008).



Figura 3 - Estimativa por sexo para as diferentes origens das neoplasias (JEMAL *et al.*, 2008).

O câncer, na maioria dos países em desenvolvimento, tem destaque como a segunda maior causa de morte, após as doenças cardiovasculares, e evidências epidemiológicas mostram essa tendência em países em desenvolvimento (Figura 4). Essa particularidade é real em países em “transição”, como os da América do Sul e Ásia. Mais da metade dos casos de câncer ocorre em países em desenvolvimento (NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 1998).

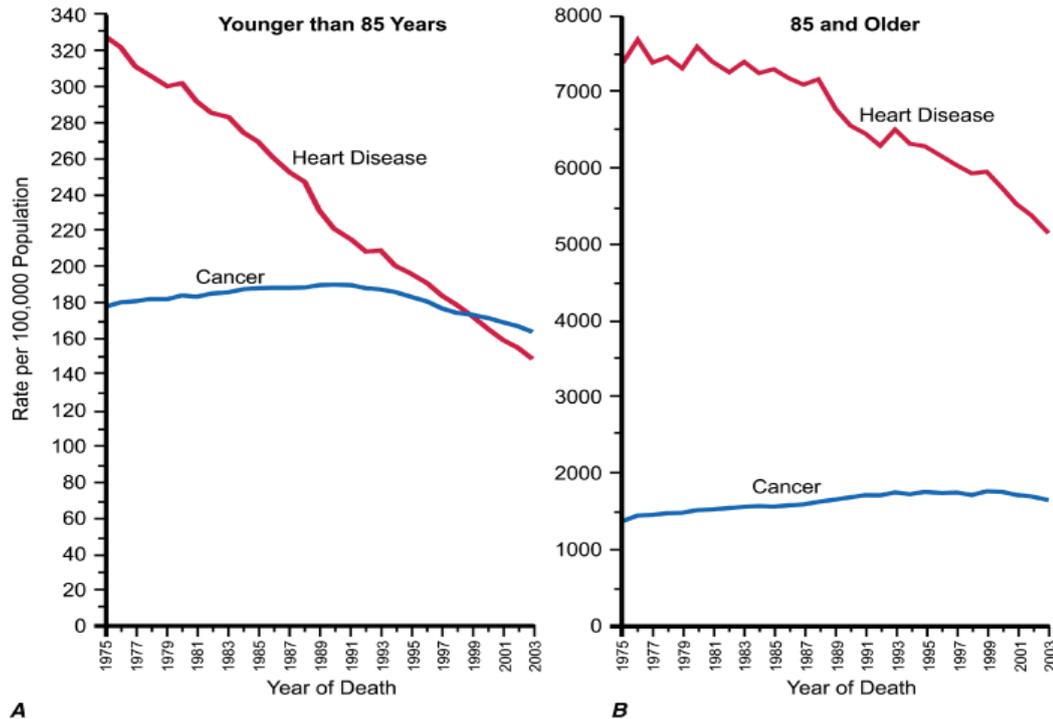


Figura 4 - Taxas de mortes e doenças cardíacas por idade, 1975-2004 (JEMAL *et al.*, 2008).

A preocupação de se conhecer a extensão da mortalidade e incidência do câncer no Brasil data de muitos anos. A importância dos registros de câncer, de base hospitalar e de base populacional, é inegável para a política do câncer no Brasil.

As mudanças no perfil demográfico e epidemiológico da população brasileira ao longo dos anos colocam para o sistema de saúde o desafio de ter entre suas prioridades o controle tanto de agravos agudos como de doenças crônicas. As doenças do aparelho circulatório e as neoplasias ocupam, respectivamente, o primeiro e segundo lugares entre as causas de morte no nosso país. Segundo a Organização Mundial da Saúde o câncer é responsável por 12% dos óbitos no mundo (OMS, 2009). No Brasil, o câncer está associado a mais de 15% das mortes por causas conhecidas, conforme o Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM (INCA, 2008).

Apesar dos avanços obtidos no campo do diagnóstico e tratamento menos de 1/5 dos casos são diagnosticados em estádios iniciais (doença localizada) (INCA, 2008). Enfatiza-se a busca da detecção precoce. Está claro que a ressecção de tumores menores resulta em melhores resultados a curto e longo prazo (melhor sobrevida).

O câncer de mama é uma das doenças neoplásicas que mais afetam as mulheres no mundo, e, no Brasil, é ainda, a segunda causa mais comum de morte nas mulheres (atrás do câncer de pulmão) (INCA, 2008) e a principal causa de morte entre as mulheres de 45 a 55 anos (figura 5, tabela 1).

Tabela 1 - Estimativas para o ano de 2008, de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização.

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa de Casos Novos		
	Masculino	Feminino	Total
Próstata	49.530	-	49.530
Mama feminina	-	49.400	49.400
Traquéia, Brônquio e Pulmão	17.810	9.460	27.270
Cólon e Reto	12.490	14.500	26.990
Estômago	14.080	7.720	21.800
Colo do Útero	-	18.680	18.680
Cavidade Oral	10.380	3.780	14.160
Esôfago	7.900	2.650	10.550
Leucemias	5.220	4.320	9.540
Pele Melanoma	2.950	2.970	5.920
Outras Localizações	55.610	62.270	117.880
Subtotal	175.970	175.750	351.720
Pela não Melanoma	55.890	59.120	115.010
Todas as Neoplasias	231.860	234.870	466.730

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10 (INCA, 2008).

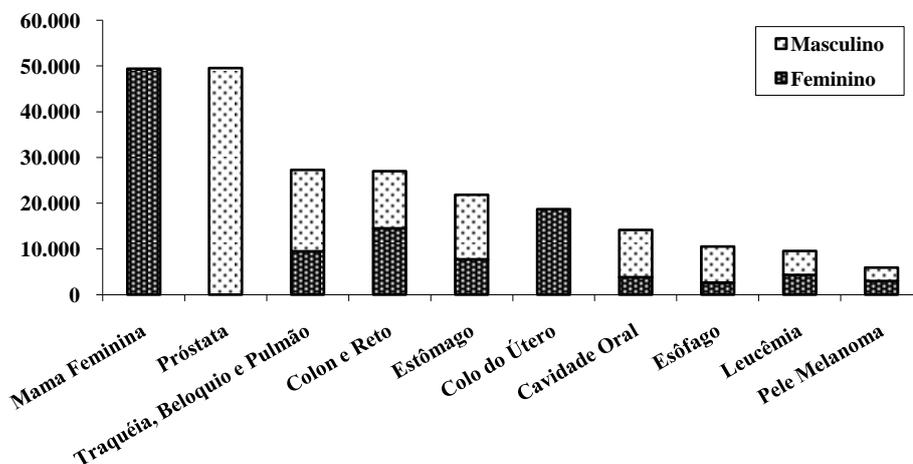


Figura 5 - Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2008, na população brasileira (INCA, 2008).

A incidência de câncer de mama vem aumentando progressivamente em todo mundo ocidental (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY - ASCO, 1998) e, conseqüentemente, o incremento de pesquisas e o incremento terapêutico. A complexidade dessa doença, em todos seus aspectos, é destacada por cancerologistas em geral (HERMON; BERAL, 1996). No Brasil, as mulheres acometidas desta neoplasia constituem a maior clientela do oncologista clínico.

Metade dos casos de incidência pode ser explicada por interferência dos fatores de riscos como menarca, idade do primeiro parto, menopausa, doenças proliferativas da mama. Um fator de risco adicional de 10% de câncer de mama está associado com a história familiar positiva. A compreensão dos fatores de risco para câncer de mama nos permite identificar as mulheres com risco aumentado, interferir e modificar os riscos, sejam individualmente ou numa sociedade.

Segundo dados do Registro Hospitalar do Instituto do Câncer do Ceará (ICC), o câncer de mama, entre as mulheres, é o tumor mais freqüente naquela instituição, com 34,5% dos casos, no período de 1993 a 1996, seguido pelo câncer de colo do útero, com 30,8% no mesmo período. Já no período de 2005 e 2006 as taxas de câncer de mama corresponderam respectivamente a 25,4% e 24,6% do total das neoplasias nas mulheres deste hospital. A patologia é tratada, combinada ou isoladamente, com cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, sendo essa última modalidade de tratamento a mais amplamente indicada, através da utilização, segundo dados da Farmácia Hospitalar do ICC, de moduladores seletivos dos receptores de estrógenos (Selective Estrogen Receptor Modulators – SERMS), inibidores da aromatase e progestágenos, com o tamoxifeno representando o fármaco mais prescrito nesse período, com uma distribuição média mensal de 55.000 comprimidos, para atender a não menos de 900 pacientes (2008).

São três, segundo a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), as principais finalidades de tratamento hormonal ou quimioterapia: terapia adjuvante, neo-adjuvante e paliativa, que só podem ser instituídos após confirmação do diagnóstico por exame anatomopatológico ou pelo menos citológico.

O tratamento é chamado adjuvante, quando após ressecção completa do tumor, e não existindo mais nenhuma evidência de doença. A partir de micrometástases a patologia passou a ser considerada doença sistêmica, já ao diagnóstico, justificando a falha ao se objetivar a cura apenas com modalidades terapêuticas locais. O racional é a busca de um tratamento para a doença micrometastática, oculta, baseada

numa probabilidade de haver clones resistentes numa população de células tratadas loco – regionalmente. Este conceito é baseado na teoria de que células cancerígenas são geneticamente instáveis e nas várias divisões celulares, alterações genéticas randômicas ocorrerão e levarão a resistência ao tratamento. Com isso surgiu a necessidade de se instituir, outras modalidades terapêuticas que impeçam a sua progressão à distância, abandonando-se as teorias de Halsted, que advogava uma maior agressividade no tratamento local. Desta forma, passou-se então, a assumir a teoria de Fisher, que tanto valorizou a necessidade de tratamento sistêmico em decorrência da história natural da doença.

O tratamento é dito neo-adjuvante quando instituído logo após o diagnóstico histológico. Tem a finalidade principal de ser testada a sensibilidade *in vivo* ao tratamento administrado (sensibilidade quimioterápica) e de tentar mudar o plano terapêutico inicialmente proposto para uma cirurgia mais conservadora, em decorrência de uma diminuição significativa do volume tumoral (citoredução). É, portanto, o tratamento sistêmico precoce, administrado antes da terapia *standard* loco – regional, ou seja, antes da cirurgia e/ou radioterapia, visa ainda redução tumoral e benefício cirúrgico.

A abordagem pode ser de forma paliativa, nos casos de doença localmente avançada ou metastática, em que o tratamento local não implique mudança do curso da patologia, ou seja, não temos cura, porém, a finalidade muda para busca de aumento de sobrevida global e sobrevida livre de doença, controle de sintomas e estabilidade da doença, além de melhora da qualidade de vida.

Em que pese à hormonioterapia com tamoxifeno poder ser indicada nas três modalidades acima descritas. A análise deste trabalho fica restrita apenas à modalidade adjuvante.

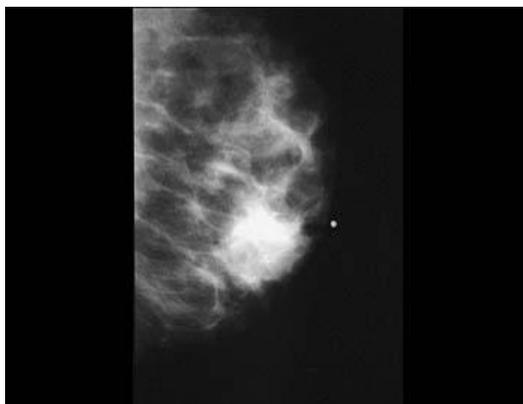


Figura 6 - Nódulo de aspecto tumoral visto pela mamografia simples (WILLET; ROCKHILL; HANKINSON, 2004).

Assim vimos, diante dessa contextualização, que a importância das neoplasias (figura 5), em particular neoplasia de mama, no Brasil, como no mundo, vem aumentando principalmente quando observamos atentamente os índices de incidência, prevalência, quando comparamos benefício do tratamento e ainda, quando observamos a luta dos pacientes pela cura e sobrevivência. Há necessidade de justificarmos nossas condutas, nossos recursos econômicos e, ainda, comparar nossos dados e resultados.

É uma doença com vários efeitos na vida do paciente e de difícil tratamento, com sérias implicações físicas, psicológicas e sócio-econômicas não apenas para o indivíduo, mas também para a família, equipe de saúde multidisciplinar e a comunidade.

O câncer de mama tem sido exemplo de referencial de estudo dentre as neoplasias; seja por resultados obtidos em relação a benefício de tratamento; seja por melhor caracterização de grupos de pacientes e seus marcadores de prognóstico, bem como pelo volume de estudos e pesquisas realizadas e os recursos financeiros utilizados. A escolha da melhor modalidade de tratamento deve contemplar a análise das condições clínicas, psicológicas e financeiras do paciente, da família e do Estado. Diante disso, este estudo tem como objetivo geral avaliar os principais benefícios, efeitos adversos e associações epidemiológicas em pacientes portadoras de câncer de mama, tratadas com tamoxifeno, na forma adjuvante, acompanhadas no Hospital do Câncer do Ceará, no período de abril de 1999 a abril de 2004. Foram feitas coleta de dados através de revisões de prontuários, observados roteiro proposto e observados aspectos referentes à qualidade das informações, dados sócio-demográficos, idade, status menopausal, estadiamento clínico e patológico, dosagem de receptores de estrógeno e progesterona, casos de câncer de endométrio, modalidade de tratamento (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia), tipo histológico, *status* dos linfonodos axilares e causas de óbito.

1.1 Considerações gerais sobre câncer de mama

1.1.1 Epidemiologia

Em meados de 1980 a incidência de câncer de mama alcançou patamares de 3,7% por ano acima da incidência basal. Tal elevação deve-se ao uso da mamografia como *screening*, a inclusão do carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e carcinomas em estágios iniciais (EC I) que têm aumentado, enquanto que estágios mais elevados têm se mantidos estáveis ou decrescidos (BOYD, 2007). A partir de 1987 os níveis de incidência de câncer de mama têm mostrado uma progressiva queda estatística (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2008). Desde 1990, a mortalidade por câncer de mama global tem decrescido em aproximadamente de 24% (JATOI *et al.*, 2007). Esse declínio tem sido atribuído tanto pela detecção de *screening* com a mamografia como pelo benefício do tratamento sistêmico adjuvante. Entretanto, a eficácia desta modalidade de tratamento tem relação de dependência com a expressão do receptor de estrógeno (RE) e com a idade do paciente (JEMAL *et al.*, 2008).

Quando observamos a incidência de câncer de mama no mundo, notamos que há altas taxas na América do Norte e no norte da Europa, e baixas taxas na Ásia e África (FISHER *et al.*, 2001; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2008). A incidência no Japão e China tem aumentado nos recentes anos. Essas diferenças internacionais têm sido relacionadas a alterações sociais e a processos de industrialização (exemplos: alteração nas taxas de gordura ingerida, peso corpóreo, idade da menarca, lactação, modelos de reprodução como menos gravidezes e idade mais tardia do primeiro parto) (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009).

A “American Joint Committee on Cancer” usa um sistema de classificação de estadiamento para padronizar as categorias de tumor primário, linfonodos regionais e classificação patológica (GREENE *et al.*, 2002).

Tabela 2 - Estadiamento AJCC (2002) para CA mama invasivo.

Grupos de Estadiamento	
Estágio 0	Tis N0 M0
Estágio I	T1 N0 M0
Estágio IIA	T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0
Estágio IIB	T2 N1 M0; T3 N0 M0
Estágio IIIA	T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0
Estágio IIIB	T4 Any N M0
Estágio IIIC	Any T N3 M0
Estágio IV	Any T Any N M1

A indicação do tratamento adjuvante tem sido recomendada dependendo de fatores de risco preditivos que incluem: idade da paciente, tamanho do tumor status linfonodal, grau do *status* do receptor hormonal, grau de diferenciação tumoral, *status* HER2. Todos esses fatores são avaliados conjuntamente e tomam parte da estratégia de tratamento (recomendações da ASCO).

O tratamento hormonal, seja com tamoxifeno ou hormônios inibidores de aromatase (IA), faz parte do arsenal terapêutico atual. A terapia com hormônios é efetiva para mulheres com câncer de mama com *status* de RE-positivos. O tamoxifeno é o mais comum e mais estudado tipo de tratamento hormonal. Estudos de longa data de acompanhamento com inibidores de aromatase estão em andamento.

Vários fatores podem interferir na doença e no tratamento da neoplasia, verificados nos itens relacionados a seguir.

1.1.2 Mortalidade

Apesar das taxas de mortalidade por câncer de mama estar declinando desde 1975, atribuição dada ao uso da mamografia e ao tratamento adjuvante (BERRY; CRONIN; PLEVRITIS, 2005), essa tendência não tem sido igual em todos os subgrupos: morte de mulheres brancas com câncer de mama tem decrescido em

uma média de 2,4% por ano desde 1990, porém a morte de mulheres negras tem decaído de aproximadamente 1,1% ao ano (BRINTON *et al.*, 1989; JORDAN, 2004; STURGEON *et al.*, 1995). Apesar de a mulher negra ter menor incidência em relação à mulher branca, tem maiores taxas de mortalidade, fato que é atribuído a quadros clínicos mais avançados ao diagnóstico e assim maiores correlações as taxas de mortalidade. O declínio na mortalidade também tem sido maior em mulheres com receptores hormonais positivos quando comparados a receptores hormonais negativos (JENSEN; JORDAN, 2003; BARON; WEIDERPASS; NEWCOMB, 2001; KELSEY *et al.*, 1981).

1.1.3 Fatores de risco

Muitos fatores de risco têm sido associados ao câncer de mama. Dentre eles estão: idade, sexo, raça, grupo étnico, doenças benignas da mama, história pessoal de câncer de mama, estilo de vida, fatores dietéticos, fatores reprodutivos e hormonais, história familiar e fatores genéticos, exposição à radiação ionizante e fatores ambientais (KEY, 1998, 2003). Cada fator de risco tem de ser comparados em uma análise conjunta e relativa.

1.2 Câncer no mundo

É esperado que 182.460 mulheres sejam diagnosticadas com câncer de mama e 40.480 mulheres morrerão de câncer de mama em 2008 (JEMAL *et al.*, 2007; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2008).

A vigilância pública e a avaliação de seu desempenho são componentes fundamentais para o planejamento e o monitoramento da efetividade de programas de controle de câncer. Um sistema de vigilância estruturado fornece informações sobre a magnitude e o impacto do câncer, como também sobre o efeito das medidas de prevenção, detecção precoce, tratamento e cuidados paliativos. Os registros de câncer (de base populacional e hospitalar) são partes desse sistema de vigilância.

Para o estabelecimento de medidas efetivas de controle do câncer, fazem-se necessárias informações de qualidade sobre sua distribuição de incidência e mortalidade, o que possibilita uma melhor compreensão sobre a doença e seus determinantes; a formulação de hipóteses causais; a avaliação dos avanços tecnológicos aplicados à prevenção e ao tratamento, bem como a efetividade da atenção à saúde.

Os dados sobre a mortalidade por câncer, no âmbito nacional, têm sido amplamente utilizados como alternativa viável frente à realidade das informações sobre incidência não serem representativas do País. No entanto, essa estratégia se mostra pouco capaz de permitir a real compreensão da magnitude do problema, uma vez que há diferenças importantes entre os vários tipos de câncer, em função da letalidade e da sobrevivência. Para os tumores de maior letalidade, a mortalidade permite uma aproximação do que seria a incidência, o que não acontece com os de melhor prognóstico – como é o caso dos tumores de mama feminina (INCA, 2008).

No Brasil, as estimativas para o ano de 2008, válidas também para o ano de 2009, apontam que ocorrerão 466.730 casos novos de câncer (INCA, 2008). Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão, no sexo masculino, e os cânceres de mama e de colo do útero, no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada no mundo.

A distribuição dos casos novos de câncer segundo sua localização primária é bem heterogênea entre Estados e Capitais do País. As regiões Sul e Sudeste, de maneira geral, apresentam as maiores taxas, enquanto as regiões Norte e Nordeste mostram as menores taxas. As taxas da região Centro-Oeste apresentam um padrão intermediário (INCA 2008).

Tabela 3 - Estimativas, para o ano 2008, taxas brutas de incidência por 100 mil e de número de casos por câncer, em mulheres, segundo localização primária*.

Localização Primária	Estimativa dos Casos Novos			
	Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Neoplasia Maligna				
Mama Feminina	1.540	35,65	640	49,64
Cólon do Útero	770	17,80	240	18,49
Cólon e Reto	250	5,87	140	10,80
Traquéia, Brônquio e Pulmão	320	7,48	150	11,99
Estômago	410	9,49	110	8,34
Leucemias	150	3,52	60	5,01
Cavidade Oral	210	4,88	40	3,20
Pele Melanoma	60	1,35	20	1,57
Esôfago	110	2,62	30	2,19
Outras Localidades	1.620	37,45	1.340	103,40
Pele Não Melanoma	3.150	72,93	560	43,62

* Números arredondados de 10 ou múltiplos de 10. Fonte: INCA (2008).

Diante de tal cenário, fica clara a necessidade de continuidade em investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para o controle do câncer, nos diferentes níveis de atuação como: na promoção da saúde, na detecção precoce, na assistência aos pacientes, na vigilância, na formação de recursos humanos, na comunicação e mobilização social, na pesquisa e na gestão do SUS.

O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil, no ano de 2008, é de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2008).

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais comum entre as mulheres. A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama (COLDITZ; ROSNER, 2000; GLASS *et al.*, 2007).

Os fatores de risco relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal) estão bem estabelecidos em relação ao desenvolvimento do câncer de mama. Além desses, a idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos, e posteriormente o mesmo se dá de forma mais lenta. Essa mudança no comportamento da taxa é conhecida na

literatura como “Clemmesen’s hook” e tem sido atribuída à menopausa. Alguns estudos apontam para dois tipos de câncer de mama relacionados com a idade: o primeiro tipo ocorre na pré-menopausa e é caracterizado por ser mais agressivo e receptor de estrogênio – RE-negativo; o segundo ocorre na pós-menopausa e está associado com características indolentes e principalmente por ser RE positivo. As variações morfológicas também estão relacionadas ao RE, como geralmente os carcinomas medulares em RE – negativos – e os carcinomas tubulares e lobulares em RE – positivos. Com relação aos carcinomas medulares, pode-se dizer ainda que eles estejam associados às mutações no gene BRCA1 e são mais freqüentes em populações de baixo risco, como as mulheres japonesas. Por outro lado, os carcinomas tubulares e lobulares têm associação com as mutações do gene BRCA2 e são mais comuns em populações de alto risco, como as mulheres dos Estados Unidos (COLDITZ; FRAZIER, 1995; EARLY BREAST CANCER TRIALISTS’ COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), 2005).

A prevenção primária dessa neoplasia ainda não é totalmente possível devido à variação dos fatores de risco e às características genéticas que estão envolvidas na sua etiologia. Novas estratégias de rastreamento factíveis para países com dificuldades orçamentárias têm sido estudadas, uma vez que até o momento é indicada a mamografia para mulheres com idade entre 50 e 69 anos como método efetivo para detecção precoce.

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda como principais estratégias de rastreamento populacional um exame mamográfico, pelo menos a cada dois anos, para mulheres de 50 a 69 anos de idade, e o exame clínico anual das mamas, para mulheres de 40 a 49 anos de idade. O exame clínico da mama deve ser realizado em todas as mulheres que procuram o serviço de saúde, independentemente da faixa etária, como parte do atendimento à saúde da mulher. Para mulheres de grupos populacionais considerados de risco elevado para o câncer de mama (com história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau), recomenda-se o exame clínico da mama e a mamografia, anualmente, a partir de 35 anos de idade (INCA, 2008).

Apesar de ser considerado um câncer de relativamente bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Na população mundial, a sobrevida média

após cinco anos é de 61% (BERRY; CRONIN; PLEVITIS, 2005; BRADLEY; GIVEN; ROBERTS, 2002; JATOI *et al.*, 2007; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2008).

1.3 Tamoxifeno

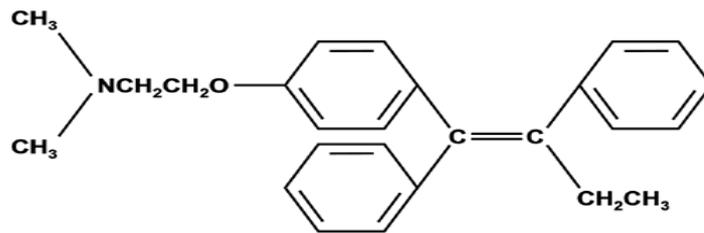


Figura 7 - Estrutura do tamoxifeno (DE VITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2008).

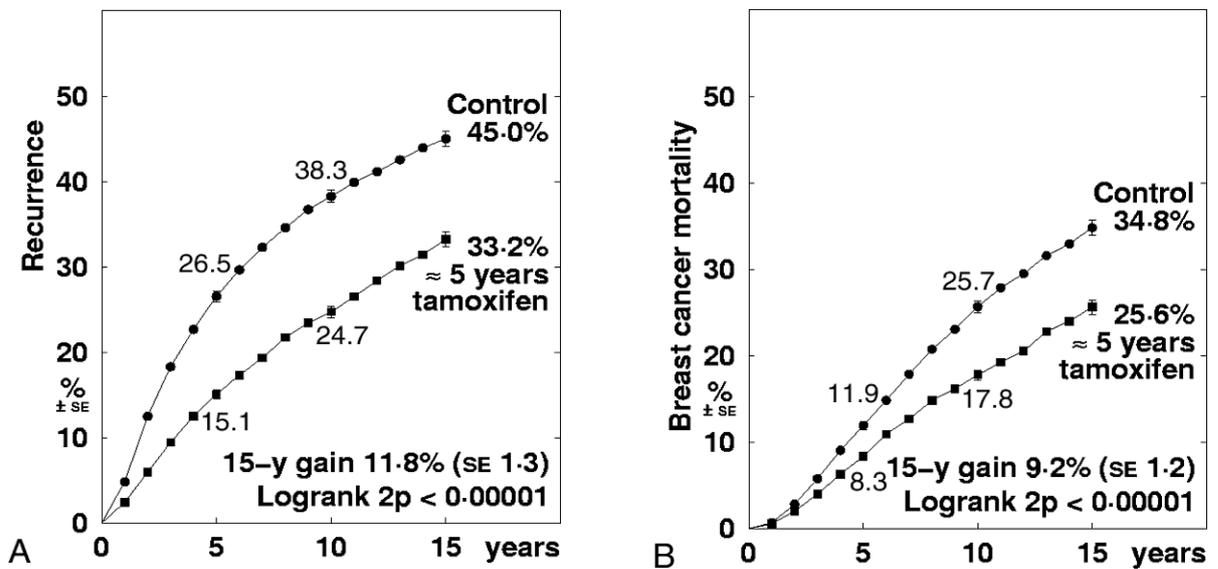
1.3.1 Farmacologia

O tratamento do câncer de mama (carcinoma) tem sido associado à responsividade hormonal, visto que a mama é um órgão que depende de hormônio para seu crescimento, função e integridade morfológica. Ao se modificar o ambiente hormonal desses tumores é possível alterar a evolução do processo neoplásico.

Durante mais de uma década o tamoxifeno, um fármaco antiestrogênico, foi a terapia adjuvante padrão para o câncer de mama e demonstrou, de modo consistente, um aumento de sobrevida, principalmente em mulheres na pós-menopausa, com câncer de mama hormônio-dependente. Contudo, o perfil dos efeitos adversos historicamente tem sido associado ao aumento da incidência de neoplasia do endométrio e de eventos trombóticos, inclusive de embolia pulmonar.

A terapia com tamoxifeno constitui a terapia antiestrogênica mais utilizada. Foi sintetizado em 1966 e desenvolvido, de início, como anticoncepcional oral; entretanto, constatou-se que ele induz a ovulação. Durante mais de três décadas o tamoxifeno foi estudado e desenvolvido para uso em vários estágios do câncer de mama. Sua ampla aplicação deve-se a sua atividade anticancerosa e a

seu perfil de tolerabilidade favorável, que propicia o uso crônico em doses diárias. O tamoxifeno é prescrito para prevenção de câncer de mama em pacientes de alto risco, como terapia adjuvante no estágio inicial do câncer de mama e terapia do câncer de mama avançado (FISHER, *et al.*, 2005). Comparando benefício na figura 8 a seguir, podemos avaliar o benefício do uso de tamoxifeno sobre as recidivas e /ou mortalidade em pacientes com câncer de mama, com receptores hormonais positivos (ou desconhecidos) (EBCTCG/ Lancet, 2005).



Legenda: A, B: Avaliação de tratamento de tamoxifeno X Placebo por 5 anos, ER+/?; 15-anos de sobrevida; A: compara as taxas de recidivas entre o grupo em uso de tamoxifeno e o grupo que utilizou placebo; B: compara as taxas de mortalidade entre o grupo que utilizou tamoxifeno e o grupo que utilizou placebo (curvas de sobrevida: 10.386 mulheres, 80% ER+, 30% N+); SE, standard error/desvio padrão.

Figura 8 - Avaliação de tratamento de tamoxifeno X Placebo por 5 anos (EBCTCG, 1998).

Apesar da observação de remissões de doença com doses farmacológicas de estrogênio em pacientes portadores de câncer de mama, os efeitos colaterais indesejados levaram ao desenvolvimento de estratégias alternativas. Paradoxalmente, o antagonismo dos efeitos do estrogênio também é freqüentemente efetivo, conforme exemplifica a remissão da doença obtida com ooforectomia. Por conseguinte, em virtude da escassez relativa de efeitos colaterais e equivalência quanto à eficácia, o uso de antiestrogênicos tais como o tamoxifeno substituiu o tratamento com estrogênios ou androgênios como terapia hormonal de câncer de mama. A detecção de receptores de estrogênios – RE e dos receptores

de progesterona – RP por anticorpos monoclonais levou a melhor seleção de pacientes para terapia hormonal. Uma parcela significativa de pacientes portadores de tumores positivos para RE e RP responde melhor a terapia hormonal e, além disso, apresenta melhor prognóstico global, independente do tipo de terapia (figura 12). Em contraste, os carcinomas negativos para RE e RP não respondem a terapia hormonal (GOLDHIRSCH *et al.*, 2005).

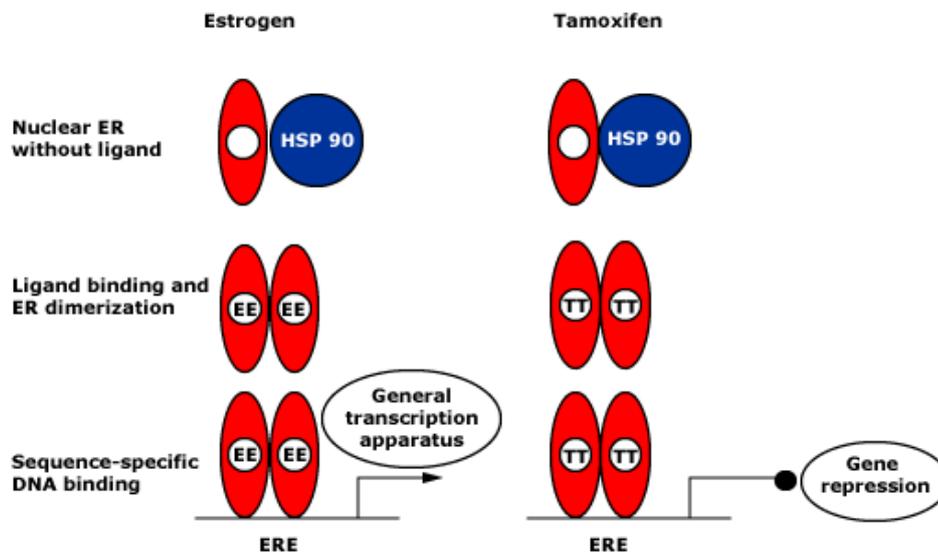


Figura 9 - Modelo de estrógeno (E) e tamoxifeno (T) em ligação com domínio ligante do receptor de estrógeno (RE). (ELLIS; HAYES; LIPPMAN, 2000).

Modelo de ligação (estrógeno ou tamoxifeno) disposta com choque protéico (HSP), resultando em complexo ligante-receptor ao elemento receptor de estrógeno (ERE) da região do gene promotor. RE se liga ao ERE, mas o RE pode se inserir no DNA e suas transcrições de modulação genética sem formar ERE. (Seta: ativação genética; círculo: repressão genética).

As abordagens antiestrogênicas para a terapia do câncer de mama com receptores hormonais positivos incluem o uso de moduladores seletivos dos receptores de estrogênio – MSRE/SERM, os infra-reguladores seletivos dos receptores de estrogênios – ISRE e os inibidores de aromatase – IA. (ELLIS; HAYES; LIPPMAN, 2000).

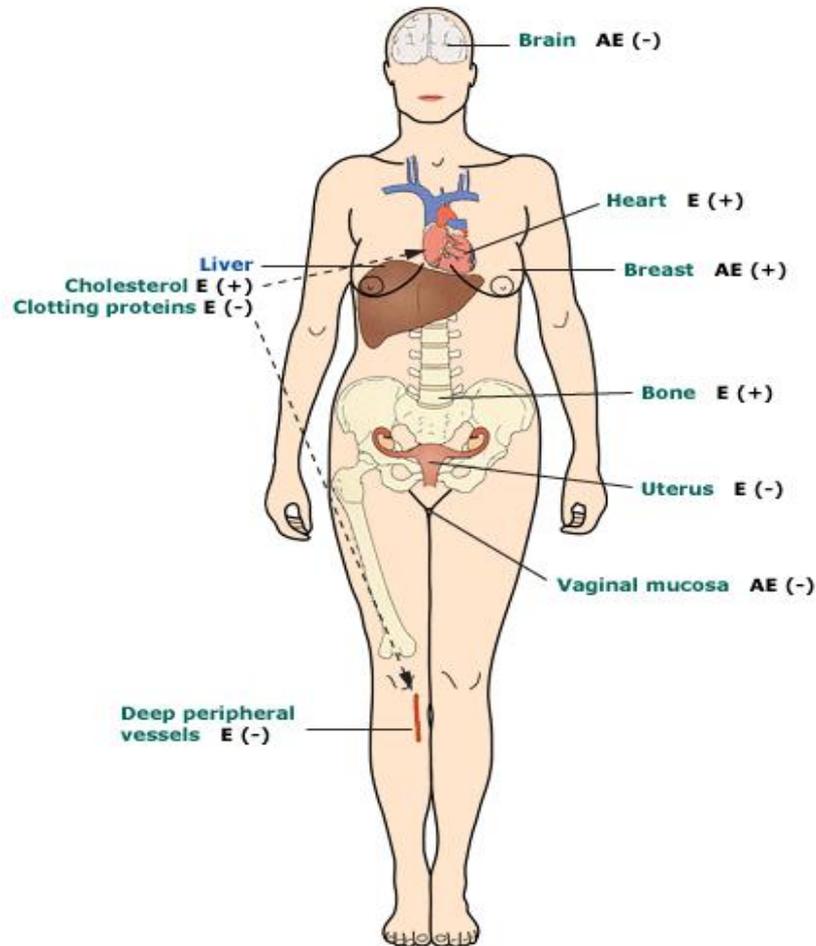
1.3.2 Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio

O citrato de tamoxifeno constitui o principal composto da classe de SERM. Esses agentes ligam-se ao receptor de estrogênio e exercem efeitos estrogênicos ou antiestrogênicos, dependendo do órgão específico. O tamoxifeno é o tratamento antiestrogênico mais amplamente estudado no câncer de mama. Acredita-se que o declínio recente observado na taxa de mortalidade do câncer de mama em países ocidentais deve-se, em parte, ao uso disseminado do tamoxifeno (GLASS *et al.*, 2007).

Todavia, além de seus efeitos antagonistas do estrogênio sobre o câncer de mama, o tamoxifeno também exerce efeitos agonistas estrogênicos em tecidos não-mamários, o que influencia o índice terapêutico global do fármaco. Em consequência, foram desenvolvidos vários novos fármacos antiestrogênicos que oferecem o potencial de maior eficácia e redução da toxicidade em comparação alternativa ao tamoxifeno, citando alguns exemplos, tais como: toreminefo, droloxifeno, compostos com anel fixo (raloxifeno), e ISRE (fulvestrano).

1.3.3 Mecanismo de ação

O tamoxifeno inibe a ação do receptor de estrógeno em alguns órgãos (AE=antiestrogênico), mas estimula a atividade do receptor de estrógeno em outros (E). Em órgãos como a mama, a ação AE do tamoxifeno é favorável, enquanto em outros, como cérebro e mucosa vaginal, há produção de efeitos indesejados, e efeitos colaterais adversos (figura 13). Entretanto, em outros órgãos como ossos, a atividade estrogênica do tamoxifeno é favorável, enquanto em outros, como endométrio, há ação desfavorável. No fígado, a atividade estrogênica se mostra favorável (reduz colesterol e o risco de doença coronariana) e desfavorável (aumenta atividade protéica e o risco de trombose venosa profunda) (DE VITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2008; HEWITT; KORACH, 2002).



Bone: Ossos; Brain: Sistema Nervoso Central/Cérebro; Breast: Mama; Cholesterol: Colesterol; Deep peripheral: Trombose Profunda; Clotting proteins: proteínas de coagulação; Heart: coração; Liver: Fígado; Uterus: Útero; Vaginal mucosa: Mucosa vaginal.

Figura 10 - Representação do efeito misto agonista e antagonista estrogênico do Tamoxifeno, o protótipo do modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) (HEWITT; KORACH, 2002).

Mecanismo de ação do tamoxifeno, este é um inibidor competitivo da ligação do estradiol ao RE. Existem dois subtipos de receptores de estrogênio: o RE alfa e o RE beta que apresentam distribuições teciduais diferentes e podem sofrer homodimerização ou heterodimerização. A ligação do estradiol e dos SERM aos locais de ligação do estrogênio dos RE desencadeia uma série de eventos que incluem a mudança na configuração alterada do RE, dissociação das proteínas de choque térmico e dimerização do RE. A dimerização facilita a ligação do RE a elementos de resposta aos estrogênios (ERE) específicos do Ácido Desoxirribonucléico (DNA), na vizinhança dos genes regulados pelo estrogênio.

Muitas proteínas co-reguladoras interagem com o receptor, atuando como co-repressoras ou co-ativadoras, enquanto pelo menos 50 fatores de ativação da transcrição modulam os efeitos do estrogênio sobre genes-alvo. As diferenças na distribuição tecidual dos subtipos de RE, a função das proteínas co-reguladoras e os diversos fatores de ativação da transcrição podem explicar a resposta variável observada ao tamoxifeno no câncer de mama com receptores hormonais positivos. Outros órgãos que são afetados pela administração do tamoxifeno são o endométrio uterino (hipertrofia endometrial, sangramento vaginal e câncer endometrial), o sistema de coagulação (tromboembolia), o metabolismo ósseo (modulação da densidade mineral óssea) e a função hepática (alterações no perfil dos lipídeos sanguíneos) (ELLIS; HAYES; LIPPMAN, 2000).

Em relação à absorção, destino e excreção, o tamoxifeno é rapidamente absorvido após administração oral, com concentrações máximas detectáveis dentro de 3 a 7 horas e níveis no estado de equilíbrio dinâmico alcançados dentro de 4 a 6 semanas (JORDAN, 2004). O fármaco é metabolizado predominantemente em N-desmetiltamoxifeno e em 4-hidroxitamoxifeno, um metabólito mais potente. Ambos os metabólitos podem ainda ser convertidos em 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno, que conserva alta afinidade com o RE. O fármaco original tem meia-vida terminal de 7 dias, enquanto as meias-vidas do N-desmetiltamoxifeno e do 4-hidroxitamoxifeno são significativamente mais longas, da ordem de cerca de 14 dias. Após circulação êntero-hepática, os glicuronídeos e outros metabólitos são excretados nas fezes; a excreção na urina é mínima.

1.3.4 Uso terapêutico

Nos usos terapêuticos, a dose habitual do tamoxifeno é de 20mg/dia. Foram utilizadas doses altas de até 200mg/dia na terapia do câncer de mama metastático com RE positivos ou após excisão primária do tumor como terapia adjuvante, quando é utilizado isoladamente ou em seqüência com quimioterapia adjuvante (NOLVADEX ADJUVANT TRIAL ORGANIZATION, 1988).

O tamoxifeno também é administrado a mulheres na pré-menopausa portadoras de tumores RE positivos. As taxas de resposta à doença assemelham-se

àquelas observadas em pacientes na pós-menopausa. A ooforectomia ou o uso de análogos de hormônios de liberação de gonadotropinas representam alternativas ou estratégias antiestrogênicas adicionais empregadas em mulheres na pré-menopausa. Mostrou-se que o uso combinado de tamoxifeno e de um análogo do hormônio de liberação das gonadotropinas (para reduzir os níveis elevados de estrogênio em decorrência dos efeitos do tamoxifeno sobre o eixo gônada-hipófise) produz melhor taxa de resposta e melhora da sobrevida global em comparação com qualquer um dos fármacos isoladamente (KLIJN *et al.*, 2001).

O estudo da Nolvadex Adjuvant Trial Organization (1988), indicou uma vantagem em termos de sobrevida global livre de doença para as pacientes que receberam tamoxifeno. A terapia adjuvante com tamoxifeno durante 05 anos produziu resultados superiores em comparação com a terapia de 1 ou 2 anos de duração (EBCTCG, 1998). Por conseguinte, embora a duração ideal da terapia com tamoxifeno ainda não esteja totalmente definida, estudos clínicos randomizados mostraram uma superioridade no tratamento de 5 anos de duração em comparação com durações mais curtas. Um estudo clínico que avaliou a administração com tamoxifeno durante mais de 5 anos não conseguiu mostrar benefício da terapia contínua, e foi constatada uma tendência a desfechos mais sombrios em mulheres submetidas a tratamento de maior duração 9 (FISHER *et al.*, 2002).

O tamoxifeno também se mostrou efetivo em estudos clínicos iniciais para prevenção do câncer de mama em mulheres de alto risco. Esses estudos foram incentivados por experimentos pré-clínicos que mostravam a prevenção de tumores em modelos animais, bem como pela redução de novos tumores de mama primários contralaterais em mulheres que receberam tamoxifeno adjuvante no estágio inicial do câncer de mama duração (EBCTCG, 1998; FISHER *et al.*, 2002). O tamoxifeno só reduz os tumores RE- positivos, porém não afeta os tumores RE-negativo, o que contribui desproporcionalmente para a taxa de mortalidade por câncer de mama.

1.3.5 Toxicidade e resistência

Na toxicidade clínica, as reações adversas comuns ao tamoxifeno consistem em sintomas vasomotores (ondas de calor), atrofia do revestimento da vagina, queda de cabelos, náuseas e vômitos. Essas reações podem ser observadas em até 25% dos pacientes e raramente são graves suficientes para exigir a interrupção do tratamento. Com frequência ocorrem irregularidades menstruais, sangramentos e corrimentos vaginais, prurido vulvar e dermatite, dependendo do estado menopáusico da paciente. Embora os efeitos colaterais sejam comuns em mulheres que estão em uso do tamoxifeno, a qualidade de vida como um todo não parece ser afetada (DAY; HARRIS; LIPPMAN, 1999).

O tamoxifeno também aumenta em duas a três vezes a incidência de câncer endometrial, particularmente em mulheres de mais idade na pós-menopausa, que recebem 20mg/dia, durante dois anos ou mais. Em geral, os cânceres endometriais associados ao uso de tamoxifeno consistem em tumores de baixo grau e em estágio inicial. As diretrizes de práticas randomizadas do National Comprehensive Câncer Network (NCCN) (2008), recomendam a monitorização e a comunicação de sangramento vaginal anormal, com avaliação imediata para câncer endometrial em mulheres que tem útero intacto.

O tamoxifeno aumenta o risco de eventos tromboembólicos; todavia esse risco depende da idade e também está frequentemente relacionado a procedimentos cirúrgicos. Por conseguinte, recomenda-se suspender o uso de tamoxifeno antes de qualquer cirurgia eletiva. Como o tamoxifeno está associado à tromboembolia, foi sugerida a triagem para a avaliação do fator V de Leiden e níveis de proteína C ativada nas mulheres nas quais se considera o uso de tamoxifeno, embora estas medidas não tenham se tornado na prática clínica (CUSHMAN; CONSTANTINO; BOVILL, 2003). O tamoxifeno causa depósitos retinianos, diminuição da acuidade visual e catarata em alguns pacientes, embora a frequência dessas alterações permaneça incerta.

Além de sua capacidade de evitar a recidiva ou o desenvolvimento de câncer de mama primário, o tamoxifeno apresenta outros benefícios em órgãos-alvo, em virtude de sua ação estrogênica parcial. Por exemplo, pode retardar o desenvolvimento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa (FORNANDER;

RUTQVIST; SJOBERG, 1990). Além disso, a exemplo de certos estrogênios, o tamoxifeno diminui os níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol e de lipoproteínas e aumenta os níveis de apolipoproteína A-I, reduzindo potencialmente o risco de infarto do miocárdio (DE VITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2008).

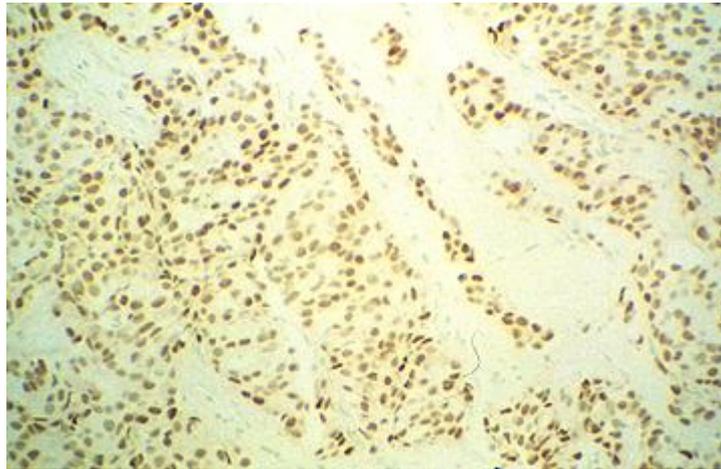


Figura 11 - Marcação de receptor de estrógeno em câncer de mama (DE VITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2008).

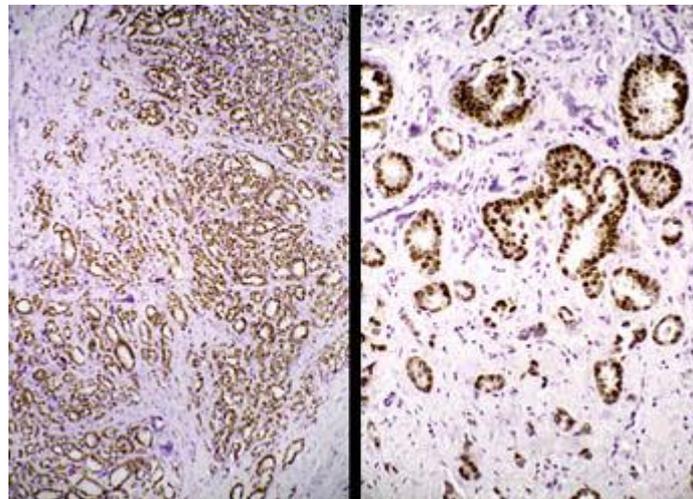


Figura 12 - Coloração por imunoperoxidase para receptor de estrógeno em material fixado em parafina envolvida de carcinoma de mama. O produto de imunorreação escurecida nas células tumorais indica a presença de receptores estrogênicos (DE VITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2008).

A estrutura geral dos receptores hormonais nucleares e a estrutura do receptor de estrógeno humano alfa ($ER\alpha$) e receptor de estrógeno beta ($ER\beta$). Estes receptores têm seis domínios (A-F). O domínio C determina ligante e dimerização ao DNA. Os números contem receptores de estrógeno indicando o número de aminoácidos no respectivo domínio. AF-1 e AF-2 se referem à ativação funcionais de regiões que mediam a transcrição de receptores de estrógeno. O grau de homologia entre $ER\alpha$ e $ER\beta$ em domínios C e E são indicados nos domínios (HEWITT; KORACH, 2002).

A resistência do tamoxifeno no câncer de mama se configura de duas formas na resistência a terapia com tamoxifeno que é a resistência intrínseca (de novo), na qual os tumores RE positivos não respondem ao tratamento com tamoxifeno, e a resistência adquirida, na qual os tumores RE positivos respondem inicialmente ao tamoxifeno e subsequentemente tem o complexo RE/tamoxifeno agindo como estimulante ao invés de inibitório de sinalização de sinais (JORDAN, 2004; STURGEON *et al.*, 1995) e a resistência extrínseca, sendo a expressão de RE e RP que são bons preditores de resposta ao tamoxifeno.

Alguns estudos sugerem a resistência relativa à ação do tamoxifeno as drogas metabolizadoras de genótipos CYP2D6, derivados do citocromo P450, as quais são associadas à redução de atividade e metabolização do tamoxifeno (CHEN; MANSON; HANKINSON, 2004). Hoje já se consegue estudar a enzima CYP2D6 e assim correlacionar ao benefício do uso do tamoxifeno em uso terapêutico.

O real valor do RE-beta na resistência clínica ao tamoxifeno e conflitante e não esclarecido (COLDITZ *et al.*, 2003).

1.3.6 Justificativa ao tratamento adjuvante sistêmico

O tratamento adjuvante sistêmico se refere a administração de terapia hormonal, quimioterapia e/ou transtuzumab (anticorpo monoclonal humanizado contra HER2) após terapia local para câncer de mama. A terapia adjuvante representa o maior avanço no manuseio do câncer de mama e reduziu significativamente o risco de recorrência e morte por câncer de mama (JEMAL *et al.*,

2007). A terapia adjuvante sistêmica beneficia a maioria das mulheres com câncer de mama precoce, porém a magnitude deste benefício é maior nas pacientes com doença linfonodal positiva. Em geral, todas as mulheres com neoplasia de mama linfonodal positiva, e uma parcela das que tem doença linfonodal negativa (principalmente aquelas com tumores maiores de 1 cm) devem receber terapia adjuvante. A escolha da terapia hormonal, quimioterapia, terapia alvo ou a combinação destes, dependem de fatores clinicopatológicos bem como fatores biológicos e moleculares como expressão de receptores hormonais e expressão de HER2.

Na análise de componentes decisivos se avalia a possibilidade de recidiva e mortalidade por câncer de mama e a magnitude deste benefício acrescentando tratamento hormonal, quimioterapia ou tratamentos combinados (DE VITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2008).

Tratamento hormonal: a terapia hormonal adjuvante é direcionada à prevenção do estrogênio que age estimulando células de crescimento neoplásico. Essas células são caracterizadas pela presença de receptores RE ou RP. Células cancerígenas que não marcam para RE ou RP não são dependentes do estrogênio para crescimento celular, assim a terapia hormonal é ineficaz nestes pacientes (HARVEY *et al.*, 2007).

A terapia hormonal pode se dar ainda com a inibição da produção estrogênica ou inibindo seus efeitos. O efeito do estrogênio em órgãos alvo pode bloquear em pré-menopausadas ou pós-menopausadas pela ação do uso oral de tamoxifeno (SERM) (TALAMINI; FRANCESCHI; FAVERO, 1997).

Para mulheres pré-menopausadas as opções para a eliminação ou redução da produção ovariana de estrogênio incluem remoção cirúrgica (ou irradiação) dos ovários, e supressão ovariana temporária pelo uso de hormônio liberador de gonadotropinas (análogos de GnRH).

Para mulheres pós-menopausadas a produção estrogênica pode ser inibida pelo uso oral de tamoxifeno e de inibidores de aromatase (LI *et al.*, 2003).

O benefício do tamoxifeno, até recentemente, era a terapia endócrina adjuvante padrão em todas as mulheres com câncer de mama RE positivos.

O Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group – EBCTCG, grupo multicêntrico internacional que se reúne a cada 5 anos, revisa estudos adjuvantes randomizados globais, norteia inúmeras rotinas e considera o uso de tamoxifeno em

tratamento adjuvante sistêmico em pacientes, não estratificando idades (JEMAL *et al.*, 2007).

A mais recente revisão trouxe as seguintes conclusões em relação ao tamoxifeno em mulheres com câncer de mama RE positivos:

- Comparados a nenhum tratamento adjuvante, 5 anos de tamoxifeno foi associado a 41% de redução anual de recidiva de câncer de mama, a 34% de redução no risco anual de morte. Estes dados podem ser relacionados a 12% de redução absoluta na recidiva global para 15 anos (33 x 45 %) e a 9% de redução da mortalidade (26 x 35 %);
- Os benefícios são mantidos mesmo após o tamoxifeno ser descontinuado. A magnitude da redução da mortalidade é de quase 3 vezes comparativamente a 5 e 15 anos;
- O uso por 5 anos de tamoxifeno é associado a 39% de redução no risco de câncer de mama contralateral em mulheres com RE positivos ou RE desconhecido.

O tratamento adjuvante por cinco anos é ainda a opção padrão seja para pré-menopausadas ou para pós-menopausadas com câncer de mama RE positivos.

Referente aos inibidores de aromatase em pós-menopausadas, estes são também efetivos como tratamento endócrino adjuvante em mulheres pós-menopausadas, e hoje, preferidas em relação ao tamoxifeno, principalmente em mulheres que desejam evitar os efeitos colaterais do tamoxifeno. Estudos clínicos sugerem que cinco anos de tratamento com inibidores de aromatase é tão efetivo ou mais quanto o tratamento com tamoxifeno, e ainda, melhor tolerado. Alguns dos efeitos colaterais do tamoxifeno são relacionados a seus efeitos mistos (agonista e antagonista) dependendo do tecido. Alguns desses efeitos são benéficos, outros não; como exemplo, pode prevenir a osteoporose, mas eleva a metabolização protéica hepática e é associada a aumento nas taxas de tumores uterinos.

Em contraste, os inibidores de aromatase têm somente efeitos antiestrogênicos. Podem, assim, elevar riscos de osteoporose e fraturas, entre outros efeitos (SMITH; DOWSETT, 2003).

Hoje já encontramos estudos clínicos evidenciando vantagens dos inibidores de aromatase sobre o tamoxifeno em termos de prolongamento do tempo livre de doença e ainda redução da incidência de câncer de mama contralateral, porém ainda há divergências em relação à sobrevida global em comparação destes ao tamoxifeno (SMITH; DOWSETT, 2003).

Há ainda considerações clínicas mostrando o benefício de sobrevida do tratamento seqüencial de tamoxifeno e inibidores de aromatase comparando-se a uso de tamoxifeno isolado: compara-se sobrevida livre de doença e taxas de incidência de neoplasia de mama contralateral. Assim há recomendações da American Society of Clinical Oncology – (ASCO) e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) de se considerar o tratamento seqüencial hormonal.

- Avaliação da mulher pré-menopausada:

Terapias endócrinas para a mulher pré-menopausada são consideradas quanto ao tamoxifeno e a terapia de supressão ovariana pela permanente supressão ablativa. Os inibidores de aromatase não são usados em mulheres pré-menopausadas. Há uma redução da homeostase do estrógeno ao hipotálamo e pituitária que influenciam a liberação de secreção de gonadotropinas, e assim estimulação ovariana, levando a aumento de andrógeno e aromatase (BERTELSEN *et al.*, 2008).

Na conjuntura do modelo brasileiro devemos lembrar que o sistema único de saúde garante como primeira opção de tratamento adjuvante de neoplasia de mama o uso de tamoxifeno, independente da idade da paciente, e ainda não tem considerado a opção de tratamento como transtuzumab naqueles pacientes com HER2 positivos.

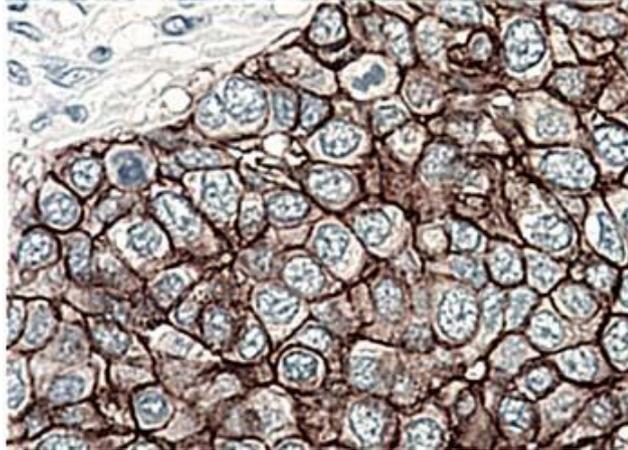


Figura 13 - Células de câncer de mama coradas por imunohistoquímica (DE VITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2008).

- Avaliação da mulher pós-menopausada

O objetivo é prevenir a disseminação de células cancerígenas quando há estimulação de estrogênio endógeno. Observações históricas de Beatson's (há 100 anos) em mulheres com câncer de mama avançado seguido de ooforectomias mostrou-nos a relação estrógeno-dependente do câncer de mama (JEMAL *et al.*, 2007). Ao mesmo modo, sugeriu-se a que a irradiação dos ovários melhoraria a sobrevida da mulher pré-menopausada submetida à cirurgia por câncer de mama. A ablação ovariana tornou-se terapia padrão em torno de 1950 para tratamento adjuvante e metastático (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2008). A ablação ovariana tem sido gradualmente trocada por terapia hormonal farmacológica, incluindo bloqueio de RE (tamoxifeno), supressão da síntese estrogênica pelo hormônio agonista luteinizante (LHRH) e em pós-menopausadas, inibidores de aromatase.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar o uso do tamoxifeno como terapia adjuvante no tratamento de mulheres portadoras de câncer de mama, atendidas no Instituto do Câncer o Ceará no período de abril de 1999 a abril de 2004.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar o grupo de pacientes tratadas com tamoxifeno com a literatura, avaliando-se o efeito protetor no aparecimento de recidivas;
- Avaliar no grupo de pacientes submetidas ao tamoxifeno a ocorrência de metástases e recidivas do câncer de mama associando com o estadiamento clínico e patológico;
- Identificar os principais efeitos colaterais e características epidemiológicas;
- Avaliar a qualidade da informação e dos registros dos dados contidos nos prontuários das pacientes do estudo.

3 MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Realizou-se estudo transversal, quantitativo e de caráter descritivo.

3.2 Local da pesquisa

O estudo foi desenvolvido no Instituto do Câncer do Ceará (ICC), situado à rua Papi Júnior, 1222, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. O Instituto do Câncer do Ceará é um hospital de referência em cancerologia no Norte e Nordeste do país. O Hospital conta com serviço próprio e multidisciplinar de atenção ao paciente oncológico, como oncologia clínica e farmácia hospitalar, que assumem a prescrição e distribuição dos medicamentos oncológicos, como o tamoxifeno. Os pacientes são atendidos tanto em regime público e privado.

3.3 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer do Ceará (ICC), credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde (MS) em março de 2003, tendo como fiel depositário o autor deste estudo. A pesquisa foi iniciada apenas após autorização do comitê de ética, estando de acordo com as normas legais que regulamentam a pesquisa com seres humanos, como a Declaração de Helsinki (1964) e as revisões de Tokyo (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989) e África do Sul (1996), Edimburgo (2000) e as Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde do Brasil (MS).

3.4 Procedimento de coleta de dados

A coleta de dados ocorreu no período de maio de 2006 a agosto de 2008, sendo realizada a análise de prontuários das pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Realizou-se, primeiramente, o levantamento do nome e número dos prontuários de pacientes portadoras de câncer de mama atendidas no ICC no período entre abril de 1999 a abril de 2004. A partir dessas informações foi solicitado ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) os prontuários destes pacientes, para preenchimento das fichas de coleta de dados (Apêndice A). Estudantes da Faculdade de Medicina, membros do Projeto de Extensão Liga do Câncer da Universidade Federal do Ceará (UFC) foram selecionados para preencher as fichas de coleta de dados e submetidos a um treinamento pelos investigadores para a abordagem detalhada da ficha de coleta de dados e revisão de prontuários.

3.5 Critérios de inclusão e exclusão

3.5.1 Critérios de inclusão

- 1.** Pacientes(mulheres) portadoras de neoplasia de mama(com biópsia confirmatória);
- 2.** Pacientes tratadas no Hospital do Câncer do Ceará, do período de abril de 1999 a abril de 2004 e que foram acompanhadas regularmente;
- 3.** Pacientes que fizeram uso de Tamoxifeno Adjuvante; no período citado no estudo: abril/199 a abril/2004.
- 4.** Pacientes com estágio clínico (EC) I, II, III.

3.5.2 Critérios de exclusão

1. Pacientes de outras neoplasias ou de uso de tamoxifeno de finalidade não adjuvante;
2. Pacientes não inseridas no período indicado;
3. Pacientes com doença metastática;
4. Pacientes que já haviam sido tratadas para câncer de mama com outro tipo de hormônio diferente do Tamoxifeno.

3.6 Análise estatística

A análise estatística foi feita inicialmente utilizando-se descrição dos dados coletados através de revisões de prontuários, observados em roteiro proposto e analisados aspectos referentes à qualidade das informações, dados sócio-demográficos, idade, status menopausal, estadiamento clínico e patológico, dosagem de receptores de estrogênio e progesterona, casos de câncer de endométrio, modalidade de tratamento (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia), tipo histológico, status dos linfonodos axilares e causas de óbito, junto ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) em fichas de coleta de dados dos pacientes (Apêndice A).

Adotamos o nível de significância de 5% (0,050), para a aplicação os testes estatísticos, ou seja, quando o valor da significância calculada (p) for menor do que 5% (0,050), observamos uma diferença dita "estatisticamente significativa" e quando o valor da significância calculada (p) for igual ou maior do que 5% (0,050), observamos uma diferença dita "estatisticamente não-significante".

Usamos o programa MS-Excel, em sua versão para Windows XP, para a obtenção dos resultados.

Realizou-se análise de associações entre as variáveis categorizadas de cada subgrupo e do paciente através do Teste Exato de Fisher para tabelas tipo 2 x

2, Teste de qui-quadrado de Pearson. Teste de MacNemar e testes de associações lineares.

Usou-se a estatística descritiva para cálculo da média, desvio padrão, frequência e proporções. Em um primeiro momento, a análise exploratória objetivou uma caracterização da amostra dos pacientes examinados, sendo, utilizadas medidas descritivas (média e desvio-padrão, mínimo e máximo) para as variáveis quantitativas e distribuições de frequências para as variáveis qualitativas.

Os dados coletados foram pareados (teste de Macnemar) e comparados sobre a significância (valor de p). Fizemos a aplicação do *Teste de Qui-quadrado*, com o intuito de verificar-se o grau de associação entre as variáveis de interesse de cada tabela-resumo.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados sócio-demográficos

A amostra utilizada na pesquisa foi composta por 279 pacientes em uso de tamoxifeno no período de abril de 1999 a abril de 2004. Entre os pacientes, 32,3% eram provenientes da grande Fortaleza, enquanto que 66,3% procediam de outros municípios. Como mostram os dados, há predominância de pacientes oriundos do interior do estado do Ceará. (Tabela 7).

Tabela 4 - Distribuição de pacientes conforme origem.

Origem	N	%
Fortaleza	90	32,3
Interior	185	66,3
Sub-Total	275	98,6
Indeterminados	4	1,4
Total	279	100,0

4.2 Resultados do estadiamento, tratamento e evolução

O câncer de mama é uma doença multifatorial. Observa-se um aumento do risco de desenvolvimento com a história familiar, exposição a hormônios sexuais, fatores dietéticos, bem como fatores ambientais e aumento da idade. Diante disso, levando-se em consideração que a idade, estágio clínico, status linfonodal, positividade de receptor hormonal (estrógeno ou progesterona) e tipo de cirurgia são fatores de risco para o câncer de mama e seus prognósticos, foi realizada a distribuição das pacientes de acordo com esses fatores, correlacionando com recidivas e a significância estatística.

- Houve predominância de pacientes com estágio clínico II e III.

Tabela 5 - Distribuição conforme estágio clínico.

Estádio Clínico	N	%	% acumulada
EC I	26	9,3	9,3
EC II	154	55,1	64,4
EC III	90	32,25	96,65
Indeterminados	4	3,2	100,00
Total	279	100,00	100,00

- A maioria dos pacientes encontrava-se vivos, durante o período analisados; e fizeram tratamento com radioterapia.

Tabela 6 - Distribuição segundo a avaliação de pacientes vivos.

Pacientes Vivos	N	%
Não	50	17,9
Sim	156	55,9
Indeterminados	9	3,2
Total	279	100,0

Tabela 7 - Distribuição segundo a avaliação dos pacientes que fizeram quimioterapia.

Pacientes que fizeram quimioterapia	N	%
Não	83	29,7
Sim	194	69,5
Sub-Total	277	99,3
Indeterminados	2	0,7
Total	279	100,0

- A maioria dos pacientes realizou tratamento com quimioterapia.

Tabela 8 - Distribuição segundo a avaliação do grau de diferenciação tumoral.

Grau de Diferenciação Tumoral	N	%
Bem diferenciado	25	9,0
Moderado diferenciado	86	30,8
Pouco diferenciado	60	21,5
Sub-Total	171	61,3
Indeterminados	108	38,7
Total	279	100,0

Fonte: SAME/ICC, 2008.

- A maioria dos tumores tinha grau histológicos II e III.

Tabela 9 - Distribuição segundo a avaliação do grau de diferenciação tumoral e recidivas de doença.

Recidivas de Doença	Grau de Diferenciação Tumoral						Indeterminados	
	I		II		III		N	%
	N	%	N	%	N	%		
SIM	37	13,42	41	14,8	15	5,6	98	35,3
NÃO	4	1,40	4	1,40	1	0,3	7	25,0

P=0,909.

- O Grau de Diferenciação Tumoral isoladamente não determinou influencia sobre as recidivas.

Tabela 10 - Distribuição segundo a avaliação do receptor de estrógeno.

Receptor de Estrógeno	N	%	
Negativo	10	3,6	+7
Positivo	222	79,6	+9
Sub-Total	232	83,2	+77
Indeterminados	47	16,8	+13
Total	279	100,0	-8

Fonte: SAME/ICC, 2008.

Tabela 11 - Distribuição segundo a avaliação do receptor de progesterona.

Receptor de Progesterona	N	%
Negativo	30	10,8
Positivo	90	32,3
Sub-Total	120	43,0
Indeterminados	159	57,0
Total	279	100,0

Fonte: SAME/ICC, 2008.

- A maioria dos pacientes tinha receptor de Estrógeno e/ou Progesterona positivos.

Tabela 12 - Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto à histerectomia.

Pacientes Quanto a Histerectomia	N	%
Negativo	209	74,9
Positivo	63	22,6
Sub-Total	272	97,5
Indeterminados	7	2,5
Total	279	100,0

Tabela 13 - Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto à ooforectomia (durante o uso de tamoxifeno).

Pacientes Quanto a Ooforectomia (durante o uso de tamoxifeno)	N	%
Não realizou	249	89,2
Realizou	20	7,2
Sub-Total	269	96,4
Indeterminados	10	3,6
Total	279	100,0

- Boa parte dos pacientes realizou histerectomia ou ooforectomia durante o tratamento com tamoxifeno.

Tabela 14- Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto ao câncer de endométrio.

Pacientes Quanto ao Câncer de Endométrio	N	%
Negativo	265	95,0
Positivo	4	1,4
Sub-Total	269	96,4
Indeterminados	10	3,6
Total	279	100,0

- Houve 1,4% de pacientes com cancer de endométrio durante o uso com tamoxifeno.

Tabela 15 - Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto ao *status* linfonodal positivos.

Pacientes Quanto ao Status Linfonodal Positivos	N	%
1 – 4	6	2,2
5 – 10	52	18,6
Mais de 10	178	75,4
Sub-Total	236	84,6
Indeterminados	43	15,4
Total	279	100,0

- Há predominância de pacientes com axila grosseiramente positiva (>10 linfonodos positivos); havendo, assim tendência à recidiva nos casos mais avançados.

Tabela 16 - Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto ao *status* linfonodal positivos e recidiva tumoral.

Recidivas de Doença	Status Linfonodal Positivos						Indeterminados	
	0 – 4		5 – 10		Mais de 10		N	%
	N	%	N	%	N	%		
SIM	5	1,7	48	17,3	178	63,9	47	16,6
NÃO	1	0,3	2	0,7	7	25,0	6	2,1

P=0,024.

Tabela 17 - Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto ao receptor de estrógeno e estarem vivas:

Receptor de Estrógeno	Vivas				Total	
	SIM		NÃO		N	%
	N	%	N	%		
Negativo	4	100,0	0	0	4	100
Positivo	128	76,6	39	23,4	167	100
Total	132		39		171	

Teste do Chi-Square: 0,575.

Tabela 18 - Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto ao receptor de estrógeno e tipo de histológico.

Tipo de Histológico	Receptor Estrógeno	Negativo		Positivo		Total	
		N	%	N	%	N	%
		Infiltrativos	7	87,5	202	91,0	209
Lobular	0	0	7	3,2	7	3,0	
Outros	1	12,5	13	5,9	14	6,1	
Total		8	100,0	222	100,0	230	100,0

Tabela 19 - Distribuição segundo a avaliação dos pacientes quanto ao receptor de estrógeno e estágio clínico.

Receptor de Estrógeno	Estádio Clínico	I		II		III	
		N	%	N	%	N	%
		Negativo	1	4,5	5	4,0	2
Positivo	21	95,5	121	96,0	66	97,1	
Total		22	100,0	126	100,0	68	100,0

5 DISCUSSÃO

Pesquisamos junto ao Instituto de Câncer de Ceará no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) / HC-ICC os dados acumulativos de alguns anos para evidenciarmos como tem evoluído o numero de pacientes atendidos no Hospital. Temos que caracterizar o peso das neoplasias de mama no hospital, desde 2000 (que é o primeiro ano de hospital), observamos nos seguintes anos:

2000 - 456 neoplasias mama feminina - 30,1% das neoplasias em mulheres

2001 - 447 (27,5%)

2002 - 429 (28,8%).

2003 - 570 (30,7%)

2004- 507 (25,9%)

2005 - 533 (25,4%)

2006 - 497 (24,6%)

Fonte: SAME ICC, 2008.

Assim parece que há estabilidade percentual em relação ao numero de pacientes com câncer de mama em tratamento no Hospital (24,6 a 30,7%).

O Registro Hospitalar de Câncer (2008) mostra ainda a seguinte distribuição em relação aos pacientes e seus estaqueamentos clínicos:

0 (In Situ) - 5,2%;

I - 9,2%

II - 29,8%

III - 22,4%

IV - 10,6%

Indeterminado (não informados) - 23,0%

Segundo dados da vigilância epidemiológica da Prefeitura Municipal de Fortaleza (SMS/COPS) no período de 2000 a 2004 tivemos: estádios clínicos:

0 (In situ) - 2,4%;

EC I – 6,5%;

EC II – 20,20%;

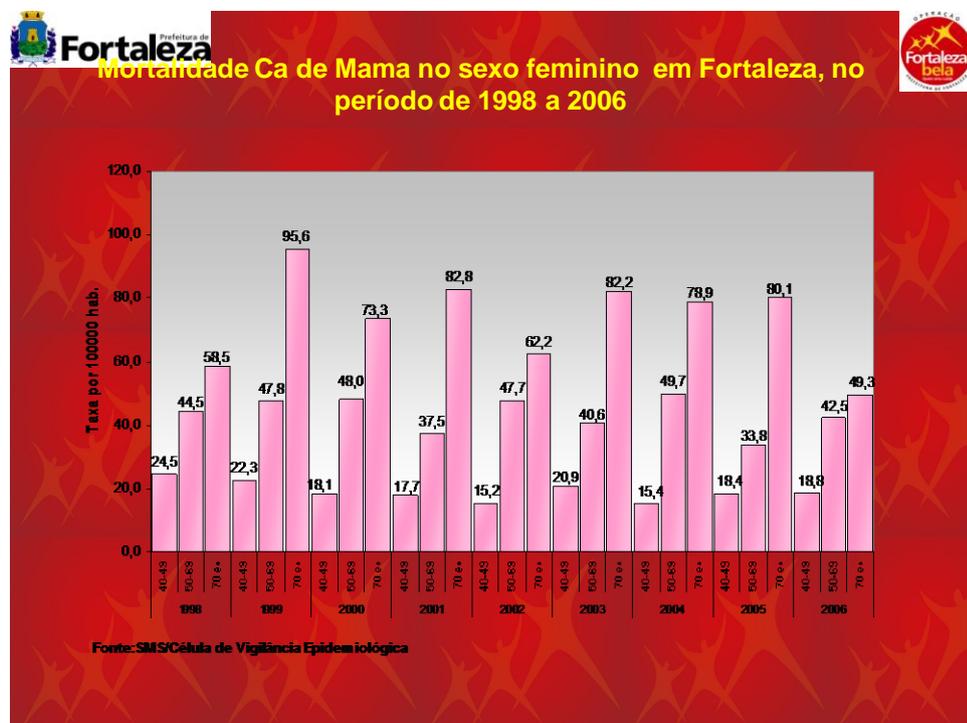
EC III – 67,30%;

EC IV – 3,70%.

Há, portanto, uma relação crescente entre as proporções estatísticas, que, se ajustadas a população, poderiam ser proporcionais a deste estudo.

Apresentamos ainda outros dados da vigilância epidemiológica da Prefeitura Municipal de Fortaleza (SMS/COPS) no período de 2000 a 2006, onde vimos que houve certa estabilidade nos índices de mortalidade por câncer de mama em Fortaleza. Há ainda de acrescentar que o hospital do Cancer do Ceará atende ainda outras tantas localidades, ultrapassando os dados de mortalidade da capital cearense.

Tabela 20 - Distribuição segundo a avaliação de mortalidade/ sexo feminino, em Fortaleza, no período de 1998 a 2006:

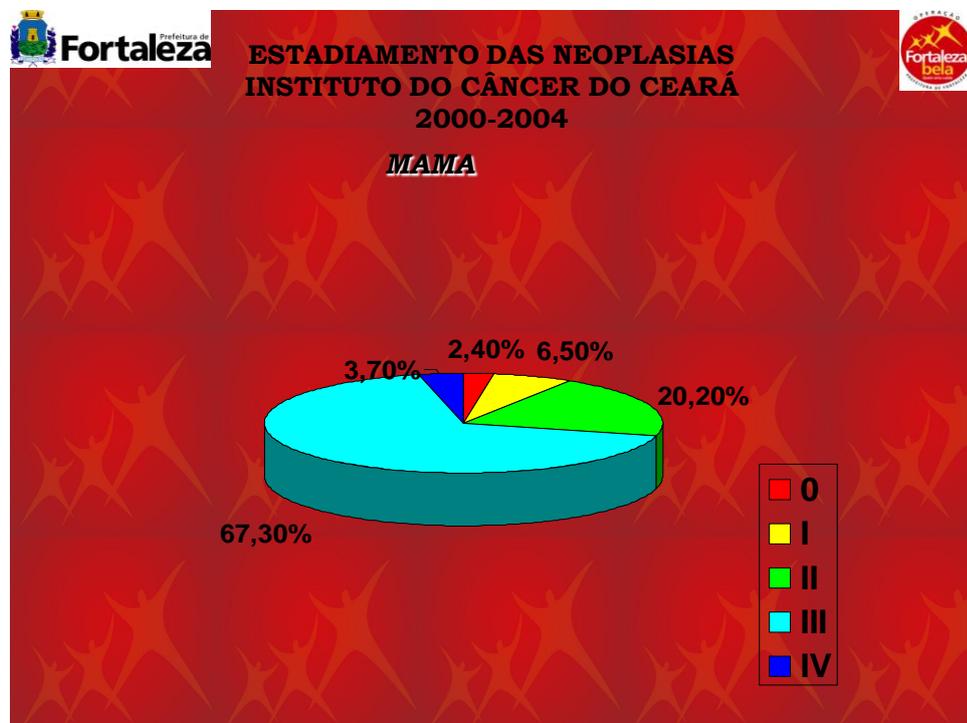


Fonte: SMS/COPS/célula de vigilância epidemiológica/TABDANT/2008.

Assim, conforme o período estudado evidenciou-se que ainda há grande número de pacientes com estadiamento clínico indeterminado (23% referente a 2008) e a maioria dos pacientes têm estadiamento inicial avançado (estádios clínicos III e IV).

Dados esses que assemelham aos dados da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, onde vemos que predomínio de pacientes com estadiamento da doença avançada.

Tabela 21 – Distribuição de incidência, segundo estadiamento das neoplasias, período de 1998 a 2004:



Fonte: SMS/COPS/célula de vigilância epidemiológica/TABDANT/2008.

Neste ano de 2008; para se avaliar a importância no uso desta droga, há 825 pacientes em uso de tamoxifeno no Hospital do Câncer do Ceará.

O número elevado de pacientes provenientes do interior do Estado (66,3%); (tabela 6) pode ser justificado pela existência de poucos centros oncológicos credenciados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no interior do Estado do Ceará, localizados nas cidades de Barbalha e Sobral, conforme dados do Ministério da Saúde/ Instituto Nacional de Câncer/INCA (BRASIL, 2002, 2005), o que permite inferir que um número significativo de pessoas com câncer não tem a devida

cobertura nesta especialidade por não disporem de um número suficiente de serviços especializados, dificuldades de acesso aos serviços especializados ou por variações capacidade de atendimento nos diferentes municípios do estado.

Nas análises realizadas fica claro que os dados obtidos dos prontuários, conforme roteiro e ficha de coleta de dados (Anexo A) não seguem uma disposição dos dados linear, ou seja, cada médico segue seu modelo próprio de preenchimento dos dados relativos aos pacientes e, assim, tem por vezes, dados incompletos, ou, de difícil acesso, fato que prejudica a apuração e conclusão exploratória; o que neste trabalho consideramos como indeterminados.

Os dados (Tabela 5) sugerem que há predominância de Estádios Clínicos II e III (87,3%) (neste grupo de pacientes).

Os dados (Tabela 6) sugerem que há maioria dos pacientes ainda vivos nesse período estudado (55,9%) e que há um grupo de pacientes que não vem fazendo acompanhamentos regulares ou não se sabe o paradeiro destes pacientes (3,2%).

Feita uma avaliação sobre os tipos de receptores tumorais e observamos que a maioria tinha receptor de estrógeno (79,6%) (Tabela 10) e progesterona (32,3%) (Tabela 11) positivos. Vale citar que houve variação na forma de descrever o tipo de receptor de estrógeno (quantificação de positividade), e ainda, que há pacientes em uso de tamoxifeno sem a determinação do receptor hormonal de estrógeno, e que a determinação do receptor de progesterona não foi rotineira.

Do total de pacientes do estudo, foram submetidos à histerectomia (22,6%) (tabela 12) ou ooforectomia (7,2%) (Tabela 13) dos pacientes em uso de tamoxifeno.

Apresentaram câncer de endométrio quatro pacientes (1,4%) (Tabela 14).

Apresentaram-se dados do status linfonodal axilar (Tabela 15) e sugere que houve predominância de pacientes com intenso comprometimento axilar de linfonodos comprometidos, lembrando da variação da descrição no laudo pelo patologista.

Em análise crítica da literatura, vemos que os grandes estudos clínicos que avaliaram o uso do Tamoxifeno em tratamento adjuvante são: ESTUDOS CLINICOS; Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination – ATAC, Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter – ATLAS, BIG: 19-8, IES, ARNO 95/ Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group – ABCSG Trial 8, ITA, MA-17, NSABP Breast Cancer Prevention Trial (P-1) / BEATTIE ; CONSTANTINO; CUMMINGS,

2006. Há diferenças quanto o tratamento em pré-menopausa e em pós-menopausa. Assim a análise comparativa entre os estudos mostra os resultados alcançados e a comparação com nossos dados (Anexo C); (separação não realizada em nosso estudo, pois tem difere no objetivo).

As recomendações são de seguirmos dentre os principais consensos de uso de tratamento hormonal padronizados (American Society of Clinical Oncology – ASCO; Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC; reunião de Saint Gallen: Fórum Mundial de Câncer de Mama; NCCN: consenso dentre os maiores hospitais americanos).

Como nova confirmação do benefício do tamoxifeno, cita-se o estudo do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) P-1, onde as taxas de benefício diminuíram as recidivas e teve-se poucos efeitos colaterais: Dentre os principais efeitos colaterais do tamoxifeno observamos que as taxas são pequenas; sendo uma medicação de fácil manuseio clínico porem não livre de toxidades. Dentre os efeitos adversos citamos: eventos tromboembólicos, câncer de endométrio, acidente cérebro-vascular e ou isquêmicos.

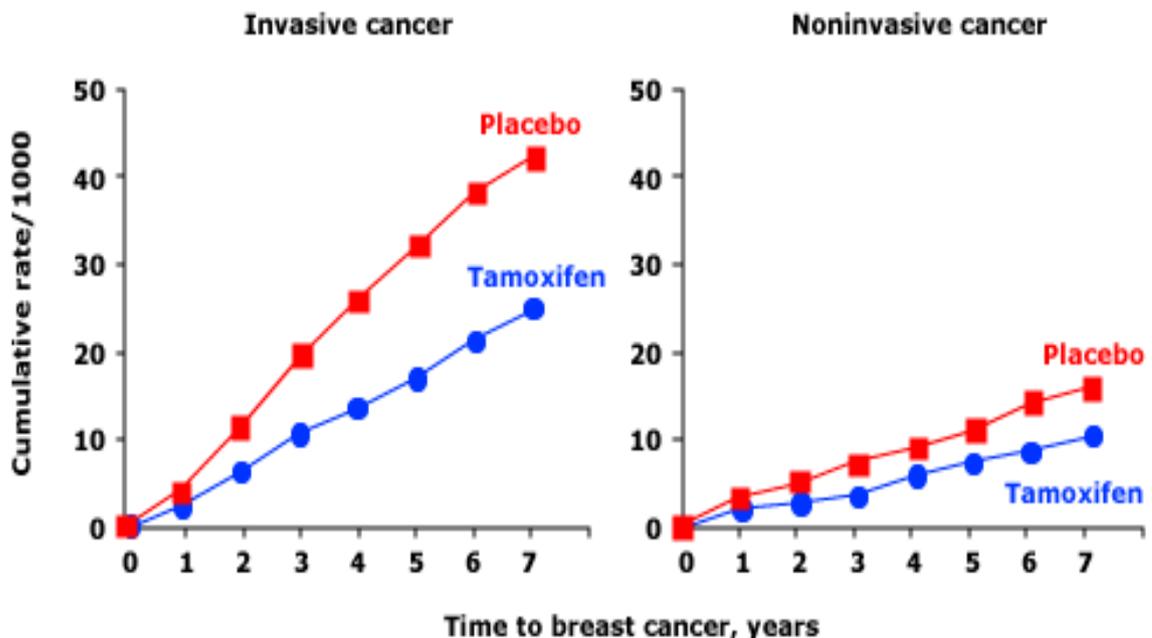


Figura 14 - Avaliação taxas acumulativas (por 1000 mulheres) de câncer de mama (invasivo ou não) junto aos participantes do estudo NSABP P-1 por grupo de tratamento (FISHER et al., 2005).

Quanto às toxidades observamos dados de algumas principais: acidentes cérebros-vasculares (MANSON *et al.*, 2003), ataques isquêmico-transitórios, embolias pulmonares, trombose venosa profunda e câncer de endométrio.

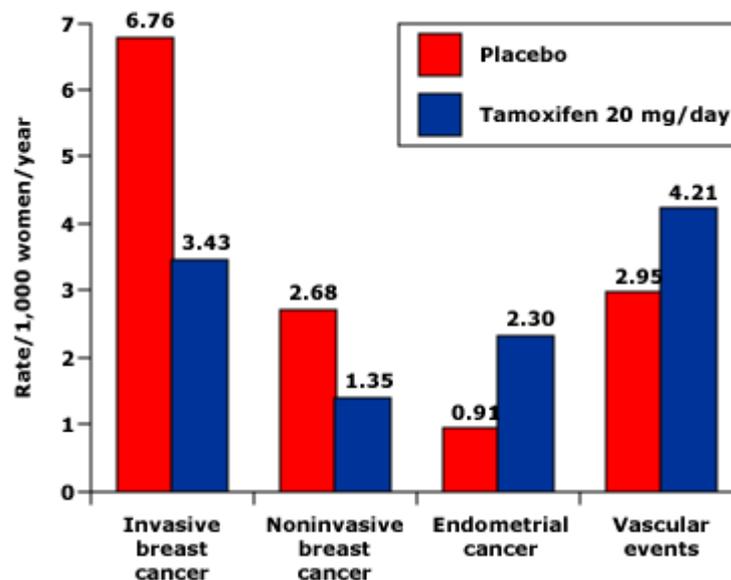


Figura 15 - Efeitos colaterais do tamoxifeno (FISHER *et al.*, 1998).

O tamoxifeno reduz a media anual de câncer de mama (Breast Cancer Prevention Trial), mas aumentou as taxas de câncer de endométrio e eventos vasculares com embolia pulmonar, trombose venosa profunda e AVC.

Assim é importante em classificar o risco de recidiva tumoral para definir o beneficio do uso de tamoxifeno (Gail model/ avaliação de risco para câncer).

Atualmente tem-se focado nos critérios de responsividade endócrina (Anexo D) e utilizado a terapia alvo como hormônios ao tratamento do câncer de mama.

Assim a terapia hormonal, como com o uso de tamoxifeno é uma opção a ser considerada.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pudemos confirmar a diante desse grupo de informações que a importância das neoplasias, em particular neoplasia de mama, no Brasil, como no mundo, vem aumentando; seja em índices de incidência, prevalência, benefício do tratamento e ainda, tem-se beneficiado os pacientes em sua luta pela cura, sobrevivência e qualidade de vida.

Há tendência a condutas clássicas e seguimento de indicações dos consensos clínicos com influências diversas associando-se, assim, a contextualização dos nossos recursos econômicos e, ainda, comparando-se aos nossos dados e resultados.

É, concretamente, uma doença com vários efeitos na vida do paciente e de difícil tratamento, com sérias implicações físicas, psicológicas e sócio-econômicas não apenas para o indivíduo, mas também para a família e a comunidade. Dentre os tratamentos e as nossas opções de escolha sobre a melhor modalidade de tratamento há necessidade de se contemplar a análise das condições clínicas, psicológicas e financeiras do paciente, da família e do Estado.

O Câncer de Mama confirma-se como exemplo de referencial de estudo dentre as neoplasias; seja por resultados obtidos em relação a benefício de tratamento; seja por melhor caracterização de grupos de pacientes e seus marcadores de prognóstico, bem como pelo volume de estudos e pesquisas realizadas e os recursos financeiros utilizados.

A análise do uso do tamoxifeno como terapia adjuvante no tratamento de mulheres que tiveram câncer de mama, atendidas no ICC, no período de abril de 1999 a abril 2004 foi realizada e observada informações relativas ao uso contínuo e duradouro dessa droga abaixo do desejado, uma das razões da necessidade de se mostrar a importância do prontuário em pesquisa clínica.

Verificou-se que essa droga possui poucos efeitos adversos sérios, uma boa adesão ao tratamento por parte das pacientes tratadas nessa amostra, além de um aumento na sobrevida, de acordo com o estadiamento, conforme relatos de grupos controle histórico. Vale como crítica a quantificação e modelo de toxicidades incompletos registrados em prontuários.

Assim o uso do tamoxifeno permanece recomendado, naquelas situações preconizadas, porém para isso há necessidade de se buscar, normatizar e documentar (em prontuário) a pesquisa do receptor hormonal, pois dessa forma manteremos as normatizações internacionais de tratamento e poderemos comparar a eficácia clínica do tratamento nas pacientes com câncer de mama.

O prontuário médico é também uma das ferramentas para melhorar a qualidade do tratamento do câncer de mama no futuro, permitindo análises de qualidade com representação estatística. Uma única informação que deixa de ser registrada, poderá nunca mais ser recuperada e conseqüentemente não poderá beneficiar esse paciente ou quem sabe outros, no futuro. Um dos objetivos do registro de dados de qualidade no prontuário médico é documentar a evolução do cuidado dispensado ao paciente, bem como todas as conseqüências desse procedimento, quer tenham sido positivas, quer negativas e, dessa forma, também facilitar a continuidade desse cuidado ou de outros que possam acontecer no futuro.

Os principais problemas encontrados no levantamento dos dados foram: dificuldade para achar alguns dados específicos, ilegibilidade, dados incompletos, ausência de justificativa para mudanças de tratamento, ausência de documentos, falta de descrição das toxicidades e, ainda, perda de *follow-up*, que também possui repercussões importantes no que diz respeito ao diagnóstico precoce, sobrevida e qualidade de vida.

A qualidade da informação contida em um prontuário depende, não apenas do esforço dos profissionais da saúde, mas também da formatação desse documento, além daqueles que possam simplesmente alimentar seus dados, devendo todas essas pessoas serem sensibilizadas no sentido de se melhorar a qualidade e quantidade dessas informações, mostrando que, por exemplo, o registro da profissão de uma pessoa pode representar fator de risco de câncer para determinada pessoa, ou que um paciente poderá deixar de ser tratado corretamente se um simples endereço não for corretamente anotado nesse documento.

Os profissionais de saúde necessitam ser mais bem esclarecidos, e até cobrados quanto à importância do prontuário enquanto documento que possui valor legal, cuja propriedade é, em regra, do paciente, ou em algumas exceções, do seu representante legal, sendo apenas a guarda de responsabilidade das instituições de saúde, muito tendo servindo ultimamente também de prova, na justiça, sempre que do interesse do paciente.

É necessário que se treine todas as pessoas que trabalham em serviços de saúde, principalmente na assistência terciária, de forma que a alimentação dessa importante ferramenta de trabalho aconteça de forma correta e permitindo que se priorize o registro de informações importantes.

Toda essa questão passa também por um processo de conscientização do próprio paciente, que obrigatoriamente deve estar envolvido, porque dele depende uma atitude ativa. Informá-lo sobre a doença, opções de tratamento, principais complicações e/ou efeitos colaterais dos tratamentos propostos e importância do seguimento são questões imprescindíveis.

A promoção de técnicas para avaliação da qualidade dos prontuários muito contribuirá no sentido de mudar essa realidade, uma espécie de auditoria interna nos prontuários, realizada por equipe multidisciplinar, através do exame periódico dos registros de todos os profissionais, principalmente dos médicos, permitindo que medidas internas sejam adotadas a partir da observação de fatos concretos e quantificadas.

A sistematização das rotinas do seguimento do Hospital com o envolvimento de cada serviço permitirá um maior compromisso das pessoas envolvidas e diminuirá em sobremaneira a perda do *follow up* dessas pacientes.

Houve certa dificuldade de se confirmar regularmente a positividade do receptor hormonal em todas as pacientes em uso de tamoxifeno adjuvante para câncer de mama. Talvez pela forma irregular e individual de preenchimento dos prontuários e, ainda, pela mudança de formato dos prontuários e sua configuração.

Os dados analisados estão dentro dos resultados da literatura médica e assim confirmam o benefício do uso do tamoxifeno na população estudada.

Os dados do presente trabalho mostram que estudo permitiu conhecer melhor a realidade dos pacientes em tratamento oncológico no Estado do Ceará. Acredita-se que este trabalho contribuirá para o planejamento dos cuidados a pacientes em tratamento oncológico, resultando em implementação de ações eficazes para a resolução dos problemas identificados.

Ressalta-se a importância da realização de novos estudos que proporcionem uma análise mais aprofundada e continuada e referidos nesta pesquisa.

O estudo destes dados é importante, por ser um instrumento útil no planejamento das intervenções médicas e de gestão do Estado e do Instituto do

Câncer do Ceará. É importante ainda por mostrar as múltiplas variáveis envolvidas no uso de drogas e sua resposta farmacológica. Ofertar tratamentos com qualidade, respaldado no processo de benefício clínico e amparo do Estado é dever e competência médica. Dessa forma, contribui-se para o desenvolvimento de parcerias entre as Universidades, Estado e Sociedade; e, conseqüentemente, para melhor relacionamento com o paciente.

Há elevado índice de dados ignorados e indeterminados e que sugere que não é satisfatória essa dimensão real do problema no Estado do Ceará, talvez por necessidade de maior atenção a atualização e capacitação dos registros de câncer do Estado do Ceará, bem como uma metodologia mais eficiente e prática no armazenamento e captação dos dados.

Por certo é necessário o registro informatizado e ficha de coletas de dados padronizadas, com disponibilização de todas as variáveis de interesse de forma regular e rápida;

Pode-se priorizar a qualificação e atualização das equipes de epidemiologia do Estado, bem como dos hospitais de referência com cursos e treinamentos sobre o assunto para os profissionais de saúde.

“CURAR ALGUMAS VEZES, ALIVIAR QUASE SEMPRE, CONSOLAR SEMPRE”.

Vemos que a preocupação do autor se concentra em aliviar os sofrimentos do paciente e diminuir a gravidade das doenças (NUNES, 2005). Não foi dada ênfase à cura, que, na época de Hipócrates, como ele mesmo ensinava, dependia primordialmente das forças da natureza (*Physis*). As doenças seguiam o seu curso natural, tinham seus dias críticos e o papel do médico era “auxiliar a natureza” para obter a cura (SIQUEIRA, 2000).

“CURAR ALGUMAS VEZES, ALIVIAR OUTRAS, CUIDAR SEMPRE”.

Em conclusão, não se conhece o autor da frase, nem quando a mesma foi usada pela primeira vez. O citado aforismo aflorou naturalmente como síntese da própria medicina e do compromisso do médico para com a humanidade sofredora.

7 CONCLUSÃO

A. Comparou-se neste estudo o grupo de pacientes tratadas com tamoxifeno adjuvante com a literatura e avaliou-se que há benefício clínico com o uso de tamoxifeno, e assim, há efeito protetor no aparecimento de recidivas, apesar de não demonstrada estatisticamente, por outros fatores alheios a este trabalho.

Há associação entre pacientes com receptores de estrógeno positivos e estarem vivas as pacientes neste momento de avaliação e parece que as pacientes com receptor positivo são maioria, porém este dado não pode ser associado a benefício estatístico ($P > 0,05$; teste de Fisher: 0,575). Há, ainda, predominância dos pacientes com receptores hormonais positivos em todos os tipos histológicos, porém não há como confirmar essa associação devido a seleção de pacientes ser de predominantemente com pacientes com receptores positivos, e apesar de haver-se incluído no estudo pacientes com receptores negativos em uso de tamoxifeno. A positividade do receptor de estrógeno parece ser predominante em todos os estádios clínicos.

B. Avaliou-se ainda neste estudo o grupo de pacientes submetidas ao tamoxifeno a ocorrência de metástases e recidivas quanto à associação com receptores hormonais e estágio clínico. Tentou-se demonstrar associação estatística, o que foi dificultado pelo número de pacientes coletados pelo tipo de estudo e pela forma de armazenamento de dados nos prontuários. Os dados sugerem que há maioria dos pacientes ainda vivos nesse período estudado (55,9%) e que há um grupo de pacientes que não vem fazendo acompanhamentos regulares ou não se sabe o paradeiro destes pacientes (3,2%). Há ainda, predominância de estádios clínicos II e III na distribuição deste estudo.

Há tendência a efeito protetor nas recidivas pelo tamoxifeno; apesar de não se conseguir demonstrar estatisticamente.

C. Dentre as principais características epidemiológicas tivemos que há predominância de pacientes provenientes do interior do estado (66,3%), e quanto à

ocorrência de metástases e recidivas tivemos que quanto mais precoce a doença, maior o benefício do tratamento clínico, sem conseguir avaliar estatisticamente as pacientes que recidivaram e o benefício do tratamento.

D. Quanto aos principais efeitos colaterais e dentre as toxidades referentes ao tamoxifeno não houve uma referencia direta nos prontuários quanto à toxicidade da droga (acidentes vasculares, trombozes, embolias, etc.), porém, do total de pacientes do estudo, foram submetidos à histerectomia (22,6%) ou ooforectomia (7,2%) dos pacientes em uso de tamoxifeno, e apenas 4 pacientes evoluíram a neoplasia de endométrio (1,4%) .

E. A qualidade das informações e dos registros dos dados contidos nos prontuários das pacientes do estudo ficou prejudicada. Os principais problemas encontrados no levantamento dos dados foram: dificuldade para achar alguns dados específicos, ilegibilidade, dados incompletos, ausência de justificativa para mudanças de tratamento, ausência de documentos e perda de *follow-up*, que também possui repercussões importantes no que diz respeito ao diagnóstico precoce, sobrevida e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO). **Update of Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines, 1998**. Disponível em: <http://www.asco.org/>. Acesso em: 20 jun 2009.

BARON, J. A.; WEIDERPASS, E.; NEWCOMB. P. A. Metabolic disorders and breast cancer risk. **Cancer Causes Control**, v. 12, p. 875, 2001.

BEATTIE, M. S. ; CONSTANTINO, J. P.; CUMMINGS, S. R. Endogenous sex hormones, breast cancer risk, and tamoxifen response: an ancillary study in the NSABP Breast Cancer Prevention Trial (P-1). **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 98, p. 110, 2006.

BERRY, D. A; CRONIN, K. A.; PLEVRITIS, S. K.; Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 353, p. 1784, 2005.

BOYD, N. F. ; Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 356, p. 227, 2007.

BRADLEY, C .J.; GIVEN, C. W.; ROBERTS, C. Race, socioeconomic status, and breast cancer treatment and survival. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 94, p. 490, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999**. Rio de Janeiro: INCA, 2002. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/incidencia.html>>. Acesso em: 20 jan. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2005. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/incidencia.html>>. Acesso em: 20 jan. 2008.

BRINTON, L. A.; MELTON, L. J. 3RD; MALKASIAN Jr., G. D.; BOND, A.; HOOVER R. Cancer risk after evaluation for infertility. **Am. J. Epidemiol.**, v. 129, n. 4, p. 712, 1989.

CHEN, W. Y; MANSON, J. E.; HANKINSON, S. E. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. **Cancer**, v. 101, p. 1490, 2004.

COLDITZ, G. A.; FESKANICH, D.; CHEN, W. Y.; HUNTER, D. J. Physical activity and risk of breast cancer in premenopausal women. **Br. J. Cancer**, v. 89, p. 847, 2003.

COLDITZ, G. A.; FRAZIER, A. L. Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: Prevention efforts must shift focus. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 4, p. 567, 1995.

COLDITZ, G. A.; ROSNER, B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 152, p. 950, 2000.

CUSHMAN, M.; CONSTANTINO, J.; BOVILL, E. Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the Breast cancer prevention trial. **Br. J. Haematol.**, v. 120, n. 1, p. 109–116, 2003.

DAY, R. G.; HARRIS, J. R.; LIPPMAN, M. E. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention. **J. Clin. Oncol.**, v. 17, p. 2659-2669, 1999.

DE VITA, V. T. ; LAWRENCE, T. S. ; ROSENBERG, S. A. H. **CANCER Principles & practice of oncology**. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008. sec. 4.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG) **Overview analysis. 2000**. Disponível em: <<http://www.ctsu.ox.ac.uk/~ebctcg/>>. Acesso em: 20 jan. 2008.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. **Lancet**, v. 352, p. 930-942, 1998.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet**, v. 365, n. 9472, p. 1687-1717, 2005.

ELLIS, M. J.; HAYES, D. F.; LIPPMAN, M. E. Treatment of metastatic breast cancer. In: HARRIS, J. R. (Ed.). **Diseases of the breast**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

FISHER, B.; BRYANT, J.; DIGNAM, J. J.; WICKERHAM, D. L.; MAMOUNAS, E. P.; FISHER, E. R.; MARGOLESE, R. G.; NESBITT, L.; PAIK, S.; PISANSKY, T. M.; WOLMARK, N.; NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. **J. Clin. Oncol.**, v. 20, n. 20, p. 4141-4149, 2002.

FISHER, B.; CONSTANTINO, J. P.; WICKERHAM, D. L.; REDMOND, C. K.; KAVANAH, M.; CRONIN, W. M.; VOGEL, V.; ROBIDOUX, A.; DIMITROV, N.; ATKINS, J.; DALY, M.; WIEAND, S.; TAN-CHIU, E.; FORD, L.; WOLMARK, N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 90, n. 18, p. 1371-1388, 1998.

FISHER, B.; CONSTANTINO, J. P.; WICKERHAM, D. L.; CECCHINI, R. S.; CRONIN, W. M.; ROBIDOUX, A.; BEVERS, T. B.; KAVANAH, M. T.; ATKINS, J. N.; MARGOLESE, R. G.; RUNOWICZ, C. D.; JAMES, J. M.; FORD, L. G.; WOLMARK, N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 97, n. 22, p. 1652-1662, 2005.

FISHER, B.; DIGNAM, J.; BRYANT, J.; WOLMARK, N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from national Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-14 randomized trial. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 93, n. 9, p. 684-690, 2001.

FORNANDER, T.; RUTQVIST, I. E.; SJOBERG, H. E. Long term adjuvant tamoxifen in early breast cancer: effect on bone mineral density in postmenopausal women. **J. Clin. Oncol.**, v. 8, p. 1019-1024, 1990.

GAIL model.; GAIL, M. H.; BRINTON, L. A.; BYAR, D. P.; CORLE, D. K. Avaliação de risco de cancer. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/bcrisktool/>>. Acesso em: 24 maio 2009;

GLASS, A. G.; LACEY JR., J. V.; CARREON, J. D.; HOOVER, R. N. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 99, n. 15, p. 1152, 2007.

GOLDHIRSCH, A.; GLICK, J. H.; GELBER, R. D.; COATES, A. S.; THÜRLIMANN, B.; SENN, H. J.; PANEL MEMBERS. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. **Ann. Oncol.**, v. 16, n. 10, p. 1569, 2005.

GREENE, F. L. *et al.* (Eds.). **AJCC Cancer staging manual**. 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002. p. 223-240.

HAMILTON, A. S.; MACK, T. M. Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study in twins. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, n. 23, p. 2313, 2003.

HARVEY, J. M.; CLARK, G. M.; OSBORNE, C. K.; ALLRED, D. C. **Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer.**

2007. Disponível em:

<http://www.breastcancerupdate.com/breast_cancer_symposium/nih_consensus_conf_files/nih_consensus_doc.htm>. Acesso em: 20 jan 2008.

HERMON, C.; BERAL, V. Breast cancer mortality rates are leveling off or beginning to decline in many western countries: analysis of time trends, age-cohort and age-period models of breast cancer mortality in 20 countries. **Br. J. Cancer**, v. 73, p. 955-960, 1996.

HEWITT, S. C.; KORACH, K. S. Estrogen receptors: structure, mechanisms, and function. **Rev. Endocr. Metab. Disord.**, v. 3, n. 3, p. 193, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA). **Câncer. Tipos de câncer**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 20 set. 2008.

JATOI, I.; CHEN, B. E.; ANDERSON, W. F.; ROSENBERG, P. S. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. **J. Clin. Oncol.**, v. 25, n. 13, p. 1683-1690, 2007.

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E.; MURRAY, T.; XU, J.; THUN, M. J. Cancer statistics, 2007. **CA Cancer J. Clin.**, v. 57, p. 43-66, 2007.

JEMAL A; SIEGEL R; WARD E; HAO Y; XU J; MURRAY T; THUN MJ. Cancer statistics, 2008. **CA Cancer J. Clin.**, v. 58, n. 2, p. 71-96, 2008.

JENSEN, E. V.; JORDAN, V. C. The Estrogen receptor. A model for molecular medicine. **Clin. Cancer Res.**, v. 9, p. 1980-1989, 2003.

JORDAN, V. C. Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. **Cancer Cell**, v. 5, p. 208, 2004.

KELSEY, J. L.; FISCHER, D. B.; HOLFORD, T. R.; LIVOISI, V. A.; MOSTOW, E. D.; GOLDENBERG, I. S.; WHITE, C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 67, n. 2, p. 327-333, 1981.

KEY, T. J. *et al.* Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 95, n. 16, p. 1218, 2003.

KEY, T. J.; PIKE, M. C.; APPLEBY, P. N.; REEVES, G. K.; RODDAM, A.; DORGAN, J. F.; LONGCOPE, C.; STANCZYK, F. Z. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. **Eur. J. Cancer Clin. Oncol.**, v. 24, p. 29, 1988.

KLIJN, J. G.; BLAMEY, R. W.; BOCCARDO, F.; TOMINAGA, T.; DUCHATEAU, L.; SYLVESTER, R.; COMBINED HORMONE AGENTS TRIALISTS' GROUP AND THE EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER. Combined tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A Meta-analysis of four randomized trials. **J. Clin. Oncol.**, v. 19, n. 2, p. 343-353, 2001.

LI, C. I.; DALING, J. R.; MALONE, K. E. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. **J. Clin. Oncol.**, v. 21, p. 28, 2003.

LI, C. I.; MALONE, K. E.; PORTER, P. L.; WEISS, N. S.; TANG, M. T. C. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. **JAMA**, v. 289, n. 24, p. 3254, 2003.

MANSON, J. E.; HSIA, J.; JOHNSON, K. C.; ROSSOUW, J. E.; ASSAF, A. R.; LASSER, N. L.; TREVISAN, M.; BLACK, H. R.; HECKBERT, S. R.; DETRANO, R.; STRICKLAND, O. L.; WONG, N. D.; CROUSE, J. R.; STEIN, E.; CUSHMAN, M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 349, n. 6, p. 523, 2003.

NOLVADEX ADJUVANT TRIAL ORGANISATION. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. **Br. J. Cancer**, v. 57, n. 6, p. 608-611, 1988.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **SEER cancer statistics reviews, 1975, 2007.** Bethesda, MA: National Cancer Institute, 2008.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Previous version:** Seer cancer statistics reviews, 1975_2000. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000>. Acesso em: 17 dez 2009.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. **Seer cancer statistics review, 1973-1995.** Bethesda, MD; National Cancer Institute, 1998.

NATIONAL COMPREHENSIVE CÂNCER NETWORK (NCCN). **Guidelines, 2008.** Disponível em: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast>. Acesso em: 20 jan 2009.

NOWELL, P. C. The clonal evolution of tumor cell populations. **Science**, v. 194. n. 4260, p. 23-28, 1976

NUNES, R. **O doente oncológico em fase terminal.** Disponível em: <<http://quimioterapia.com.sapo.pt/Atitudes%20e%20comportamentos.htm>>. Acesso em: 17 dez 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Cancer.** Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en>. Acesso em: 20 jun. 2009.

SEGATTO, C. As mil faces do cancer. **Rev. Época**, São Paulo, n. 451 de 05 de janeiro de 2007. Saúde & Bem Estar. Disponível em: <<http://revistaepoca.globo.com/Revista/Epoca/0,,EIT487-16091,00.html>>. Acesso em: 18 jan 2007.

SIQUEIRA, J. E. Bioética na terminalidade da vida. **Bol. Soc. Bras. Bioética**, v. 2, n. 4, out. 2000.

SMITH, I. E.; DOWSETT, M. Aromatase Inhibitors in breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 2431-2442, 2003.

SOBIN, L.H.; MARY, K.; GOSPODAROWICZ, M.K.; WITTEKIND, C. (Eds.). **TNM classification of malignant tumours.** 7th Ed. Hoboken, NJ: Wiley Blackweel, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLINICA (SBOC). Consensos de uso de tratamento hormonal padronizados. Disponível em: <<http://www.s boc.org.br>>. Acesso em: 20 jun 2009.

STURGEON, S. R.; SCHAIRER, C.; GAIL, M.; MCADAMS, M.; BRINTON, L. A.; HOOVER, R. N. Geographic variation in mortality from breast cancer among white women in the United States. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 87, n. 24, p. 1846, 1995.

TALAMINI, R.; FRANCESCHI, S.; FAVERO, A. Selected medical conditions and risk of breast cancer. **Br. J. Cancer**, v. 75, p. 1699, 1997.

WILLETT, W.C.; ROCKHILL, B.; HANKINSON, S. E. Nongenetic factors in the causation of breast cancer. In: HARRIS, J.R. *et al.* (Eds.). **Diseases of the breast**. 3th . ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. p. 223-255.

APÊNDICE A
Ficha para coleta de dados

1. Nome:
2. Prontuário:
3. Procedência:
4. Data de nascimento:
5. Data do diagnóstico:
6. Data do início do TAM:
7. Data do término do TAM:
8. Suspendeu TAM?
9. Qua1 o motivo?
10. Última vez que foi atendida no ICC:
11. Estadiamento:
 - 11.1. Estádio Clínico:
 - 11.2. Estádio Patológico:
12. Paciente está viva? 12.1 SIM () 12.2 NÃO ()
13. Caso não esteja viva, qual a data do óbito?
14. Qual a causa do óbito?
15. Fez radioterapia adjuvante? () 15.1 SIM () 15.2 NÃO ()
16. Localização (ões)?
 - () 16.1. Plastrão. Quantidade de Gy recebida?
 - () 16.2 Fossa supra clavicular. Quantidade de Gy recebida?
 - () 16.3 Axila. Quantidade de Gy recebida?
 - () 16.4 Mamária interna. Quantidade de Gy recebida?
17. Período? / / a / /
18. Fez quimioterapia: 18.1 SIM () 18.2 NÃO () 18.3 QT Neo-adjuvante ()
19. Período?
20. Esquema?
 - 20.1 CMF () 20.2 Epi+CTX/CMF () 20.3 FAC () 20.4 AC () 20.5 EC () 20.6 FEC ()
 - 20.7 TAXOL () 20.8 OUTRO ()
21. Número de ciclos?
22. Qual a mama do tumor primário?
 - () 22.1 DIREITA () 22.2 ESQUERDA () 22.3 BILATERAL
23. Qual o quadrante?

23.1 QSD () 23.2 QSE () 23.3QID () 23.4 QIE()23.5 S/ESPECIFICAÇÃO ()

24. Qual o tipo de cirurgia?

24.1 MASTECTOMIA SIMPLES

24.2 MASTECTOMIA RADICAL

24.3 MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA

24.4 QUADRANTECTOMIA

24.5 OUTRO

25 Qual o tipo histológico?

25.1 Ductais não infiltrativos:

25.1 intraductal ()

25.2 papilar intraductal ()

25.2 Ductais infiltrativos:

25.2.1 comum ()

25.2.2. medular ()

25.3 Coloidal ou mucinoso

25.3.1. moléstia de Paget ()

25.3.1.2. tubular ()

25.4 Lobulares

25.4.1 Lobulares não infiltrativos ()

25.4.2 lobulares infiltrativos ()

25.5 Outros (especifique):

26. Gradação

26.1. Grau 1 - bem diferenciado ()

26.2 Grau 2 - moderadamente diferenciado ()

26.3 Grau 3 - pouco diferenciado ()

26.4 Desconhecido

27. Receptor de estrógeno?

27.1 Positivo. Qual a concentração?

27.2 Negativo ()

27.3 Desconhecido ()

28. Receptor de progesterona?

28.1 Positivo. Qual a concentração?

28.2 Negativo ()

28.3 Desconhecido ()

29. Marcador para CerbB2?

29.1 Positivo? Qual concentração? Qual método?

29.2 Negativo? Qual método?

30. Histerectomizada?

30.1 Sim () Motivo?

30.2 Não ()

31. Teve câncer de endométrio?

31.1 Sim. Em que data?

31.2 Não

32. Teve tumor de fígado?

32.1 Sim ()

32.2 Não ()

33. Quantos linfonodos examinados?

34. Quantos com metástase?

35. Ooforectomizada?

35.1 Sim

35.2 Não

35.1.1 Qual a data?

36. Está viva? Sim () Não () se não data e causa do Óbito: _____

ANEXO A

Classificação *Tumor, node metastasis* (TNM) para câncer de mama

O sistema de estadiamento para câncer de mama foi publicado em 1997 e modificado em 2002 pelo Comitê Americano contra o Câncer – AJCC/ American Joint Committee on Cancer (GREENE *et al.*, 2002; SOBIN; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2009). As mais importantes classificações incluem a reclassificação do *status* nodal pelo número de linfonodos axilares envolvidos, tamanho das micrometástases e células tumorais isoladas (identificadas por imunohistoquímica ou dissecação de linfonodo sentinela) e a reclassificação de metástases da mama interna e linfonodos supraclaviculares (N3) (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2008; LI; DARLING; MALONE, 2003; EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), 2005).

Classificação TNM:

T: (Tumor Primário)

Tx: Tumor primário não pode ser acessado /medido T0: Não tem evidência do tumor primário Tis: Carcinoma Ductal *in situ* (CDIS): Carcinoma Intraductal *in situ* (LCIS);

T1 ≤ 2 cm (**T1mic** - microinvasão ≤ 0,1 cm; **T1a** > 0,1 cm e ≤ 0,5 cm; **T1b** > 0,5 cm e ≤ 1 cm; **T1c** > 1 cm e ≤ 2 cm);

T2 > 2 cm e ≤ 5 cm;

T3 > 5 cm;

T4 qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica (**T4a**), pele (**T4b**) ou ambos (**T4c**); (**T4d**) câncer inflamatório.

N1 metástase para linfonodos axilares ipsolaterais móveis;

N2a metástase para linfonodos axilares ipsolaterais fixos entre eles ou a outras estruturas; **N2b** metástase clinicamente aparente apenas em linfonodos da cadeia mamária interna ipsolateral, na *ausência* de metástase clinicamente aparente na cadeia axilar;

N3a metástase para linfonodos da cadeia infraclavicular ipsolateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar;

N3b metástase clinicamente aparente na cadeia mamária interna ipsolateral, na *presença* de metástase clinicamente positiva na região axilar;

N3c metástase na cadeia supraclavicular ipsolateral, com ou sem envolvimento das cadeias axilar ou mamária interna.

M1 metástase à distância.

Grupos de Estadiamento:

Estagio 0 — Tis N0 M0

Estagio I — T1 N0 M0 (incluindo T1mic)

Estagio IIA — T0 N1 M0; T1 N1 M0 (incluindo T1mic); T2 N0 M0

Estagio IIB — T2 N1 M0; T3 N0 M0

Estagio IIIA — T0 N2 M0; T1 N2 M0 (incluindo T1mic); T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0

Estagio IIIB — T4 qualquer N M0

Estádio IIIC — Any T N3 M0

Estádio IV — Any T Any N M1

ANEXO B

Categorias de risco para pacientes operados por câncer de mama, responsividade endócrina e pesquisa de receptor de estrógeno

A. Categorias de risco para pacientes operados por câncer de mama:

Tabela 1: Definição de categorias de risco para pacientes operados por câncer de mama, adaptado de Goldhirsch *et al.* (2005)

Categoria de risco	
Baixo risco*	Linfonodo negativo e seguintes fatores:
	pT \leq 2 cm, AND
	Grade 1 e
	Ausência de invasão vascular peritumoral e
	Gene HER2/neu não superexpresso ou amplificado e
	Idade \geq 35 anos.
Risco intermediário	Linfonodo negativo e as seguintes fatores:
	pT > 2 cm, ou
	Grau 2-3*, ou
	Presença de invasão vascular peritumoral, ou
	Gene HER2/neu superexpresso ou amplificado e
	Idade < 35 anos
	Linfonodo positivo (1 a 3) e
	Gene HER2/neu não superexpresso ou amplificado
Alto risco	Linfonodo positivo (1 a 3) e
	Gene HER2/neu superexpresso ou amplificado
	Linfonodo positivo (4 ou mais).

pT: Tamanho tumoral patológico (tamanho do componente invasivo).

* Tumores com linfonodo negativo representantes de baixo risco

• Grau nuclear e histológico.

Δ Invasão vascular peritumoral

◇ Gene HER2/neu superexpressão ou amplificação determinada por imunohistoquímica ou (fluorescência in situ hybridization analysis – FISH).

¥ O grupo de risco intermediário inclui linfonodos negativos e positivos (1-3)

Há ainda que se considerar que há grupos de pacientes que são mais responsivos sob tratamento hormonal, fato que analisado em conjunto, pode selecionar melhor o perfil do usuário de tamoxifeno:

B. Categorias de responsividade endócrina:

Termo	Definição
Endócrino Responsivo	As células expressam receptores esteróides hormonais; provável que são efetivas as terapias com melhora de sobrevida global e sobrevida livre de doença.
Critérios de Exclusão Endócrinos Não-Responsiva	Células não têm expressão detectável de receptores esteróides hormonais; terapias são de provável ineficácia e sem melhora de sobrevida.
Incerta Resposta Endócrina	Alguma expressão de receptores esteróides hormonais, mas de quantificação baixa (<10%) ou insuficiente para indicar responsividade endócrina isolada. Considerações sobre receptor de progesterona, HER 2, níveis de ativadores de uroquinase tipo plasminogênio devem ser somadas.

Fonte: Goldhirsch *et al.*, 2005.