

INSTITUTO MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DE MAMA MULTIFOCAL E
MULTICÊNTRICO**

RECIFE - 2016

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DE MAMA MULTIFOCAL E MULTICÊNTRICO

**Projeto apresentado para
o Programa de Bolsa de
Iniciação Científica em
Medicina junto ao CNPq-IMIP**

**Aluna: EDUARDA ARAÚJO HINRICHSEN
Orientador: AURÉLIO ANTÔNIO RIBEIRO COSTA
Colaborador: CAMILA BUARQUE SANTIAGO**

RECIFE 2016

EDUARDA ARAÚJO HINRICHSEN

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DE MAMA MULTIFOCAL E
MULTICÊNTRICO**

Orientação : AURÉLIO ANTÔNIO RIBEIRO COSTA

RECIFE 2016

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características sócio demográficas das pacientes com câncer de mama multifocal e multicêntrico operadas no Hospital Barão de Lucena, HBL. Recife,

Pernambuco.....12

TABELA 2 -Características tumorais das pacientes com câncer de mama multifocal e multicêntrico operadas no Hospital Barão de Lucena, HBL. Recife,

Pernambuco.....13

TABELA 3 - Incidência de câncer de mama unifocal, multifocal e multicêntrico no Hospital Barão de Lucena, HBL. Recife, Pernambuco.....13

SUMÁRIO	
1. Introdução	06
2. Objetivos	08
2.1 Objetivo Geral.....	08
2.2. Objetivos Específicos.....	08
3. Métodos.....	09
3.1. Desenho do estudo.....	09
3.2 Local do estudo	09
3.3. Período do estudo.....	09
3.4. População do estudo.....	09
3.5 Fonte e coleta dos dados	09
3.5 Variáveis	10
3.6. Processamento e análise de dados.....	11
3.7 Aspectos Éticos	11
4 Resultados	12
5 Discussão	15
6 Conclusão	16
7. Referências bibliográficas	17
Anexos	19
Anexo 1. Parecer comitê de ética.....	19

I. INTRODUÇÃO

O câncer de mama (Ca) é o tipo de câncer que mais acomete mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Cerca de 1,67 milhões de casos novos foram esperados para o ano de 2012, em todo o mundo.¹ Para o Brasil, em 2014, são esperados 57.120 casos novos de Ca de mama, com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres. Para o estado de Pernambuco a estimativa é de 2.450 novos casos, com uma taxa bruta de incidência de 90,25 casos a cada 100 mil habitantes apenas para a capital, Recife.¹

Câncer de mama multicentrico (MC) é definido como dois ou mais focos de tumor em quadrantes diferentes ou distância entre as lesões maior que quatro centímetros e câncer multifocal (MF) é dois ou mais focos de tumor no mesmo quadrante ou distância entre as lesões menor que quatro centímetros.^{2,3,4}

A incidência de tumores multifocais ou multicentricos, na literatura, varia entre 6% e 60%.^{3,5} As características clínico-patológicas e prognósticas de Ca de mama multicentrico e multifocal ainda não estão bem estabelecidas. São rotineiramente avaliados por parâmetros imunohistoquímicos apenas nos maiores tumores, no foco maior, inclusive para indicar tratamentos adjuvantes. Tais parâmetros são positividade para receptores hormonais de estrogênio e progesterona (RE e RP), expressão do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e quantificação do marcador de proliferação ou proteína nuclear expressa entre as células em proliferação (fase G1 e M do ciclo celular) e ausente em células em repouso (G0) (Ki67).

Weissenbacher et al observou que a heterogeneidade entre os focos estavam presentes em 4,4% - 18,6% dos casos, de acordo com o parâmetro imunohistoquímico considerado, sendo emitida diferentes indicações para o tratamento adjuvante comparado com o que teria sido prescrito se tivessem apenas levado em consideração o estado do maior foco.⁶

A decisão na escolha da melhor estratégia terapêutica para o câncer de mama deve começar

com uma clara compreensão da base molecular e epidemiológica da multicentricidade e multifocalidade. Uma vez que esta informação é conhecida, a correta estratégia terapêutica pode ser seguida. A avaliação das características imunohistoquímicas do tumor expressas de forma discordante nos diversos focos, poderá desempenhar papel crucial na tomada de decisões no tratamento adjuvante, proporcionando aos pacientes a oportunidade de diferentes terapias.⁷

A hormonioterapia no câncer de mama foi a principal responsável pelas elevadas taxas de cura, preservação da qualidade de vida e prevenção da doença nos últimos 35anos. Sabe-se que 70 a 80% das pacientes com câncer de mama possuem receptores hormonais positivos. Nesses casos, a magnitude do benefício proporcionado pela hormonioterapia, com redução do risco de recidiva e morte, excede aqueles proporcionados por qualquer regime de quimioterapia disponível.^{8,9} A metanálise do EBCTCG avaliou o benefício da adjuvância com tamoxifeno no câncer de mama, evidenciando uma redução do risco de recorrência de 47% em 5anos, 32% entre 5e 9 anos e 3% entre 10 e 14 anos. A mortalidade é reduzida em 1/3 nos primeiros 15 anos.^{8,9} O St. Gallen Internacional Consensus Panel recomenda hormonioterapia para todas as pacientes com doença endócrino-responsiva, sem nenhuma exceção, definindo tumores endócrino-responsivos como aqueles com pelo menos 1% de células positivas para receptor hormonal.¹⁰

A heterogeneidade dos focos tumorais individuais na doença multicêntrica/multifocal não tem sido amplamente estudada¹¹, e, devido ao potencial impacto no tratamento e no prognóstico, há uma grande necessidade de mais pesquisas. Com o objetivo de fornecer dados sobre a caracterização do Ca de mama multifocal/multicêntrico em nosso meio foi realizado um estudo descritivo com a análise dos casos atendidos no Hospital Barão de Lucena, hospital referência em Mastologia no Estado de Pernambuco, contribuindo para o conhecimento da real magnitude do problema e na identificação de intervenções que possam proporcionar uma melhor qualificação do tratamento adjuvante, menor morbidade e aumento de sobrevida para mulheres acometidas com Ca de mama.

II. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil imunohistoquímico e epidemiológico dos casos de *câncer de mama multifocal e multicêntrico* ocorridos no Hospital Barão de Lucena (HBL) no período de 2012 a 2014.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Determinar a frequência do câncer de mama multifocal e multicêntrico no período do estudo;
- 2- Determinar os aspectos sócio-demográficos da população estudada;
- 3- Descrever o perfil histopatológico e subtipos moleculares definidos por imunohistoquímica na população de mulheres com câncer de mama multifocal e multicêntrico no período.

III. MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo descritivo, observacional, utilizando um banco dados do estudo de mestrado realizado no IMIP (estudo âncora), sobre os casos de *câncer de mama multifocal ou multicêntrico* ocorridos no Hospital Barão de Lucena no período de 2012 a 2014, tendo como população mulheres com câncer de mama multifocal ou multicêntrico pertencentes a um banco de dados de um trabalho anterior para conclusão de especialização em mastologia, que reuniu mulheres operadas naquela instituição no período compreendido entre janeiro de 2012 e junho de 2014.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O Estudo foi realizado no IMIP, instituição filantrópica do Estado de Pernambuco, voltada para assistência médica em várias especialidades e comprometida com o ensino, pesquisa e extensão.

3.3 PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido no período compreendido entre junho de 2016 e setembro de 2016, com coleta entre junho e agosto de 2016.

3.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Mulheres com câncer de mama multifocal ou multicêntrico operadas no HBL que constituem um banco de dados anteriormente citado.

3.5 FONTE E COLETA DOS DADOS

A amostra inicial de pacientes foi obtida a partir do banco de dados de exames histopatológicos e imunohistoquímicos no laboratório de anatomia patológica do Hospital Barão de

Lucena durante o período de janeiro de 2012 a junho de 2014. Por meio destes foi possível identificar todas as pacientes com câncer de mama multicentrico e multifocal diagnosticadas neste período e posterior análise de prontuários das mesmas. A amostra inicial foi de 30 mulheres, porém foram excluídas do estudo as que não tiveram seus prontuários encontrados, que foram a óbito ou que tiveram cancer multifocal como recidiva de um unifocal, totalizando um tamanho amostral de apenas 23 pacientes.

3.6 VARIÁVEIS

Características sócio-econômicas e demográficas - idade, ocupação, situação conjugal, cor, número de anos de estudo:

Variável	Critério de enquadramento / definição	Categorização
Idade	Variável numérica, contínua, expressa em anos completos no dia da inclusão do estudo	<= 50 >50
Raça/cor	Raça/cor da pele da mulher	Branca Negra Parda
Estado civil	Situação conjugal no momento do diagnóstico	Solteira Casada União consensual Divorciada Viúva

Ocupação	Ocupação exercida pela mulher	Doméstica Assalariada Autônoma Estudante
----------	-------------------------------	---

3.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram obtidos a partir de um banco de dados específico criado anteriormente no programa STATA/SE 12.0 e no Excel 2007. Os dados foram então comparados e após a correção dos possíveis erros, foram copiados e enviados para análise.

Os resultados estão apresentados em forma de tabela e/ou gráficos com suas respectivas frequências absoluta e relativa.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

As informações deste estudo preservam a confidencialidade dos dados e a não identificação das mulheres envolvidas no estudo, atendendo às determinações da Declaração de Helsinque para pesquisa em seres humanos, e à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Não foram obtidos termos de consentimento individuais das mulheres uma vez que no estudo não foram realizados qualquer intervenção que possa afetar adversamente o tratamento das mulheres; as informações de interesse foram obtidas retrospectivamente, de prontuários e sem identificação da mulher. Foi, portanto, solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido. Foram mantidos todos os princípios que regulam as pesquisas em seres humanos.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP sob o número 57076716200005201 com data de entrada 5593-16.

IV. RESULTADOS

Das 23 pacientes incluídas no estudo, 9 foram diagnosticadas no ano de 2012 representando 6,4% dos casos de câncer de mama no Hospital Barão de Lucena (HBL) neste período (Tabela 3).

A incidência de câncer de mama de 2012 a junho de 2014 no HBL foi de 438 casos, 30 (5,2%) destes foram multifocal/multicêntrico, salientando-se que 7 foram excluídos do estudo por motivos de não termos acesso ao prontuário, óbito ou caso de recidiva.

Características sócio demográficas

Os resultados apresentados na Tabela 1 permitiram identificar que o maior número de pacientes estudadas pertenciam a faixa etária acima de 50 anos. Trata-se de uma população com predomínio de mulheres pardas, porém a informação sobre estado civil e ocupação não foi obtida em torno de 70% das pacientes.

Tabela 1 – Características sócio demográficas das pacientes com câncer de mama multifocal e multicêntrico operadas no Hospital Barão de Lucena, HBL. Recife, Pernambuco.

Variáveis	n	%
Idade		
<50anos	4	17,4
≥ 50anos	19	82,6
Raça		
Branca	5	21,7
Parda	8	34,8
Não Informado	10	43,5
Estado civil		
Solteira	2	8,7
Casada	4	17,4
Viúva	1	4,3
Não Informado	16	69,6

Ocupação

Domestica	2	8,7
Assalariada	2	8,7
Autônoma	1	4,3
Não Informado	18	78,3

Características tumorais

Entre as características tumorais (tabela 2), o tipo histológico de mais alta prevalência foi o carcinoma ductal (95,7%). Quanto ao tamanho do maior foco, 56,5% eram maior que 2cm. Não observou-se acometimento linfonodal em 43,5% dos casos.

Tabela 2 – Características tumorais das pacientes com câncer de mama multifocal e multicêntrico operadas no Hospital Barão de Lucena, HBL. Recife, Pernambuco.

Variáveis	n	%
Tipo histológico		
Ductal	22	95,7
Lobular	1	4,3
Linfonodos comprometidos		
Nenhum	10	43,5
1 a 3	4	17,4
>4	7	30,4
Não Informado	2	8,7
Tamanho do maior foco		
<2 cm	10	43,5
2 a 5 cm	13	56,5

Tabela 3 – Incidência de câncer de mama unifocal, multifocal e multicêntrico no Hospital Barão de Lucena, HBL. Recife, Pernambuco.

CA de Mama	n	%
------------	---	---

2012

Unifocal	132	93,6
MC/MF	9	6,4

2013

Unifocal	162	95,3
MC/MF	8	4,7

2014

Unifocal	124	97,6
MC/MF	3	2,4

V. DISCUSSÃO

A incidência de tumores multifocais/multicêntricos (MM) foi de aproximadamente 5%, um pouco abaixo da encontrada na literatura^{3,5}, o que muito provavelmente decorre do fato de que esta taxa varia de acordo com a extensão da amostragem de tecido mamário analisada pelo patologista, com a falta de uma definição padrão de MM^{3,12}. Em alguns estudos, focalidade é determinada por parâmetros histológicos, enquanto outros usam apenas dados clínicos e radiográficos. A maioria das pacientes do estudo tinha 50 anos ou mais (82%). Sabe-se que o câncer de mama é mais freqüente nesta faixa etária, sendo esta uma possível explicação para tal amostra.

O tipo histológico mais freqüente foi o ductal (95%), semelhante ao encontrado por diversos autores.^{11,12} É interessante observar a elevada incidência de MM sem acometimento linfonodal neste estudo (43%). Lynch et al³, descreve um aumento da taxa de metastases para linfonodos regionais em relação à tumores unifocais. Essa associação levanta a questão de saber se os MM são simplesmente subestimados com o atual sistema de estadiamento que leva em consideração apenas o maior foco tumoral ou se os MM tem uma biologia inerente mais agressiva.

VI. CONCLUSÃO

Infelizmente, quando se discute câncer de mama multifocal/multicentrico (MM) ainda não existe consenso em nossa prática clínica diária. Uma iniciativa que pode ter impacto na qualidade de diagnóstico e tratamento destas pacientes é a implantação de protocolo único para Mastologia, Oncologia e Patologia sobre MM.

Concluimos que o câncer de mama MM mostra importante heterogeneidade entre os focos em relação aos parâmetros biológicos e isto desempenha um papel crucial na tomada de decisões sobre o tratamento adjuvante e conseqüentemente sobre a taxa de prognóstico, de recidiva tumoral e metastase a distancia. Seria extremamente interessante a solicitação, como rotina, de imunohistoquímica para todos os focos de tumor nos casos de MM.

Enfim, a melhor opção para combater a tragédia da morbi-mortalidade do câncer de mama MM é o projeto de uma racional estratégia terapêutica que deve começar com uma clara compreensão da base biológica da multicentricidade e multifocalidade, uma vez que esta informação é conhecida, a correta adjuvância pode ser seguida.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - MS/INCA. Estimativa 2014: Incidência de Cancer no Brasil/ Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de prevenção e vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014. ISBN 978857318237-8, acessado em www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24012014.pdf
- 2 - Chagas C R, et al. Tratado de Mastologia da SBM – Rio de Janeiro : Revinter, 2011. ISBN 978853720346-0
- 3 - Lynch S P, et al; Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes *Annals of Oncology* 23: 3063–3069, 2012 doi:10.1093/annonc/mds136 Published online 9 July 2012
- 4 - Yerushalmi R, et al; Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? *Annals of Oncology* 23: 876–881, 2012 doi:10.1093/annonc/mdr326 Published online 2 August 2011
- 5 - Siobhan P, et al; Breast Cancer Multifocality and Multicentricity and Locoregional Recurrence. *The Oncologist* 2013, 18:1167-1173. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0167 originally published online October 17, 2013
- 6 – Weissenbacher T M, et al; Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat* (2010) 122:27–34 DOI 10.1007/s10549-010-0917-9 Published online: 8 May 2010
- 7 – Harbeck N, Thomssen C, Gnant M : St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 8: 102-9, 2013

8 - Davies C, Godwin J, Gray R, et al: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378: 771-84, 2011

9 - Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-717,2005

10 - Harbeck N, Thomssen C, Gnant M: St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 8: 102-9,2013

11 – Buggi F, et al; Multicentric/multifocal breast cancer with a single histotype: is the biological characterization of all individual foci justified? *Annals of Oncology* 23: 2042–2046, 2012
doi:10.1093/annonc/mdr570 Published online 4 January 2012

12 - Rezo A, et al; Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *The Breast* 20 (2011) 259-263.