

**Liliana Maria Ferreira Susana**

***Neoadjuvância e metastização no tumor da mama –  
Estudo de biomarcadores numa série do Algarve***



**UAAlg**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas**

**2023**



**Liliana Maria Ferreira Susana**

*Neoadjuvância e metastização no tumor da mama –  
Estudo de biomarcadores numa série do Algarve*

Mestrado em Ciências Biomédicas – Mecanismos de Doenças

Trabalho sob a orientação de:

Professor Daniel Cartucho

e Professor Pedro Santos



**Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas**

**2023**



*Neoadjuvância e metastização no tumor da mama –  
Estudo de biomarcadores numa série do Algarve*

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

(Liliana Maria Ferreira Susana)

Copyright © Liliana Maria Ferreira Susana

A Universidade do Algarve reserva para si, em conformidade com o disposto no Código do Direito de Autor e dos Direitos Conexos, de arquivar, reproduzir e publicar a obra, independentemente do meio utilizado, bem como de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição para fins meramente educacionais ou de investigação e não comerciais, enquanto seja dado o devido crédito ao autor e editor respetivos

## **Agradecimentos**

Muitas pessoas têm tornado deveras único todo o meu percurso de vida não somente na esfera pessoal, mas também no âmbito académico. Ainda que seja impossível mencionar todos os que participaram nesta jornada e as palavras não cheguem para espelhar a minha gratidão, desejo destacar alguns contributos.

Começo por agradecer especialmente ao Dr. Daniel Cartucho – Cirurgião Geral, ao Dr. Pedro Santos – Médico Oncologista e Dr<sup>a</sup>. Gabriela Valadas – Diretora da Unidade da Mama do CHUA - orientador e coorientadores deste projeto respetivamente, pela disponibilidade e sugestões, e também pelo apoio prestado no curso. Um enorme agradecimento é igualmente devido ao Dr. José Morera – Diretor de Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar Universitário de Algarve, E.P.E. Portimão –, à Professora Doutora Ana Marreiros – docente na Universidade do Algarve - e à técnica Juliana que, na qualidade de colaboradores desta dissertação, mostraram-se sempre muito entusiastas e presentes em todos os momentos mesmo nos mais árduos. A todos, fico imensamente grata pelo profissionalismo, recomendações e incansável cooperação.

Uma palavra de apreço a todos os Professores da Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas, em especial ao Professor Doutor José Bragança – Diretor do Mestrado em Ciências Biomédicas: Mecanismos de Doenças – pelos ensinamentos, e pela cuidada atenção para com os seus alunos, particularmente na fase final deste mestrado e durante estes tempos de exceção.

Uma menção de reconhecimento ao CHUA, EPE–Portimão que, apesar da Pandemia atual, autorizou a realização deste estudo ao nível clínico. Fico agradecida a todos os profissionais de saúde, nomeadamente do serviço de Cirurgia Geral, que me acompanharam em todo o processo e aos doentes que, no anonimato dos seus dados, contribuíram para a valorização deste projeto.

A minha eterna gratidão é dirigida a toda a minha família, em particular à minha mãe, Célia, ao meu pai, Egídio, aos meus avôs, Odília e José Ferreira; a todos, não tenho palavras suficientes para gratular o amor e carinho, que me deram ao longo da vida, e os vossos sacrifícios. Espero deixar-vos sempre orgulhosa, seja qual for o meu caminho, e guardarei todos os nossos momentos no meu coração.

Por fim, um grande bem-haja a todos os meus amigos e colegas!



## Abstract

Breast cancer in women is one of the most prevalent tumours nationally and worldwide. Is a type of cancer characterised by its complex aetiology and clinical, morphological, and molecular heterogeneity. We need to know specifically the populations that we attend. Evaluating parameters like histological type, grade, TMN staging, hormone receptors, HER2+ and ki67% status allows for an assessment of the different subtypes (Luminal-A, luminal-B, *HER2+ enriched*, *basal like*/Triple Negative (TNBC)), with predictive value regarding prognosis and future therapies. The introduction of neoadjuvant therapy in breast cancer allows for a better control of high-risk metastatic disease.

Here, we characterise a series of patients from Algarve with breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy. A retrospective study was conducted between January 2001 and August 2022, in the Barlavento region, with a total of 254 patients reported. The main years for diagnosis were: 2021 (15,4%), 2012 (9,8%), 2022 (8,3%) and 2016 (7,5%). Mean age was 51,909 ± 12,032 years and median age was 52 years, with ages ranging from 22 to 79 years old. The main subtypes (n=234) obtained were HR+ (37,2%), TNBC (21,8%), triple positive (11,1%) and ER+ (10,3%). The main molecular subtypes (n=104) were: *Basal-like* (35,6%), Luminal-A (25,0%) and Luminal-B (22,1% of all cases). We also verified a statistic association between the type of therapeutic response for QTNA and the histologic subtype where, for a complete response, there is a higher number of TNBC (*p-value*=0,000), HER2+ and triple positives tumours (*p-value*=0,000).

From the results, it was possible to observe that the HER2+ subtype was not the most prevalent. Our population was younger than expected. It is crucial to characterize the population we treat. This study has given us a better characterization of the breast cancer problem in Algarve and provides a series of clues for future depth and analysis of this data.

**Keywords:** Breast cancer, neoadjuvant treatment, molecular subtypes, Algarve region.



## Resumo

O cancro da mama na mulher é um dos tumores mais prevalentes a nível nacional e global, caracterizado pela sua complexa causalidade e heterogeneidade clínica, morfológica e molecular, sendo imperativo conhecer as populações tratadas clinicamente. A avaliação de parâmetros como o tipo histológico, grau, estágio TMN, *status* hormonal, de HER2+ e Ki67% permite uma avaliação em diferentes subtipos (Luminal-A, Luminal-B, *HER2 enriched*, *Basal-like*/Triplo Negativo), com valor preditivo acerca do prognóstico e futuras terapias. A introdução da terapêutica neoadjuvante no cancro da mama permite o controlo da doença metastática de alto risco.

Neste projeto, caracterizamos uma série de pacientes do Algarve com cancro da mama, submetidos a QTNA. Um estudo retrospectivo foi conduzido entre janeiro de 2001 e agosto de 2022, na região do Barlavento (Algarve), com um total de 254 doentes reportados. Os principais anos de diagnóstico foram: 2021 (15,4%), 2012 (9,8%), 2022 (8,3%) e 2016 (7,5%). A idade média foi de  $51,909 \pm 12,032$  anos, com uma mediana associada de 52 anos. Os principais tipos histológicos (n=234) foram: HR+ (37,2%), triplo negativo (21,8%), triplo positivo (11,1%) e ER+ (10,3%). Já os principais subtipos moleculares (n=104) foram: *Basal-like* (35,6%), Luminal-A (25,0%) e Luminal-B (22,1% dos casos). Verificou-se uma associação estatística entre o tipo de resposta terapêutica à QTNA e o tipo histológico onde, para uma resposta completa, existe um maior número de tumores da mama triplos negativos ( $p\text{-value}=0,000$ ), HER2+ e triplos positivos (ambos,  $p\text{-value}=0,003$ ).

Através dos resultados é possível observar que o subtipo HER2+ não era o mais prevalente. A nossa população era mais nova que o esperado. É crucial caracterizar a população que tratamos. Este estudo permitiu-nos uma melhor caracterização do problema do cancro da mama no Algarve e fornece-nos uma série de pistas para uma maior profundidade e verificação posterior destes dados.

**Palavras-chave:** Cancro da mama, tratamento neoadjuvante, subtipos moleculares, região do Algarve



# Índice

Agradecimentos.....	vii
Abstract.....	ix
Resumo.....	xi
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas.....	xvii
Lista de Abreviaturas.....	xix
1 Introdução.....	1
1.1 Contextualização teórica.....	1
1.1.1 Carcinogénese e <i>Hallmarks of cancer</i> .....	1
1.2 O Cancro da Mama.....	5
1.2.1 Anatomia da mama e estruturas adjacentes.....	5
1.2.2 Definição e enquadramento histórico do problema.....	7
1.2.3 Epidemiologia do cancro da mama.....	9
1.2.4 Etiologia e fatores de risco.....	16
1.2.5 Biomarcadores e fatores de prognóstico de cancro da mama.....	27
1.2.6 Índice de proliferação (Ki67).....	35
1.2.7 Classificação do cancro da mama.....	36
1.2.8 Diagnóstico e estadiamento do cancro da mama.....	41
1.2.9 Tratamento no cancro da mama.....	45
1.3 Quimioterapia neoadjuvante (QTNA).....	52
1.3.1 Enquadramento histórico e objetivos.....	52
1.3.2 Aspetos de doentes sob QTNA, nomeadamente com doença metastática.....	54
1.4 Aspetos genéticos da população do Algarve.....	55
1.5 Inibição da metástase e modelos pré-clínicos.....	55
2 Objetivos.....	56
3 Materiais e métodos.....	56
3.1 Desenho do estudo retrospectivo.....	56
3.2 Pesquisa da literatura.....	57
3.3 Colheita e levantamento de dados.....	57
3.4 Análise estatística.....	58
4 Resultados.....	59
4.1 Análise descritiva dos dados.....	59
4.1.1 Associações estatísticas e interpretação dos resultados.....	73
5 Discussão.....	85
6 Conclusão e perspetivas futuras.....	87
7 Bibliografia.....	89
8 Anexos.....	XCVIII



## Lista de Figuras

<b>Figura 1.1</b> – Capacidades adquiridas pelo tumor .....	2
<b>Figura 1.2</b> – Principais marcadores moleculares alterados durante a carcinogénese e capacidades adquiridas ( <i>hallmarks of cancer</i> ) relacionadas (baseadas na atualização de 2011), no contexto da neoplasia da mama.....	3
<b>Figura 1.3</b> – Registo do primeiro caso conhecido de cancro da mama, proveniente de 1600 a.C. ....	7
<b>Figura 1.4</b> – Distribuição de novos casos de cancro em 2020, referentes aos 10 tipos de cancro mais frequentes, para ambos os sexos (A) e no sexo feminino (B); Distribuição do padrão global de incidência de cancro observado no sexo feminino, em 2020, por país (C). ....	10
<b>Figura 1.5</b> – Distribuição de novos casos de morte por cancro em 2020, referentes aos 10 tipos de cancro mais frequentes, para ambos os sexos (A) e no sexo feminino (B); Distribuição do padrão global da mortalidade de cancro observado no sexo feminino, em 2020, por país (C). ....	11
<b>Figura 1.6</b> – Distribuição geográfica da taxa de incidência (por 100 000 pessoas-ano) padronizada (população padrão europeia) de 2019, em Portugal, para todos os tipos de tumor .....	13
<b>Figura 1.7</b> – Distribuição geográfica da taxa de incidência (por 100000 pessoas-ano) padronizada (população padrão europeia) de 2019, em Portugal, para o sexo feminino e todos os tipos de tumor. ....	13
<b>Figura 1.8</b> – Distribuição geográfica da taxa de incidência (por 100000 pessoas-ano) padronizada (população padrão europeia) de 2019, em Portugal, para o sexo feminino e o cancro da mama. ....	16
<b>Figura 1.9</b> – Esquema da estrutura terciária dos ER, com os diferentes domínios protéicos que os constituem e indicação da taxa de homologia/semelhança entre os dois recetores.....	29
<b>Figura 1.10</b> – Retrato da via de sinalização de HER2 e mecanismo principal da ação terapêutica de algumas terapias anti-HER2 ( <i>Pertuzumab</i> e <i>Trastuzumab/T-DM1</i> ). ....	33
<b>Figura 4.1</b> – Distribuição dos doentes submetidos a QTNA por ano de diagnóstico (n=254).....	59
<b>Figura 4.2</b> - Distribuição dos doentes submetidos a QTNA por faixa etária (n=254).....	61
<b>Figura 4.3</b> – Distribuição dos doentes por localização tumoral por quadrantes mamários, após a administração de QTNA (n=187).....	64

<b>Figura 4.4</b> – Distribuição dos doentes por localização tumoral por quadrantes mamários, antes da administração de QTNA (n=235).....	64
<b>Figura 4.5</b> – Gráfico de barras relativo aos diferentes tipos histológicos, baseados no status dos recetores hormonais e HER2, à data do diagnóstico (n=234). .....	68
<b>Figura 4.6</b> – Gráfico de barras relativo aos diferentes tipos histológicos, baseados no status dos recetores hormonais e HER2, após a administração de QTNA (n=134).....	69
<b>Figura 4.7</b> – Distribuição dos doentes por subtipos moleculares do cancro da mama, antes da administração da QTNA (n=104).....	70
<b>Figura 4.8</b> – Distribuição dos doentes por subtipos moleculares do cancro da mama, após administração da QTNA (n=28).....	70
<b>Figura 4.9</b> – Distribuição dos doentes por tipo de recorrências locais (n=34).....	72
<b>Figura 4.10</b> – Distribuição dos doentes por tipo de recorrências à distância (n=67) .....	73

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.1.</b> Alguns fatores etiológicos que influenciam o risco de desenvolver cancro da mama. .....	18
<b>Tabela 4.1.</b> Caracterização geral da população de pacientes submetida a QTNA (n=254). .....	60
<b>Tabela 4.2.</b> Caracterização geral de diversos parâmetros referentes ao foco tumoral primário (n=254). .....	63
<b>Tabela 4.3.</b> Distribuição dos tumores na mama dos diversos doentes submetidos a QTNA por grau histológico, antes e após a administração do tratamento neoadjuvante. ....	66
<b>Tabela 4.4.</b> Caracterização dos doentes submetidos a QTNA referente ao <i>status</i> hormonal do tumor primário (n=254).....	67
<b>Tabela 4.5.</b> Distribuição dos doentes submetidos a QTNA por resposta terapêutica ao tratamento neoadjuvante, necessidade de terapias paliativas posteriores, recorrências tumorais (locais ou disseminadas) e taxas de sobrevida geral e livre de doença (n=254) .....	71
<b>Tabela 4.6.</b> Resultados do teste do Qui-Quadrado e Mann-Whitney e <i>p-value</i> respetivos entre diversas variáveis clínicas relevantes, segundo o tipo de resposta terapêutica à QTNA. ....	74
<b>Tabela 4.7.</b> Resultados do teste do Qui-Quadrado e <i>p-value</i> respetivos entre os diferentes tipos histológicos e a resposta terapêutica à QTNA.....	78
<b>Tabela 4.8.</b> Resultados do teste do Qui-Quadrado e <i>p-value</i> respetivos entre os diferentes subtipos intrínsecos de cancro da mama e a resposta terapêutica à QTNA.....	79
<b>Tabela 4.9.</b> Resultados do teste do Qui-Quadrado e <i>p-value</i> respetivos entre o uso de terapia paliativa, recorrências (locorregionais ou à distância) e taxas de sobrevida geral e livre de doença e a resposta terapêutica à QTNA.....	81
<b>Tabela 4.10.</b> Resultados do teste de Kruskal-Wallis e respetivos <i>p-values</i> , entre os diferentes tipos histológicos de cancro da mama, identificados aquando do diagnóstico e diferentes variáveis numéricas analisadas. ....	82



## Lista de Abreviaturas

ACR	<i>American College of Radiology</i>
AF1	<i>Activation function-1</i>
AIQ	Amplitude interquartil
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AP-1	<i>Activator protein 1</i>
BGS	Biópsia do gânglio sentinela
BI-RADS	<i>Breast imaging reporting and data system</i>
BPA	Bisfenol A
BRCA1	<i>Breast cancer 1</i>
BRCA2	<i>Breast cancer 2</i>
CAF	Esquema de ciclofosfamida com doxorubicina (adriamicina) e fluorouracil (5-FU)
CAM	Complexo areolomamilar
CC	Cirurgia conservadora
CDH11	<i>Cadherin-11</i>
CDT	Consulta de Decisão Terapêutica
CGA	Campos de grande aumento
CHEK2	<i>Checkpoint kinase 2</i>
CHUA	Centro Hospitalar e Universitário do Algarve
CMF	Esquema de ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil (5-FU)
DCIS	<i>Ductal carcinoma in situ</i> (em português, carcinoma ductal <i>in situ</i> )
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (em português, ácido desoxirribonucleico)
DNB	<i>DNA binding domain</i> (em português, domínio de ligação a DNA)
DP	Desvio-padrão
EGF	<i>Endothelial growth factor</i>
EGFR	<i>Endothelial growth factor receptor</i>
EMT	<i>Epithelial-mesenchymal transition</i>
EpCAM	<i>Epithelial cell adhesion molecule</i>
ER	<i>Estrogen receptors</i> (em português, recetores de estrogénio)
ERE	<i>Estrogen response elements</i>

ESR1	<i>Estrogen receptor 1</i>
ESR2	<i>Estrogen receptor 2</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGFR	<i>Fibroblast growth factor receptor</i>
FISH	<i>Fluorescence in situ Hybridization</i>
FMCB	Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas
GCO	<i>Global Cancer Observatory</i>
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor-2</i>
HPS90	<i>Heat shock protein-90</i>
HR	<i>Hormonal receptors</i> (em português, recetores hormonais)
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC	Intervalo de confiança
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IGF-1R	<i>Insulin-like growth factor 1 receptor</i>
IHQ	Imunohistoquímica
IMC	Índice de massa corporal
INE	Instituto Nacional de Estatística
LCIS	<i>Lobular carcinoma in situ</i> (em português, carcinoma lobular <i>in situ</i> )
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MBC	<i>Metaplastic breast cancer</i> (em português, cancro da mama metaplásico)
MD	Mama direita
ME	Mama esquerda
MEK	<i>Mitogen extracellular signal kinase</i>
mTOR	<i>Mammalian target for rapamycin</i>
NCBI	<i>National Center of Biotechnology Information</i>
NF-κB	<i>Nuclear factor-κB</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
PALB2	<i>Partner and localizer of BRCA2</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinases</i>
PR	<i>Progesterone receptors</i> (em português, recetores de progesterona)
PRE	<i>Progesterone response elements</i>
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
QExt	Quadrantes externos

QInf	Quadrantes inferiores
QSE	Quadrante supero-externo
QSI	Quadrante supero-interno
QSup	Quadrantes superiores
QTNA	Quimioterapia neoadjuvante
RAF	<i>Receptor activation factor</i>
RAS	<i>Rat sarcoma</i>
RB	<i>Retinoblastoma</i>
RM	Ressonância Magnética
RON	Registo Oncológico Nacional
RT	Radioterapia
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i> (em português, transcrição reversa seguida de reação em cadeia de polimerase)
SClinico	Sistema de Apoio ao Médico
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SNC	Sistema nervoso central
SOS	<i>Son of sevenless</i>
STK11	<i>Serine/threonine kinase</i>
TNBC	<i>Triple negative breast cancer</i>
UAlg	Universidade do Algarve
UICC	<i>The Union for International Cancer Control</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> (em português, <i>Organização Mundial de Saúde</i> )



# 1 Introdução

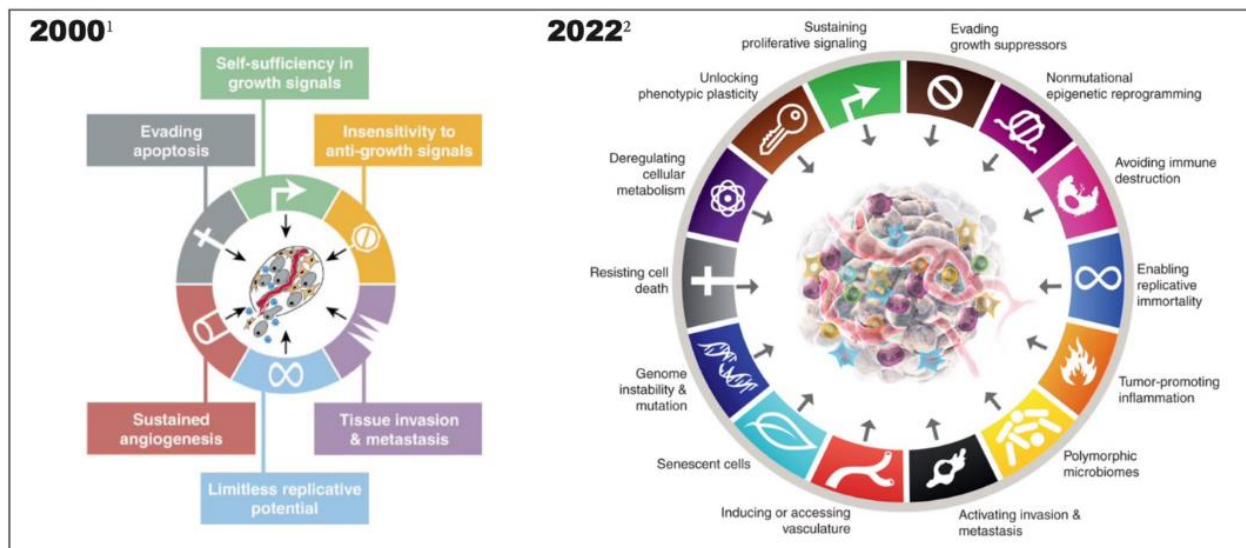
## 1.1 Contextualização teórica

### 1.1.1 Carcinogénese e *Hallmarks of cancer*

O estudo da carcinogénese é complexo e vem motivando um enriquecimento em *continuum* do que é conhecido neste processo. Diversos processos biológicos e moleculares responsáveis pelo despoletar tumoral, a sua progressão e metastização envolvem tipicamente inúmeras alterações em pontos-chave e interações de múltiplas vias de sinalização já conhecidas.<sup>(1)</sup> Nesse sentido, é crucial descrever todos os processos envolvidos na carcinogénese, desde ao recrutamento de e alteração de diferentes vias de sinalização e marcadores moleculares para a transformação neoplásica e progressão tumoral até modificações intra e intertumoriais presentes já no cancro estabelecido, com diferentes níveis de complexidade.<sup>(1)</sup> Por conseguinte, ao falar de carcinogénese referimo-nos a um conjunto de características universais presentes nas células neoplásicas, fenómenos que podem ser muito bem descritos na expressão *Hallmarks of Cancer*.<sup>(1)</sup>

Definidos pela 1ª vez em 2000<sup>(2)</sup>, designam como um conjunto de capacidades adquiridas e funcionais pelas células humanas, durante a sua passagem de células saudáveis para células neoplásicas.<sup>(3)</sup> Podem ser entendidos, como uma ferramenta para a compreensão da complexidade dos fenótipos e genótipos do cancro.<sup>(3)</sup>

Como se verifica na **Figura 1.1**, inicialmente esta proposta englobava apenas 6 capacidades distintas, passando posteriormente por algumas revisões (sendo também visível nesta imagem, as novas capacidades reconhecidas na última atualização de 2022), à medida que a complexidade tumoral foi sendo melhor entendida e graças ao reconhecimento de que as neoplasias humanas eram produto de diversos processos celulares complexos em simultâneo e que, cada nova característica funcional adquirida pelas células neoplásicas era previsível mapear, de alguma forma, em diferentes etapas da patogénese tumoral.<sup>(1,3)</sup>



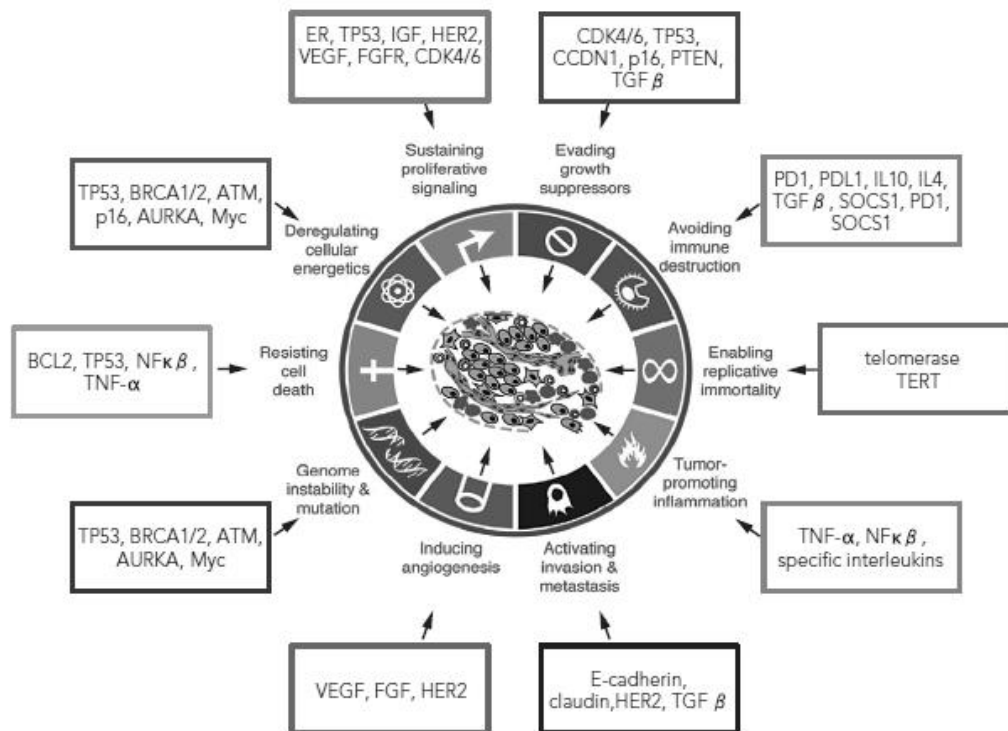
**Figura 1.1** – Capacidades adquiridas pelo tumor: os autores sugerem, em 2000, que a grande maioria dos tumores, se não todos mesmo, durante o seu desenvolvimento adquirem o mesmo conjunto de capacidades funcionais através de vários mecanismos estratégicos, capacidades cruciais para a formação de tumores malignos; **Alteradas a partir de Hanahan, D. et al. (2000)<sup>(2)</sup> e Hanahan, D. (2022)<sup>(3)</sup>**

Estes autores em 2011, acrescentaram outras quatro características ao conceito inicial. Duas destas foram consideradas, na altura, como “características emergentes” (em concreto, a reprogramação do metabolismo celular e a evasão do sistema imune), mas atualmente é claro que estas características, assim como as seis originais, podem ser consideradas como marcas principais do cancro. As outras duas características (instabilidade genómica e promoção de inflamação pelo tumor) foram retratadas como **características habilitantes**.<sup>(4)</sup> Essas são consequências da condição aberrante da neoplasia que fornecem meios pelos quais células cancerígenas e tumores podem adotar as capacidades funcionais, ou seja, refletem nos mecanismos moleculares e celulares pelos quais as características funcionais são adquiridas.<sup>(5)</sup>

Das 6 características iniciais de 2000, é possível averiguar do vasto leque de novas capacidades tumorais propostas, incluindo na edição de 2022, a hipótese de alguns ou todos os novos parâmetros emergentes anunciados (desbloqueio da plasticidade fenotípica, reprogramação epigenética não-mutacional, microbiomas polimórficos e células senescentes) serem apreciadas como genéricas nas múltiplas formas de cancro da mama no ser humano e assim incorporar a conceptualização basal dos *Hallmarks of Cancer*.<sup>(3)</sup>

Tal como qualquer outro tipo de neoplasia, existe a possibilidade de relacionar diferentes etapas do processo tumoral e diferentes características do cancro da mama com os *hallmarks* atualmente reconhecidos, porém é importante relembrar que todos os cancros podem ser definidos

como patologias multifacetadas. Nessa vertente, o “cancro da mama”, em concreto os cancros da mama com diferentes atributos diagnósticos são facilmente distinguíveis nos diversos *hallmarks* predominantes presentes e relevantes nos seus perfis clínicos característicos.<sup>(6)</sup> Na **Figura 1.2**, encontra-se presente um pequeno gráfico que ilustra alguns dos biomarcadores mais relevantes e afetados durante a carcinogénese do cancro da mama e associações desses com o respetivo *hallmark* presente na neoplasia da mama.



**Figura 1.2** – Principais marcadores moleculares alterados durante a carcinogénese e capacidades adquiridas (*hallmarks of cancer*) relacionadas (baseadas na atualização de 2011), no contexto da neoplasia da mama. **Alterada a partir de Joshi H. et al. (2018)<sup>(1)</sup>**

A título de exemplo, relativamente à sustentação das vias de sinalização responsáveis pela proliferação celular, a ativação anormal deste mecanismo, através de múltiplas vias alternativas como as vias de sinalização dos recetores de estrogénio (em inglês, *estrogen receptors* - ER), *human epidermal growth factor receptor-2* (HER2) e da família dos recetores de *endotelial growth factor* (EGF) e de *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), é um dos principais fatores que contribui para a relevância deste *Hallmark* no cancro da mama, podendo a presença destes marcadores alterados ser fulcral para o desenvolvimento desta neoplasia e de novos tratamentos direcionados.<sup>(1,7)</sup>

Por outro lado, nomeadamente para a ativação da invasão e disseminação da metástase, é possível observar que esta característica adquirida por células anteriormente normais se trata de uma consequência de alterações moleculares específicas relacionadas entre si, presentes naquilo que é denominado como a “cascata de invasão e metástase”.<sup>(1)</sup> Regulada por um processo biológico altamente complexo e reversível, conhecido como *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), esta “cascata” permite que células epiteliais normais adquiram competências de mobilidade, invasão e resistência a apoptose, características típicas de células mesenquimais.<sup>(1,6)</sup>

Alguns dos principais marcadores moleculares deste processo, como a família de proteínas *claudin* (como, por exemplo, *claudin-3*, *claudin-7* e *claudin-4*), e-caderina e alguns marcadores de células estaminais (como CD44, CD24, CD10, CD49, CD29, THY, MUC1, *epithelial cell adhesion molecule* - EpCAM - e ALDH1A1) encontram-se tipicamente alteradas em alguns subtipos de cancro da mama, nomeadamente cancros da mama *claudin-low* e cancros da mama metaplásicos (MBC, em inglês, *metaplastic breast cancer*).<sup>(1,6)</sup> Apesar de todos estes possíveis alvos terapêuticos identificados, a prevenção do aparecimento deste *hallmark* no cancro da mama é descrita de forma muito escassa na literatura, uma vez que muitos dos subtipos afetados por este, apesar do seu alto interesse para investigação, são pouco frequentes, comparativamente com os outros tipos de cancro da mama.<sup>(6,7)</sup>

Em nota conclusiva, no exemplo referenciado, *Hallmarks of Cancer*, verificamos a complexidade e evolução do estudo da carcinogénese, com a incorporação de diferentes características (como “desbloqueio da plasticidade fenotípica”, “reprogramação epigenética não mutacional”, “microbiomas polimórficos” e “senescência celular”), responsáveis por diferentes características em todos os cancros, incluindo a neoplasia da mama.<sup>(3)</sup> Por detrás dessas características, existem a instabilidade genómica e desregulação epigenética, que levam a alterações na forma da patologia oncológica com que o Homem se confronta, como é possível observar nas figuras acima.<sup>(8)</sup>

Este modelo do *Hallmarks of Cancer* também nos permite, de forma precisa, identificar os atributos anormais e afetados nos diferentes tipos de cancro da mama. Todavia, falha na atribuição da hierarquia entre as diferentes características a nível clínico e terapêutico.<sup>(7)</sup> Nesse sentido, não só é importante continuar a estudar novas características que poderão aparecer durante a carcinogénese, como também definir e desenvolver, para o caso do cancro da mama, novos estudos e estratégias com objetivo final a prevenção da invasão celular e metastização, concretizando assim

uma aplicação mais bem-sucedida dos *Hallmarks of Cancer*, não só na investigação da biologia, genética e patogénese do cancro da mama, mas também na vertente clínica.<sup>(3,7)</sup>

## **1.2 O Cancro da Mama**

### **1.2.1 Anatomia da mama e estruturas adjacentes**

A fim de compreender e enquadrar o problema exposto por este estudo sobre o cancro da mama, biomarcadores relevantes na clínica e tratamentos neoadjuvantes utilizados (com foco especial na população algarvia), é crucial introduzir esta patologia nas suas diferentes vertentes, incluindo a anatomia dos órgãos afetados nesta neoplasia.

Nesse sentido, a mama é um órgão presente bilateralmente nos dois sexos com localização no topo das costelas superiores e músculos peitorais (especificamente, com extensão desde a segunda à sexta costela, a nível vertical e da margem lateral do esterno medialmente até à linha axilar média, de forma horizontal).<sup>(9,10)</sup> Dividida na prática clínica em 4 quadrantes (quadrante superomedial, superolateral, inferomedial e inferolateral), é constituída por um sistema glandular especializado (vestigial nos homens, durante toda a sua vida) – as glândulas mamárias – responsável pela produção e secreção de leite nas mulheres.<sup>(9–11)</sup>

As mamas, localizadas anteriormente na parede torácica, são compostas por parênquima de tecido glandular com estroma fibroso altamente denso e tecido adiposo (que aumenta de proporção na mama com o envelhecimento, nomeadamente após a menopausa).<sup>(12–14)</sup> Por sua vez, o tecido glandular é formado por 15 a 20 lóbulos, distribuídos radialmente (formando uma massa cónica que converge para o mamilo) e separados por tecido conectivo e adiposo.<sup>(10,13–15)</sup> Cada lóbulo comunica com o seu próprio ducto galactóforo, que se ramifica em ductos menores e interage com subgrupos de lóbulos menores.<sup>(10,12,13,16)</sup> Dentro destes lóbulos menores, os ductos são ainda de menores dimensões e no final de cada um localizam-se as unidades glandulares secretoras de leite, conhecidas como alvéolos (rodeadas por células mioepiteliais que os contraem durante a secreção).<sup>(12,15)</sup> Muitos dos vários tipos de cancro da mama despoletam nos ductos terminais e alvéolos.<sup>(13,14)</sup> É de notar que, em mulheres nulíparas e homens, existe apenas um sistema glandular muito rudimentar, composto por vários ductos galactóforos e lóbulos, todavia com ausência de alvéolos no final de cada subgrupo.<sup>(10,12,16)</sup>

Tanto nos homens como nas mulheres, em localização anterior e no centro de cada mama, está situado o mamilo, estrutura que consiste numa abertura da pele da mama (esfíncter composto por células musculares lisas e tecido conectivo) onde convergem os vários ductos galactóforos, presentes ao longo da mama, em seios lactíferos – ligeiras dilatações que funcionam como reservatórios de leite - na sua base, comunicando com a superfície.<sup>(9,10,12,14-16)</sup> O mamilo é rodeado por uma região pigmentada denominada de aréola, composta por várias fibras musculares lisas (distribuídas de forma radiária e circular) e amplas glândulas sebáceas/mamárias rudimentares abaixo da epiderme – as glândulas areolares – que, com as suas secreções, lubrificam e protegem o mamilo e aréola durante a amamentação.<sup>(9,10,12,15,16)</sup> Caracterizam-se como estruturas muito sensíveis, com tendência a tornar-se eretos, uma vez que são compostos por várias células musculares lisas que contraem como resposta diferentes tipos de estímulos (temperatura, estimulação sexual e toque, nomeadamente no processo de amamentação, comprimindo assim os ductos galactóforos durante o aleitamento.<sup>(10,12)</sup>

Os gânglios linfáticos na mama drenam por três principais vias: axilar, interpeitoral e pela cadeia mamária interna.<sup>(14)</sup>

Os gânglios linfáticos axilares e nódulos linfáticos ao longo da veia axilar são classificados em 3 níveis, de acordo com a sua relação ao músculo peitoral *minor*:

- Nível I (axila inferior): nódulos linfáticos laterais à margem lateral do músculo peitoral menor;
- Nível II (axila medial): corresponde aos gânglios linfáticos entre as margens laterais e mediais do músculo peitoral menor e nódulos linfáticos interpeitorais;
- Nível III (axila apical): todos os nódulos mediais à margem medial do musculo peitoral menor e inferiores à clavícula (metástases presentes nestes nódulos tende a conferir um pior prognóstico)<sup>(10,14)</sup>

Na anatomia mamária, é importante referir o papel do sistema linfático (devido à extrema importância clínica da drenagem linfática da mama), uma vez que é um dos principais agentes associados ao processo de metastização do cancro da mama.<sup>(10)</sup> Existem 4 plexos linfáticos na mama que comunicam entre si, dois deles mais superficiais (plexo cutâneo e subcutâneo) e dois internos (plexo glandular e plexo da fáscia).<sup>(10)</sup>

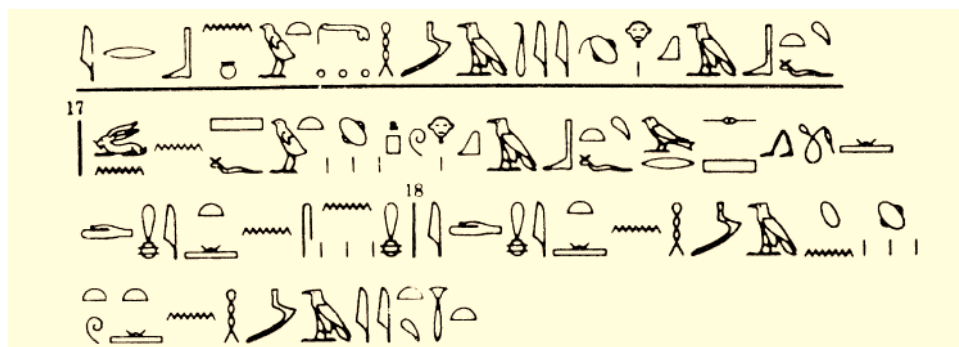
Os vasos linfáticos presentes na mama e comunicam com os plexos estão distribuídos de forma radial e drenam para os nódulos linfáticos mais próximos (de referir também que o fluxo

linfático apresenta direção paralela ao sangue venoso nas veias).<sup>(10)</sup> Como estes vasos comunicam entre si, criando uma extensa rede entre os rede entre eles e nódulos linfáticos dos diferentes quadrantes da mama, durante o processo de metastização do cancro da mama, rapidamente uma doença unilateral começa a apresentar características de doença bilateral.<sup>(10)</sup>

Os principais nódulos linfáticos presentes na mama e que participam na drenagem linfática desta são: os nódulos linfáticos axilares, nódulos deltopeitorais, nódulos paraesternais, nódulos intercostais e nódulos supraclaviculares.<sup>(10)</sup>

## 1.2.2 Definição e enquadramento histórico do problema

Com o intuito de contextualizar o problema do cancro da mama, torna-se necessário de observar a extensão desta neoplasia numa vertente histórica, de modo a compreender a sua relevância clínica e científica. De modo a corroborar esta ideia, é possível observar a existência de inúmeros registos sobre patologia da mama em arquivos bibliográficos médicos encontrados desde a instalação das principais civilizações antigas, nomeadamente a Antiguidade Clássica, com Hipócrates (460-377 a.C) a ser considerado, atualmente, como o primeiro filósofo a mencionar estas lesões.<sup>(17)</sup> Por outro lado, o primeiro registo médico oficial com instruções para o tratamento cirúrgico de diversos tumores, incluindo o cancro da mama (caso nº 45 dessa compilação) é pertencente à era do Antigo Egipto, datado em 1600 a.C (ilustrado na **Figura 1.3**).<sup>(18)</sup>



**Figura 1.3** – Registo do primeiro caso conhecido de cancro da mama, proveniente de 1600 a.C. **Alterada a partir de Bland K. et al. (2018)**<sup>(18)</sup>

Desde então, vários macros históricos têm sido encontrados durante a evolução do conhecimento desta entidade clínica, sendo um dos primeiros relativo ao tratamento cirúrgico do cancro da mama, com Willian Stewart Halsted (1852 – 1902), médico no *Johns Hopkins Hospital*, em Baltimore, onde executou e descreveu a sua técnica de mastectomia radical.<sup>(17,18)</sup> Esta consistia

numa excisão grande de tecido cutâneo (através de uma incisão *teardrop* através do sulco delto-peitoral) e do músculo peitoral maior e na exposição dos componentes axilares para dissecação e avaliação (através da repartição do músculo peitoral menor) e rapidamente tornou-se no tratamento cirúrgico *golden standart* para o cancro da mama.<sup>(18)</sup> Nessa época, era aceite o “paradigma de Virchow/Halsted”, em que o cancro da mama era considerado como uma patologia loco-regional.<sup>(17)</sup> A extensão dessa procura de radicalidade para a cura levou mesmo, em meados do século XX, à opção por Prudente em casos selecionados de tumor da mama localmente avançado a optar por cirurgia radical com a amputação "en bloc" também do membro superior do lado da mama afetada.<sup>(19,20)</sup>

Após a descoberta de raios X por Wilhelm Roentgen, em 1895, começou a ser prontamente estudado o seu potencial terapêutico, colmatando na aplicação de radiação ionizante para o tratamento de diversos cancros.<sup>(17,18)</sup> Apesar de a radioterapia (RT) também já ter sido considerada como uma modalidade terapêutica para o cancro da mama, no início do séc. XX, só foi proposta para situações de cancros da mama operáveis a partir de 1922.<sup>(17,18)</sup> Posteriormente, esta aplicação da RT iria dar origem ao conceito de cirurgia conservadora (CC) com os primeiros artigos e estudos publicados, sob a orientação de Bernard Fisher (em Santa Mónica, Califórnia) e Umberto Veronesi (no Instituto Nacional de Oncologia, Milão), que definiram as diversas *guidelines* e já consideravam o cancro da mama como doença sistémica.<sup>(17)</sup>

A partir do final do séc.XX (nomeadamente em 1994), começou a ser aplicada a técnica de biópsia do gânglio sentinela (BGS) axilar no cancro da mama.<sup>(17,18)</sup> Inicialmente sugerida por Donald Morton e colegas como um método terapêutico alternativo à disseção seletiva de gânglios linfáticos em doentes com melanomas cutâneos, com o surgimento dos primeiros resultados de A.Giuliano e colegas (acerca da injeção de corantes vitais durante a cirurgia) e, em paralelo, resultados de Veronesi, (que relatavam a utilização de albumina marcada com tecnécio-99m para a identificação do gânglio sentinela alvo), passou a revolucionar o próprio estadiamento do cancro da mama e redefiniu as *guidelines* para a avaliação axilar.<sup>(17,18)</sup> Em 2003, no Hospital do Barlavento Algarve esta técnica aplicou-se pela primeira vez.<sup>(21)</sup>

### 1.2.3 Epidemiologia do cancro da mama

O cancro da mama é uma das neoplasias atualmente com maior impacto epidemiológico mundial, sendo esta frequentemente diagnosticada e, atualmente, considerada como a principal causa de morte das mulheres, caracterizando assim um enorme fardo patológico para o sexo feminino.<sup>(17,22)</sup>

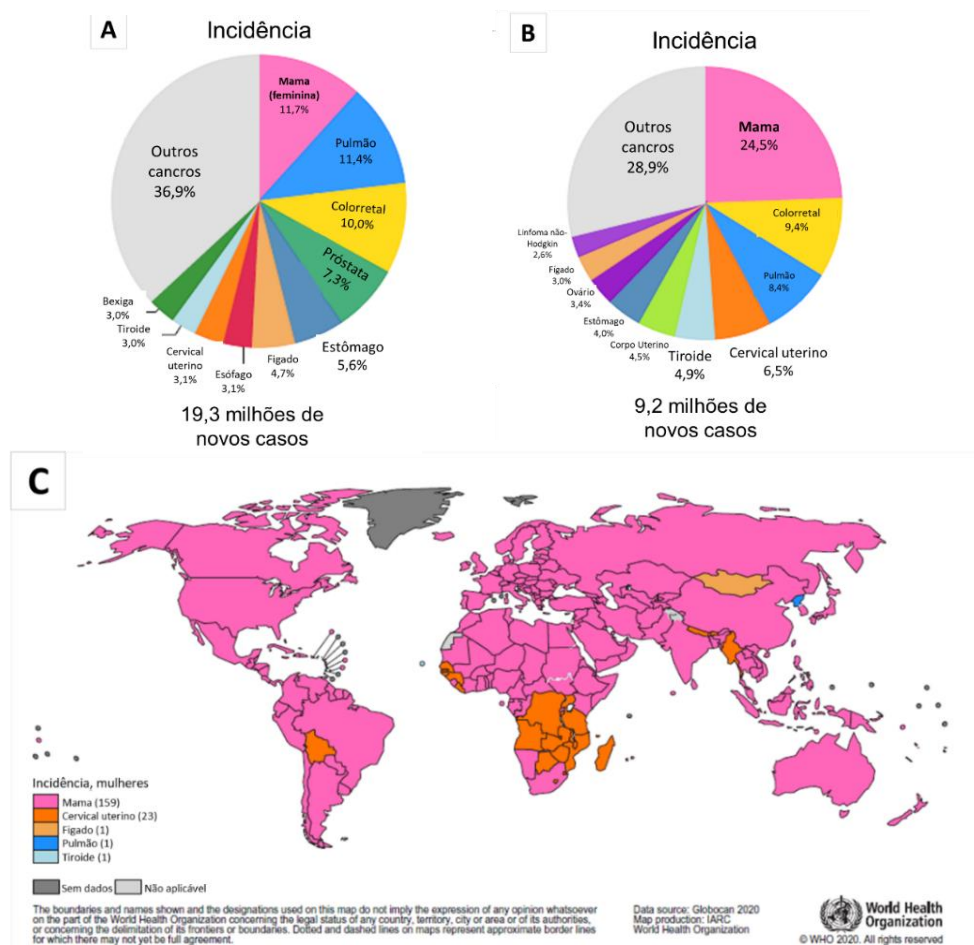
Neste capítulo serão mencionados alguns exemplos dos estudos epidemiológicos mais relevantes realizados na área do cancro (e em concreto, sobre o cancro da mama), a nível mundial, nacional e na região algarvia.

#### 1.2.3.1 Incidência e mortalidade mundial

A nível mundial, uma das principais iniciativas responsáveis pelo estudo e análise dos dados estatísticos sobre diversos cancros, nas vertentes de controlo e investigação oncológica é o *Global Cancer Observatory* (GCO) da *International Agency for Research on Cancer* (IARC).<sup>(23,24)</sup> Esta iniciativa fornece uma base de dados disponível *online*, denominada de GLOBOCAN, com diversos dados estatísticos e estimativas globais sobre a incidência e mortalidade de 36 tipos diferentes de cancro, em 185 países.<sup>(23,24)</sup>

Relativamente ao cancro da mama, segundo dados do GLOBOCAN 2020 sobre o fardo global do cancro e previsões sobre a incidência e mortalidade associadas a neoplasias, foi o tipo de cancro mais frequentemente diagnosticado (nas mulheres e na somatória de todos os dados, para ambos os sexos), ultrapassando assim o cancro do pulmão, com uma incidência prevista de 2.3 milhões de novos casos (11,7% de todos os casos, n=19,3 milhões).<sup>(22,25)</sup>

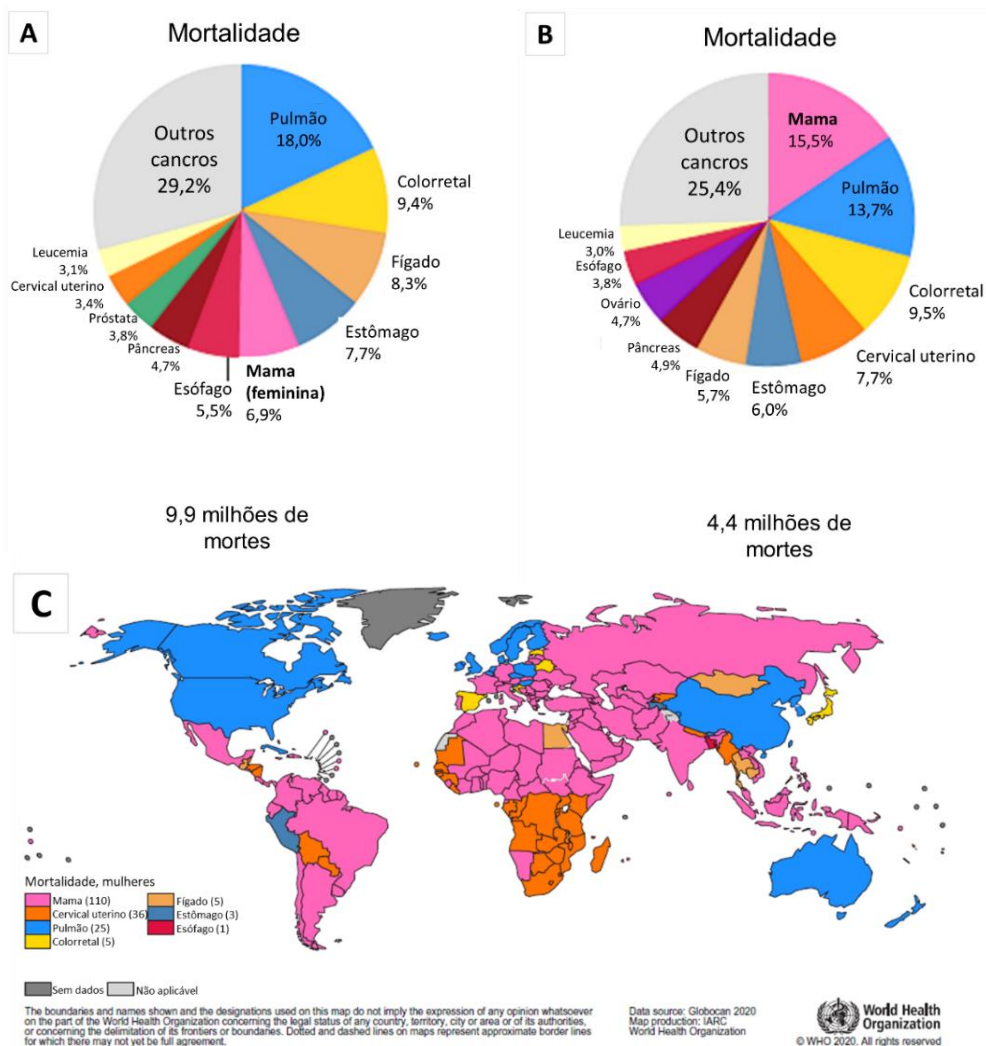
A nível de padrões globais referentes ao cancro e consoante o diagnóstico e incidência tumoral e principal causa de óbito, ao contrário do que verificado no sexo masculino (onde houve uma grande heterogeneidade de resultados), os cancros com maior incidência nas mulheres foram o cancro da mama sendo o diagnóstico líder em 159 dos 185 países incluídos no estudo) e o cancro cervical (em 23 dos 185 países).<sup>(22,25)</sup> Representações esquemáticas da incidência dos diversos cancros, inclusive o cancro da mama, por género e por país estão presentes na **Figura 1.4**.



**Figura 1.4** – Distribuição de novos casos de cancro em 2020, referentes aos 10 tipos de cancro mais frequentes, para ambos os sexos (A) e no sexo feminino (B); Distribuição do padrão global de incidência de cancro observado no sexo feminino, em 2020, por país (C). **Alteradas a partir de Sung et al. (2021)<sup>(25)</sup>**

Em relação à mortalidade associada ao cancro para ambos os sexos, o cancro da mama foi a 5ª principal causa de morte por tumor a nível global, com 685000 mortes associadas (16% dos casos ou 1 em cada 6 mortes por cancro, em mulheres).<sup>(22,25)</sup> No entanto, para o sexo feminino, o cancro da mama foi o principal tipo de neoplasia diagnosticada e a principal causa de morte por cancro.<sup>(25)</sup>

Já nomeadamente nos padrões globais observados para a mortalidade, este já se encontra mais heterogéneo para as mulheres, continuando o cancro da mama e o cancro cervical como a principal causa de óbito por tumor (110 e 36 países, respetivamente), seguidos pelo cancro do pulmão (em 25 países), colorretal e do fígado (em 5 países cada), do estômago (em 3 países) e esófago (só num país).<sup>(25)</sup> Para a mortalidade associada ao cancro em 2020, a sua distribuição por género (ambos e feminino) e por país está representada na **Figura 1.5**.



**Figura 1.5** – Distribuição de novos casos de morte por cancro em 2020, referentes aos 10 tipos de cancro mais frequentes, para ambos os sexos (A) e no sexo feminino (B); Distribuição do padrão global da mortalidade de cancro observado no sexo feminino, em 2020, por país (C). **Alteradas a partir de Sung et al. (2021)<sup>(25)</sup>**

Segundo a estimativa também publicada pelo GLOBOCAN 2020, prevê-se que, em 2040, o número de novos diagnósticos de cancro da mama cresça acima dos 40%, com cerca de 3 milhões de novos casos por ano.<sup>(22)</sup> De forma semelhante, o mesmo também é esperado na mortalidade associada ao cancro da mama, com um aumento previsto de mais de 50%, sendo que a estimativa de número de mortes para 2040 ronda 1 milhão de mortes em 2040 (comparativamente com 685000 mortes em 2020).<sup>(22)</sup>

De referir também que é expectável que a taxa de incidência do cancro da mama continue a aumentar, em faixas etárias mais avançadas, (sendo possível prever que a proporção de doentes

idosos com cancro da mama irá aumentar), uma vez que, ao longo dos anos a proporção do envelhecimento da população mundial está a subir.<sup>(26)</sup>

### 1.2.3.2 Incidência e mortalidade em Portugal

Os dados epidemiológicos mais recentes sobre a incidência e mortalidade associadas ao cancro em Portugal são colhidos e facultados pelo Registo Oncológico Nacional (RON) e pelo Instituto Nacional de Estatística (INE).<sup>(27)</sup> Na plataforma nacional criada pelo RON, é registada informação sobre os diversos tipos de cancro disponível em todas as instituições de saúde públicas e privadas, a nível nacional.<sup>(27)</sup> Esta base de dados é diariamente reavaliada, sendo que todos os dados referentes a casos clínicos que apresentem erros devolvidos às respetivas instituições que os cederam, para futura correção.<sup>(27)</sup>

Segundo dados do RON 2018, o maior número de novos casos detetados de diversas neoplasias, em 2018, observava-se no sexo masculino (27074 novos casos), em comparação com o sexo feminino (onde apresentavam 23077 novos casos).<sup>(28)</sup> Já para o RON 2019, a taxa de incidência de novos cancros foi de 562,1/100000 pessoas-ano, correspondente a 57878 novos casos detetados; destes, 31507 (com uma taxa de incidência associada de 648,3/100000 pessoas-ano) foram diagnosticados em homens e 26371 neoplasias (com uma taxa correspondente de 485,1/100000 pessoas por ano) foram identificadas em mulheres, sendo visível um aumento considerável na incidência de cancros na população portuguesa (comparativamente aos dados descritos no RON anterior).<sup>(29)</sup>

Nomeadamente em relação à distribuição geográfica de novos casos de neoplasia, aferiu-se que estes eram mais frequentes nos centros urbanos e distritos do litoral de Portugal, sendo os distritos do Porto (411,5/100000 pessoas-ano), região autónoma da Madeira (407,1/100000 pessoas-ano), Lisboa (401,7/100000 pessoas-ano) e Braga (393,6/100000 pessoas-ano) os que apresentavam valores superiores de taxa de incidência de cancro superior (conforme apresentado na **Figura 1.6**).<sup>(30)</sup>

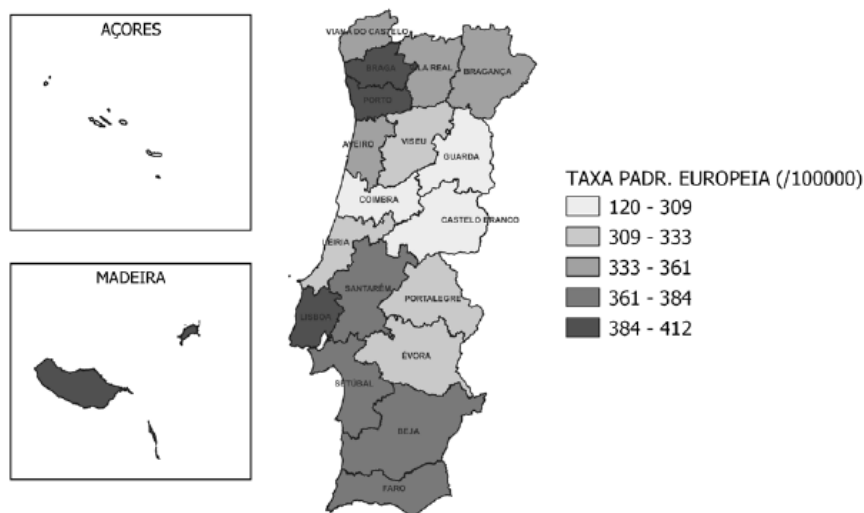
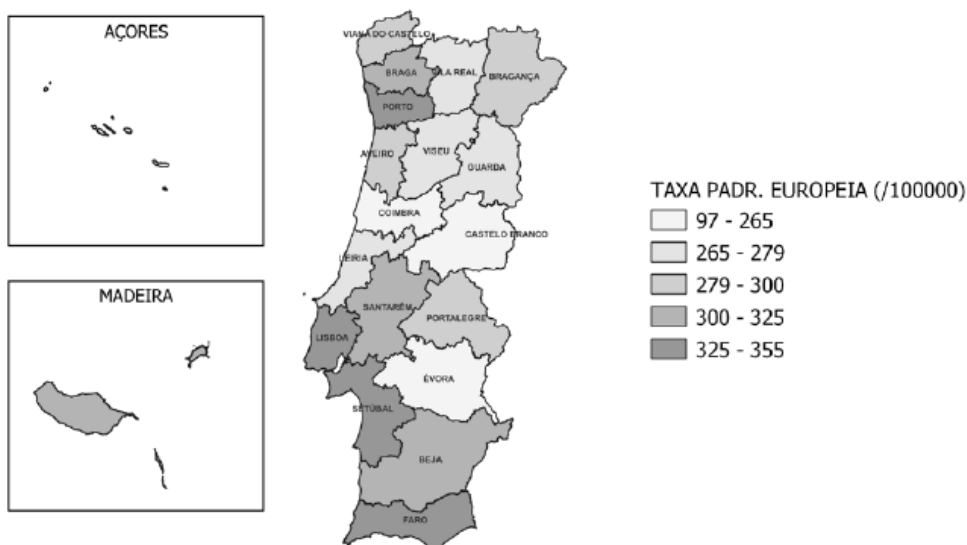


Figura 1.6 – Distribuição geográfica da taxa de incidência (por 100 000 pessoas-ano) padronizada (população padrão europeia) de 2019, em Portugal, para todos os tipos de tumor. Alterada a partir de *Bento M. et al. (2022)*<sup>(30)</sup>

Entretanto, para o género feminino e no que respeita aos dados do RON 2019, as maiores taxas de incidência padronizadas europeias de novas neoplasias foram detetadas maioritariamente no litoral e zonas urbanas do país, com especial enfoque nos distritos de Lisboa (355,1/100000 pessoas-ano), Porto (353,6/100000 pessoas-ano), Setúbal e Faro (como é possível visualizar na **Figura 1.7**).<sup>(30)</sup>



**Figura 1.7** – Distribuição geográfica da taxa de incidência (por 100000 pessoas-ano) padronizada (população padrão europeia) de 2019, em Portugal, para o sexo feminino e todos os tipos de tumor. **Alterada a partir de** *Bento M. et al (2022)*<sup>(30)</sup>

Por grupo etário, segundo dados do RON 2018, verificou-se que cerca de 60% dos novos casos de cancro em geral encontram-se no grupo etário dos 45 aos 74 anos (tanto nos homens como nas mulheres).<sup>(28)</sup>

Em relação ao cancro da mama, esta foi a 1ª neoplasia das cinco mais relevantes na mulher, sendo que a sua taxa de incidência aumentava consideravelmente com a idade até aos 70 anos, estando presente em cerca de 60% dos casos no grupo etário dos 45-69 anos.<sup>(28)</sup> De referir também que, em mulheres mais novas (entre os 25 e 44 anos), os tumores com maior incidência eram o cancro do colo do útero, da mama e glândula tiroideia.<sup>(28)</sup> Para os dados do RON 2019, a maioria dos novos casos de neoplasia (40,4%) encontram-se presentes nas faixas etárias entre os 60 e os 74 anos (para ambos os géneros, existindo uma distribuição do número de casos semelhante entre os dois, porém ligeiramente inferior nas mulheres).<sup>(29)</sup> Em concreto, para o género feminino, o grupo etário acima dos 85 anos é o que apresenta uma maior taxa de incidência de novos casos de cancro (1256,7/100000 pessoas-ano).<sup>(28)</sup>

Em relação à taxa de incidência de cancro, segundo o RON 2018, dos 23077 novos casos detetados em mulheres, 7373 (com taxa de incidência (/10<sup>5</sup>) associada de 139,14) correspondiam a diagnósticos de cancro da mama (já nos homens, esse valor era mais diminuto – 64 novos casos de cancro da mama).<sup>(28)</sup> Por outro lado, como é possível visualizar no RON 2019, o cancro da mama foi o mais frequentemente diagnosticado, com um total de 8482 novos casos (taxa de incidência de 156,0/100000 pessoas-anos), correspondentes a cerca de um terço de todos os novos tumores identificados nas mulheres, seguidos pelos diagnósticos de cancro do cólon (com 2286 novos casos) e cancro da tiroide (com 1618 novos doentes afetados).<sup>(31)</sup> Nesse sentido, é possível concluir que houve um aumento considerável da incidência destas neoplasias desde 2010 e 2018 (em comparação com dados do RON 2018).<sup>(31)</sup>

Apesar deste aumento geral de incidência em todas as neoplasias presente nos dois géneros, o cancro da mama continuou a ser um dos tumores com valores diminutos no sexo masculino, representando cerca de 1% de todos os tumores (com 85 novos casos e uma taxa de incidência de 1,7/100000 pessoas-ano correspondentes).<sup>(31)</sup>

Entretanto, no RON 2018, também foi descrita a mortalidade associada aos diversos tipos de cancro em território nacional, relatando 27174 novas mortes por 100 000 pessoas, no total (em ambos os géneros), sendo que 1744 destas correspondiam a casos onde a principal causa de óbito era o cancro da mama (1720 mortes no sexo feminino e 24 no sexo masculino).<sup>(32)</sup>

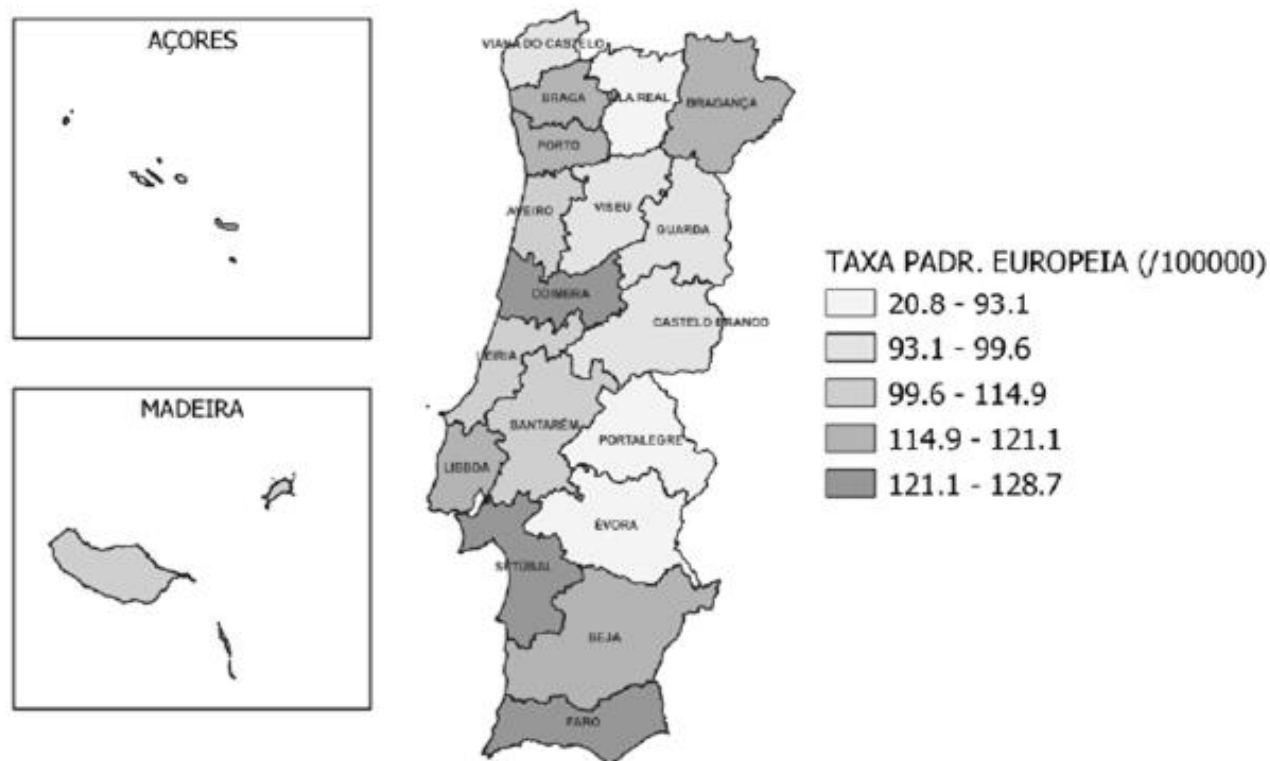
Por fim, também é relevante mencionar que num estudo publicado em 2014, pelo Registo Oncológico Regional Sul<sup>(33)</sup>, com dados de 2821 casos de cancro da mama diagnosticados em 2005, verificou-se que, apesar de a incidência de cancro da mama em Portugal ser inferior à média europeia, esta neoplasia já era a mais frequentemente diagnosticadas em mulheres.<sup>(33)</sup> A incidência de novos casos foi de 67% (905 casos) na região de Lisboa e Vale do Tejo, 14% (186 casos) no Alentejo, 12% (166 casos) no Algarve e 7% (97 casos) na Região Autónoma da Madeira.<sup>(33)</sup> A idade média de diagnóstico para este estudo foi de 61 anos (com um desvio padrão de 14 anos e extremos mínimo de 22 e máximo de 97 anos) e cerca de metade da amostragem tinha sido diagnosticada na faixa etária dos 40-65 anos.<sup>(33)</sup> Já para a sobrevivência geral aos 5 anos identificada foi de 80%, com associação positiva aos diversos fatores prognósticos (estádio, status de recetores hormonais e HER2).<sup>(33)</sup>

### 1.2.3.3 Incidência e mortalidade na região do Algarve

Segundo dados do RON 2018, a taxa bruta de incidência de cancro da mama por 100 000 pessoas no Algarve era de 553,14 (/10<sup>5</sup>), com um total de 346 novos casos diagnosticados em 2018 (4 no sexo masculino e 342 no sexo feminino)<sup>(34)</sup>. Esta patologia também era mais comum com o avançar da idade, onde as taxas de incidência eram superiores para os grupos etários dos 60-64, 65-69 e 70-74 anos.<sup>(34)</sup>

No que concerne aos dados recentemente publicados do RON 2019, o cancro da mama foi, no sexo feminino, o tipo de neoplasia mais frequentemente diagnosticado, apresentando uma incidência relevante no litoral do país, nomeadamente nos distritos de Coimbra, Setúbal e Faro (conforme é possível observar na **Figura 1.8**).<sup>(30)</sup>

Concretamente para a região algarvia, a taxa padronizada europeia de incidência do cancro da mama, no género feminino, foi de 126,2/100 000 pessoas-ano, associada a 398 novos casos em 2019 e, no género masculino, de 1,7/100 000 pessoas-ano (equivalente a 5 novos casos, no ano de 2019, em homens).<sup>(30,35)</sup>



**Figura 1.8** – Distribuição geográfica da taxa de incidência (por 100000 pessoas-ano) padronizada (população padrão europeia) de 2019, em Portugal, para o sexo feminino e o cancro da mama. Alterada a partir de *Bento M. et al. (2022)*<sup>(30)</sup>

Relativamente às taxas de incidências entre os diferentes tipos histológicos e subtipos intrínsecos de cancro da mama, existem escassos dados relevantes a nível nacional e regional. Contudo, para os subtipos moleculares, segundo *André, M. et. al (2014)*, verificou-se uma maior taxa de incidência significativa de tumores HER2+ na região do Algarve, comparativamente às outras regiões nacionais.<sup>(33)</sup>

#### 1.2.4 Etiologia e fatores de risco

Tal como mencionado no capítulo anterior, o carcinoma da mama é o tumor maligno mais frequente no sexo feminino, a nível mundial, sendo altamente prevalente e caracterizado pela sua heterogeneidade clínica e causalidade complexa, com uma génese multifatorial associada.<sup>(36,37)</sup>

À semelhança do que se verifica noutros órgãos, a passagem de tecido saudável a lesão tumoral deve-se, em parte, a danos que ocorrem a nível celular.<sup>(37)</sup> Tal fenómeno, descrito e justificado em parte pelos *Hallmarks of Cancer* (acima mencionados), pode ser explicado através do “modelo genético” do despoletar e desenvolvimento do carcinoma da mama, que se baseia na

previsão de alterações e acumulação de danos nos genes tipicamente expressos no tecido mamário saudável (através de mecanismos como, por exemplo, mutações germinativas/hereditárias no *deoxyribonucleic acid* (DNA) de genes com alta penetrância e alterações na proliferação celular).<sup>(36,37)</sup> Apesar da existência destas mutações germinativas associadas a um alto risco de despoletar carcinoma da mama, na maioria das situações, não existe um perfil de risco claramente identificável, sendo também que apenas cerca de 5 a 10% de todos os carcinomas da mama diagnosticados têm mutações hereditárias como etiologia principal.<sup>(36)</sup>

Diversos estudos têm identificado outras causas etiológicas associadas a esta neoplasia, como é o exemplo de fatores de risco reprodutivos e de estilo de vida (sendo que a percentagem de neoplasias da mama atribuíveis provavelmente a estes fatores de risco modificáveis ronda cerca dos 20%).<sup>(37,38)</sup> É notável que exista também um potencial de redução de carga tumoral associado ao cancro da mama, apenas com a adoção de estilos de vida mais saudáveis.<sup>(38)</sup> Para além disso, várias evidências científicas apontam para o facto de que determinadas patologias pré-existentes na mama e exposição a determinados químicos e/ou radiação puderem contribuir para o aumento observado da incidência do carcinoma da mama das últimas décadas.<sup>(37)</sup>

Neste sentido, é importante estudar e classificar os diversos fatores etiológicos relacionados com risco de despoletar do cancro da mama em causas biológicas (por exemplo, idade, género, história pessoal e familiar de cancro da mama, fatores reprodutivos e endócrinos, patologias mamárias benignas), comportamentais (tal como terapêutica hormonal de substituição, obesidade (nomeadamente, pós-menopáusia), ingestão de álcool, sedentarismo), físicas (como exposição a radiação) e sociais.<sup>(36)</sup> Um breve resumo de alguns dos principais fatores etiológicos que influenciam o despoletar e desenvolvimento do carcinoma da mama, assim como o seu efeito no risco associado está presente na **Tabela 1.1.**<sup>(37)</sup>

**Tabela 1.1** – Alguns fatores etiológicos que influenciam o risco de desenvolver cancro da mama. Alterado a partir de Khan, F. et al. (2022)<sup>(37)</sup>

<b>Tipos de Fatores de Risco</b>	<b>Fator etiológico</b>	<b>Efeito no risco</b>
<b>Gerais</b>	Aumento de idade	↑
	Género feminino	↑
	Área de residência	↑↓
	Exposição a radiação ionizante	↑
<b>Genéticos</b>	Mutações genéticas (como nos genes <i>BRCA 1</i> e <i>2</i> <sup>1</sup> )	↑
	História familiar de cancro da mama	↑
<b>Hormonais</b>	Menarca precoce	↑
	Menopausa tardia	↑
	Nuliparidade/Gravidez de 1º termo tardia	↑
	Amamentação	↓
	Ciclos irregulares/anovulatórios	↓
	Aumento da paridade	↓
	Terapêutica hormonal de substituição	↑
	Ooforectomia bilateral precoce	↓
	Uso de anticontraçtivos (passado ou atual)	↑
<b>Condições e patologias mamárias</b>	Aumento da densidade mamária	↑
	Presença de patologia benigna proliferativa	↑
<b>Relacionados com o estilo de vida</b>	Atividade física e obesidade pré-menopausica	↓
	Obesidade pós-menopáusica	↑
	Consumo de álcool e tabagismo	↑
	Exposição a compostos químicos (desreguladores endócrinos)	↑

**Legenda:** <sup>1</sup>*Breast Cancer gene (1 e 2)*

#### 1.2.4.1 Causas Biológicas

O avançar da idade está associado a um maior risco para desenvolver cancro da mama.<sup>(36,37)</sup> Relativamente ao risco associado ao cancro da mama, 1 em 68 mulheres, com idades entre os 40 e 50 anos, têm risco de desenvolver a patologia; entre os 50 e 60 anos, o risco aumenta para 1 em 42 mulheres para despoletar a doença; entre os 60 a 70, o risco passa para 1 em 28 mulheres e em idades iguais ou superiores a 70 anos, 1 em 26 mulheres apresentam risco elevado de desenvolver cancro da mama.<sup>(37)</sup> Também é notável mencionar que cerca de 80% das mulheres diagnosticadas com cancro da mama, em cada ano, rondam os 45 anos ou mais (à data de diagnóstico) e 43% têm idade igual ou superior a 65 anos (à idade do diagnóstico).<sup>(37)</sup> Tal fenómeno é possível de observar, já que, de acordo com um estudo realizado entre 2010 e 2014 pelo *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) nos Estados Unidos da América, a mediana de idade ao diagnóstico do carcinoma da mama rondou os 62 anos.<sup>(36)</sup>

Em relação ao género, o cancro da mama é significativamente mais comum nas mulheres (cerca de 100 vezes, quando comparativamente com o sexo masculino).<sup>(36,37)</sup> No sexo masculino, esta neoplasia tem maior probabilidade de ser diagnosticada, pela sua raridade, num estágio mais avançado.<sup>(36)</sup>

Uma menarca precoce e/ou uma menopausa tardia estão associadas a um risco elevado para o despoletar do carcinoma da mama.<sup>(36,37)</sup> No caso da menarca precoce, vários estudos têm mostrado que está associada a um risco maior, de cerca de 23%, para o desenvolvimento de cancro da mama, comparativamente ao risco em mulheres com menarca tardia.<sup>(39)</sup> Este fenómeno pode ser explicado pelo facto de uma menarca precoce estar comumente associada a uma maior obesidade abdominal, que por sua vez, se traduz em maiores níveis em circulação de insulina, testosterona e IGF-1, exemplos de alguns dos fatores de crescimento relacionados com a proliferação do tecido mamário, podendo assim promover a carcinogénese nas glândulas mamárias.<sup>(39)</sup> Já a variação temporal e geográfica na incidência de cancro da mama pode talvez ser explicada pelas variações na idade da menarca e menopausa, uma vez que nos países desenvolvidos existe, por exemplo, um número de casos de menarca precoce do que o que é observado nos países em desenvolvimento.<sup>(37)</sup>

Em relação à menopausa tardia, o maior risco de aparecimento da doença é explicado pela exposição prolongada a altas concentrações de estrogénio (comparativamente em mulheres com menopausa precoce).<sup>(37)</sup>

Segundo uma meta análise de 117 estudos, publicada pelo *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* em 2012 e com dados de 118964 mulheres com carcinoma da mama, o risco aumentava 5% (com um intervalo de confiança (IC) de 95%, 4,4 – 5,7%) para cada ano em que a menarca era mais precoce e 2,9% (com um IC de 95%, 2,5-3,2%) para cada ano em que a menopausa era mais tardia.<sup>(36,40)</sup> Neste estudo, também foi demonstrado que o risco de carcinoma da mama era de 43% (com um IC de 95%, 33-52%) para doentes pré-menopausa (entre os 45 e 54), sendo superior comparativamente com mulheres na mesma faixa etária, mas pós-menopausicas.<sup>(36,40)</sup>

Em relação à presença de patologias benignas mamárias proliferativas, existe um risco de desenvolvimento elevado associado (como o caso da hiperplasia atípica mamária, em que o risco associado aumenta em 4 a 5 vezes, comparativamente ao risco de mulheres sem alterações proliferativas na mama).<sup>(36,37)</sup> Já lesões na mama não proliferativas como quistos palpáveis, fibroadenomas complexos, papilomas ductais, adenose esclerosante e hiperplasia epitelial

raramente são associadas com o risco de despoletar doença maligna, podendo apenas um ligeiro aumento de risco associado (cerca de 1,5 a 3 vezes mais do que em mulheres sem estas condições).<sup>(36,37)</sup>

O carcinoma lobular *in situ* (ou *lobular carcinoma in situ*, LCIS), previamente classificado como um tipo de carcinoma pré-invasivo e atualmente definido como uma patologia benigna proliferativa, é tido como um fator de risco importante e está constantemente associado a um risco aumentado de desenvolver carcinoma invasivo da mama e à predisposição para o aparecimento de cancro da mama bilateral.<sup>(37,41)</sup>

Uma maior densidade mamária também tem sido associada com o aumento de risco para o cancro da mama e é considerada como um dos seus fatores de risco mais prevalentes (sendo a sua expressão independente de outros fatores).<sup>(36,37)</sup> Como este aumento deve-se ao incremento dos componentes epiteliais e estromais em relação às frações adiposas na mama, pode ser influenciada por outras características, tal como idade, fatores endócrinos, história reprodutiva e predisposição genética.<sup>(37)</sup> Esta associação entre densidade mamária foi confirmada numa meta-análise (publicada em 2006 e com dados de 42 estudos) que identificou que o risco relativo associado à densidade mamária era de 2,92 para mamas com 50-74% de densidade e 4,64 para seios com valores iguais ou superiores a 75% de densidade.<sup>(36,37,42)</sup>

Na eventualidade de um paciente ter sido ou ser diagnosticado com carcinoma ductal *in situ* ou cancro da mama invasivo, o seu risco para despoletar a patologia na mama contralateral aumenta consideravelmente.<sup>(36)</sup> Segundo estudo publicado em 2011 (com dados obtidos de 343004 casos de cancro da mama entre 1975 e 2006, através da 9ª edição do SEER (SEER9) de 2008), foi referida uma incidência de 4% de cancro da mama colateral, durante um intervalo de follow-up medio de 7,5 anos (desde o diagnóstico tumor primário até à recorrência de cancro da mama invasivo contralateral).<sup>(36,43)</sup>

O risco de despoletar do cancro da mama também está associado com o número de familiares de primeiro grau afetados por esta neoplasia e a sua idade de diagnóstico.<sup>(36)</sup> Segundo meta análise publicada em 2001 e que avaliou dados de história familiar de cancro da mama (presença da patologia em familiar de 1º grau – mães, irmãs e filhas) em 58209 pacientes e 101986 controlos saudáveis, a taxa de risco de despoletar a doença duplicou na presença de história de um familiar de 1º grau afetado (1,80, com um IC de 99%, 1,69-1,91) e triplicou perante 2 familiares de primeiro grau com a patologia (2,93, com um IC de 99%, 2,36-3,64).<sup>(36,44)</sup> Se o diagnóstico do

indivíduo afetado fosse antes dos 30 anos, o risco relativo triplicava para a pessoa seguida.<sup>(36,44)</sup> Todavia, se o diagnóstico de cancro da mama do familiar fosse depois dos 60 anos, o risco do desenvolvimento da neoplasia apenas aumentava 1,5 vezes para o paciente participante nesta análise.<sup>(36,44)</sup>

Cerca de 5 a 10% de todos os diagnósticos de carcinoma da mama são considerados como hereditários e estão associados a mutações de genes de alta penetrância.<sup>(36,37)</sup> Os principais genes afetados e cujas suas mutações conferem um risco elevado para o despoletar desta patologia são os genes *breast cancer 1 (BRCA1)* e *breast cancer 2 (BRCA2)* (alto risco para síndrome hereditário de cancro de mama e/ou do ovário), *Tp53* (associado ao síndrome Li-Fraumeni), *phosphatase and tensin homolog (PTEN)*; ligado ao síndrome de Cowden), *checkpoint kinase 2 (CHEK2)*, *cadherin-11 (CDH11)*; cuja mutação está associada ao cancro gástrico difuso hereditário), *serine/threonine kinase (STK11)*; relacionado com o síndrome de Peutz-Jeghers) *ATM* (associado à ataxia-telangiectasia), *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EpCAM* e *partner and localizer of BRCA2 (PALB2)*.<sup>(36-38)</sup>

Relativamente aos genes supressores de tumores de alta penetrância, tal como *BRCA 1 e 2*, as suas principais variantes patogénicas apresentam um padrão de transmissão autossómico dominante, encontram-se em maior prevalência na população de judeus Ashkenazi e estão associadas a um maior risco de diagnóstico em faixas etárias mais jovens e aparecimento de casos de síndrome hereditário de cancro da mama e ovário, carcinoma da mama bilateral e até mesmo tumores da mama triplos negativos.<sup>(36,38)</sup> Existem também mutações fundadoras nestes genes em várias populações, uma delas em Portugal para o gene *BRCA2 (BRCA2 c.156\_157inAlu)*, que deve ser também pesquisada nos diversos casos onde haja suspeita de síndrome hereditário de cancro da mama e/ou ovário.<sup>(36)</sup>

Para as mutações que ocorrem, por exemplo, no gene *PTEN*, existe um risco de desenvolvimento de cancro da mama maior em mulheres pré-menopausicas.<sup>(36)</sup> Estas variantes também estão associadas a um risco elevado para o despoletar do cancro da tireoide e endométrio.<sup>(36)</sup>

A identificação de doentes portadores destas alterações genéticas associadas ao cancro da mama é relevante, já que pode ajudar na decisão clínica e planeamento de tratamentos (cirúrgicos e/ou farmacológicas), permitir acionar protocolos de vigilância e prevenção oncológica (sendo, para esse efeito, necessário notificar e identificar familiares em risco direto dos indivíduos afetados).<sup>(36)</sup>

Fatores reprodutivos são um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de cancro da mama, tal como os altos níveis circulantes de estrogénio e androgénios endógenos e baixos níveis de globulinas ligantes a hormonas sexuais.<sup>(36,37)</sup> As mulheres estão sujeitas a uma maior exposição de estrogénio, um dos principais agentes endócrinos suscetíveis para o cancro da mama, devido ao número de ciclos ovulatórios entre a menarca e a primeira gravidez.<sup>(37)</sup> Quanto maior a duração desta exposição, maior a suscetibilidade para acumular erros e dados genéticos nas células em proliferação no tecido mamário.<sup>(37)</sup> Este risco relativo associado às hormonas sexuais já não é tão visível em mulheres pós-menopausicas, as quais estão constantemente expostas à mesma concentração de estrogénio (significativamente mais baixa do que em mulheres pré-menopausicas, onde existam oscilação das concentrações de estrogénio e progesterona).<sup>(37)</sup> Já o papel da progesterona no cancro da mama como fator etiológico não é tão claro, tendo em conta que alguns estudos com modelos de murganho apontam para um papel modulador desta hormona na biologia do cancro da mama.<sup>(37)</sup>

A obesidade é um dos principais fatores de risco mais reconhecidos e relacionados com um mau prognóstico em mulheres com cancro da mama em estádios iniciais.<sup>(45)</sup> Uma associação entre um maior índice de massa corporal (IMC) e o aumento do risco de cancro da mama poderá estar relacionado com níveis maiores de estrogénio, provenientes da conversão periférica de percussores de estrogénios no tecido adiposo.<sup>(36)</sup> Essa relação não parece tao evidente nos casos pré-menopausicos, existindo dados que corroboram a hipótese que a obesidade pré-menopausica reduz o risco de cancro da mama.<sup>(36,37)</sup>

A obesidade pré-menopausa, apesar de estar relacionada como a diminuição da taxa de globulina ligante a hormonas sexuais e aumentar o risco de exposição a estrogénio, também intensifica a ocorrência de ciclos anovulatórios e diminui, assim a exposição do tecido mamário à progesterona.<sup>(37)</sup> Todavia, o mesmo não é verídico após a menopausa, já que com a obesidade aumenta o número de adipócitos, que funcionam como a principal fonte de aromatase (integrante na produção de estrogénio) é um potencial risco para desenvolver cancro da mama.<sup>(37)</sup>

Numa meta-análise, conduzida pela *World Cancer Research Fund* e que reuniu 82 estudos, foi possível avaliar a possível associação entre IMC e mortalidade em mulheres com estadio I-III de cancro da mama.<sup>(45)</sup> Verificou-se que, nos casos com obesidade relatada, aumentava a mortalidade relacionada com o cancro da mama em 35% e a mortalidade geral em cerca de 41%, (à data do diagnóstico), comparativamente com os casos que apresentavam um peso normal.<sup>(45)</sup>

A associação entre obesidade e pior prognóstico também foi verificada tanto em mulheres pré e pós-menopausicas.<sup>(45)</sup> De referir que, em outros estudos publicados, a obesidade estava associada a um maior risco de possível recorrência e mortalidade em tumores hormonais positivos e negativos.<sup>(45)</sup>

Segundo o estudo de follow-up do inquérito epidemiológico do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), publicado em 1999 e que analisou a relação entre a exposição à vitamina D e o risco de cancro da mama, pareceu existir uma diminuição do risco do despoletar da patologia em mulheres que viviam em regiões com maior radiação solar (não sendo o mesmo visível em pessoas que viviam em regiões com menor radiação).<sup>(36,46)</sup> Assim, este facto suporta a hipótese que a exposição à luz solar e até mesmo o consumo dietético de vitamina D possam reduzir o risco de neoplasia da mama.<sup>(36)</sup>

Vários estudos apelam a uma possível relação entre a resistência à insulina e risco de desenvolvimento ao cancro da mama.<sup>(36)</sup> A título de exemplo, uma meta-análise que reuniu resultados de 17 estudos prospetivos sugeriu que o IGF-1 estava associado ao risco do despoletar cancro da mama, tanto em mulheres pré como pós-menopausicas.<sup>(36)</sup> De referir também que os níveis elevados de insulina endógena podem conferir um aumento de risco de cancro da mama em mulheres pós-menopausicas não diabéticas que não realizar terapêutica de substituição hormonal.<sup>(36)</sup>

O microbioma mamário parece contribuir positivamente para a manutenção de tecido saudável, aparentando até modular o risco do despoletar da patologia (já que estimula, por exemplo, células imunitárias presentes no parênquima mamário).<sup>(36)</sup> Já a microbiota intestinal parece também influenciar a carcinogénese do cancro da mama, através da imunidade anti-tumoral, vigilância imunológica e modulação dos níveis sistémicos de estrogénio, sendo que qualquer distúrbio na composição de bactérias intestinais (e genes que estas expressam) pode aumentar os níveis circulantes de metabolitos gerados pelos mecanismos metabólicos de bactérias entéricas (que utilizam o estrogénio), estando assim associado a um maior risco relativo para o cancro da mama.<sup>(36)</sup> É importante aludir que a possibilidade de uma associação entre presença viral no microbioma mamário e o desenvolvimento do cancro da mama tem gerado muita discórdia na comunidade científica, apesar de já ter sido proposta por alguns estudos.<sup>(36)</sup>

Por fim, mencionar que, de acordo com alguns estudos de caso-controlo, stress laboral, depressão ou eventos marcantes e indutores de stress no passado de um individuo (como traumas

e doenças pessoais, morte de familiares próximos, entre outros) podem conferir um aumento de risco de desenvolvimento de cancro da mama.<sup>(36)</sup>

#### 1.2.4.2 Causas comportamentais

A paridade e idade da 1ª gestão a termo também são fatores de risco importantes a considerar no cancro da mama.<sup>(37)</sup> Com o adiamento da 1ª gravidez para idades mais tardias ou até mesmo a nuliparidade presente, associa-se um aumento da incidência no carcinoma da mama, já que a gravidez está relacionada com alterações permanentes no epitélio glandular mamário e nas características biológicas das células nessa região.<sup>(36,37)</sup>

Após a diferenciação glandular associada à gravidez, é possível verificar que as células epiteliais presentes no parênquima mamário apresentam ciclos celulares maiores, permanecendo mais tempo em fase G1 (o que permite a reparação do DNA).<sup>(37)</sup> Assim sendo, quanto mais tardia for a idade da 1ª gravidez, mais suscetível se encontra a pessoa para o acumular de defeitos na reparação do DNA (até mesmo durante a gravidez, onde a proliferação celular dos tecidos mamários se pode tornar irregular).<sup>(37)</sup> Verificou-se também uma redução do risco relativo de cancro da mama por cada gravidez adicional (de cerca de 7%, que confere uma proteção a longo prazo contra esta neoplasia, após o parto).<sup>(36,37)</sup> É imperativo mencionar que abortos, tanto espontâneos como induzidos, não conferem qualquer efeito protetor para o cancro da mama, estando até mesmo ligados a um maior risco para a mesma.<sup>(37)</sup>

Apesar do debate e discrepância existentes entre os diversos resultados publicados sobre a amamentação e risco de desenvolvimento de carcinoma da mama (em parte, devido às diferentes práticas recomendadas de aleitamento a nível global), a maioria da informação disponível sugere que a amamentação reduz o risco de cancro da mama.<sup>(36,37)</sup> Segundo meta-análise publicada em 2015, que reuniu diversos estudos deste 2008 a 2014, foi encontrado um efeito protetor associado a períodos longos de lactação, comparativamente com os restantes casos (mulheres que nunca amamentaram ou tiveram períodos curtos de aleitamento), já que o risco relativo para o desenvolvimento do cancro da mama era inversamente proporcional aos períodos de amamentação.<sup>(47)</sup>

A utilização de contraceptivos orais com estrogénio e progesteronas sintéticas inibe a secreção de gonadotropina, que por sua vez, irá reduzir a produção ovárica de esteróides (sendo depois compensada pelo mesmo *intake* de contraceptivos, graças às hormonas sintéticas presentes

na composição).<sup>(36,37)</sup> Alguns estudos apontaram para o poder estimulador que estes agentes endócrinos possuem sobre a proliferação celular no tecido mamário (tal como as hormonas endógenas), associando assim a um possível aumento do risco para o cancro da mama.<sup>(36,37)</sup>

O mesmo conceito aplica-se para a terapêutica hormonal de substituição, apesar de o seu papel como agente causal e no risco da patologia ainda não estar claramente esclarecido.<sup>(36,37)</sup>

As terapêuticas hormonais de substituição combinadas com estrogénio e progesterona aparentam, no entanto, ter um papel carcinogénico e um maior risco associado, quanto maiores os seus períodos de utilização.<sup>(36,37)</sup>

Apesar de não existir muita informação nesta área, parece existir uma possível associação entre atividade física e sedentarismo com o risco, prognóstico e *outcomes* do cancro da mama.<sup>(36,45)</sup> A atividade física aparenta ter um efeito protetor contra o risco para o desenvolvimento de cancro da mama nas mulheres, já que potencia a diminuição dos níveis de estrogénio e progesterona presentes no organismo.<sup>(36,37)</sup>

É possível também averiguar diversas associações entre diferentes tipos de consumo e o risco de despoletar de cancro da mama. Relativamente ao consumo de álcool, este parece conferir aumento de risco de cancro da mama (sendo este efeito dependente da dose).<sup>(36,37)</sup> De acordo com o artigo do *Women's Health Study*, publicado em 2007, o consumo moderado e diário de álcool foi associado a um aumento significativo do risco relativo para cancros da mama positivos para os recetores hormonais (aumento de risco relativo de 1,11 a cada incremento de 10gr de álcool ingerido).<sup>(36,48)</sup> Quanto ao consumo dietético, dietas alimentares deficientes em fitoestrogénios e ricas em gordura e carnes vermelhas parecem estabelecer uma relação com um aumento do risco relativo para o cancro da mama (ao invés de dietas ricas em fibra, que parecem conferir um efeito protetor <sup>(36,37)</sup>). Por fim, o tabagismo, passivo ou ativo, aparenta estar associado a um maior risco relativo de cancro da mama substância que parece estar associada a um maior, ao expor o indivíduo a diversos compostos nocivos e cancerígenos (todavia, parece existir alguma discrepância nos estudos publicados, relativamente ao papel do tabagismo passivo nesta patologia).<sup>(36,37)</sup>

#### **1.2.4.3 Causas sociais**

A localização geográfica parece ter um papel importante no risco de desenvolvimento de cancro da mama e na sua incidência, porém tal associação parece ser complexa.<sup>(36,37)</sup> A incidência desta neoplasia parece ser superior em países desenvolvidos, tais como a Austrália, Nova Zelândia,

América do Norte e continente europeu (países europeus a oeste e norte), sendo inferior nos continentes asiático (ásia central e sul) e africano (subsaariano).<sup>(26,36)</sup> Todavia tal fenómeno poderá estar associado a uma prevalência de longa data de outros fatores de risco, como diferenças de hábitos culturais e de estilo de vida, predisposição genética, mesmo esperança média de vida, idade precoce na menarca e tardia, idade avançada na gravidez a 1º termo, entre outros.<sup>(26,36,37)</sup>

Em relação à posição socioeconómica parece existir uma relação entre posições mais elevadas e o aumento do risco de cancro da mama (talvez devido a outros fatores etiológicos, como o padrão reprodutivo, utilização de terapêutica hormonal de substituição e consumo de álcool).<sup>(36)</sup> Nomeadamente à profissão, uma revisão literária abordou que, mulheres que trabalhavam como hospedeiras de bordo, operárias, profissionais de saúde ou em áreas de vendas, retalho e científicas tinham uma maior probabilidade de desenvolver cancro da mama.<sup>(36)</sup> Para além disso, profissões expostas a radiação ionizante, compostos químicos e maior stress laboral e constituídas maioritariamente por turnos noturnos podem estar relacionadas com um provável aumento do risco associado para esta neoplasia.<sup>(36,37)</sup>

Concretamente sobre os empregos com turnos noturnos, vários estudos apontam que, mulheres que realizam turnos noturnos prolongados e após a meia-noite (e que alternam esses períodos com momentos durante o dia, em que estão acordadas), encontram-se expostas a um maior período de luz, o que pode contribuir para o aumento da produção ou secreção de estradiol (um agente endócrino sensível à luz) e outras hormonas femininas, comparativamente com mulheres que apenas trabalham turnos diurnos.<sup>(37,49)</sup> Todavia, pode existir diferenças nesta resposta a nível étnico e de melatonina, metabólico, de idade e IMC, entre outros.<sup>(37,49)</sup>

Por último, a etnia caucasiana parece ser a mais suscetível para um maior risco relativo de desenvolver cancro da mama e para uma maior incidência desta patologia (quando comparada com outras etnias), todavia é importante ajustar estes resultados para outros fatores etiológicos conhecidos.<sup>(36,37)</sup> Tal ajuste foi realizado num artigo publicado pelo *Women's Health Initiative*, ao qual posteriormente se averiguou que a incidência de cancro da mama pareceu diminuir em todos os grupos étnicos nos Estados Unidos da América, exceto nas mulheres afro-americanas, que apresentavam características mais severas desta patologia.<sup>(36,50)</sup>

Num estudo recente de 2020, com acesso de dados do SEER9, entre 1990 e 2014, verificou-se que a incidência de cancro da mama estava a aumentar nas populações asiáticas-americanas

(nomeadamente em mulheres com dupla nacionalidade americana e filipina, chinesa, coreana e vietnamita), principalmente para tumores positivos para ER.<sup>(51)</sup>

#### **1.2.4.4 Causas físicas**

A exposição a radiação ionizantes e a compostos químicos têm sido apontadas como potenciais fatores etiológicos de carcinoma da mama, com um aumento do risco de despoletar desta patologia.<sup>(36,37)</sup> Relativamente à radiação ionizante, verifica-se um efeito tardio da sua exposição, podendo acontecer passado anos da primeira exposição, nomeadamente quando esta ocorre em faixas etárias mais jovens (tal como demonstrado num estudo com crianças com Linfoma de Hodgkin, expostas a RT torácica, sendo as idades aparentemente mais suscetíveis entre os 10 e 14 anos).<sup>(36,37)</sup> Também foi identificado o aumento da incidência de cancro da mama em pessoas expostas a acidentes nucleares e mulheres com predisposição genética para esta neoplasia são particularmente sensíveis e suscetíveis a fatores ambientes, como este tipo de exposição.<sup>(36,37)</sup> É importante mencionar que qualquer forma de radiação ionizante contém energia suficiente para quebrar as ligações químicas moleculares, alterando posteriormente sinalizações químicas e a estrutura do DNA.<sup>(37)</sup>

Já em relação aos compostos, alguns agentes como ftalatos, diclorodifeniltricloroetano (DDT) e outros pesticidas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, benzeno e bisfenol A (BPA), têm sido associados com um aumento do risco para vários cancros, como a neoplasia da mama (tendo esta associação sido identificada em diversos estudos com modelos não humanos).<sup>(36,37)</sup>

#### **1.2.5 Biomarcadores e fatores de prognóstico de cancro da mama**

Para além de ser necessário conhecer a dimensão tumoral, status axilar e nódulos linfáticos e presença de metástases, decifrar a biologia da neoplasia em estudo é importante para prever o prognóstico e resposta aos tratamentos aplicados.<sup>(52)</sup> Nesse sentido, uma grande alteração na avaliação e estadiamento do cancro da mama foi a adição da avaliação de diversos biomarcadores e fatores de prognóstico, como o grau histológico, o *status* do HER2 e dos ER e recetores de progesterona (em inglês, *progesterone receptors* - PR), índice de proliferação celular Ki67 e testes genómicos (se for necessário o seu uso para avaliação de algum subtipo específico da doença), utilizados atualmente em conjunto com informações clínicas e anatómicas acerca do tumor, presença de nódulos afetados e metástases à distância.<sup>(53)</sup>

É de extrema importância que os diversos biomarcadores disponíveis para o cancro da mama sejam documentados desde o momento do diagnóstico inicial, se possível, já que estes apresentam um valor preditivo e prognóstico para esta patologia.<sup>(53)</sup> Neste capítulo, serão referidas algumas das características principais dos biomarcadores atualmente recomendados para os diversos subtipos de cancro da mama.

### 1.2.5.1 Recetores hormonais

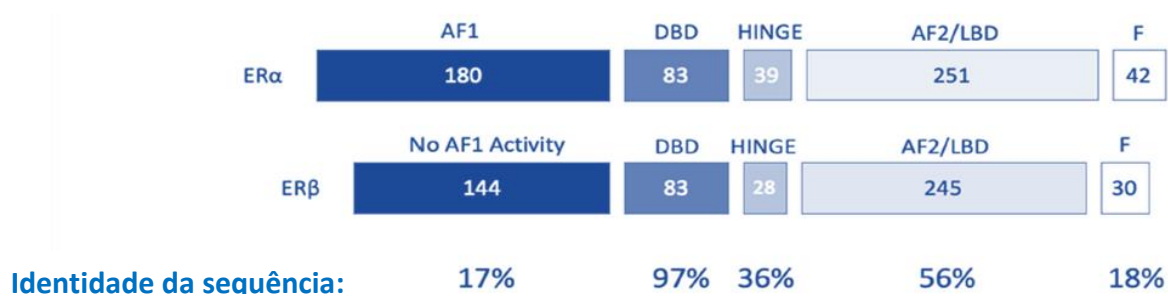
Desde as últimas décadas do séc. XIX, tornou-se claro que a manipulação hormonal podia modificar o crescimento e avançar do cancro da mama.<sup>(52)</sup> Um exemplo disso foi a primeira identificação do papel crucial do estrogénio no cancro da mama, quando, em 1896, foi mencionada a regressão clínica de cancros da mama altamente avançados em pacientes que realizaram ooforectomias.<sup>(1)</sup> Desde então, níveis endógenos desta hormona têm sido altamente correlacionados com um risco acrescido para o despoletar de cancro da mama e mortalidade associada a esta patologia.<sup>(1)</sup> Os respetivos recetores desta hormona, juntamente com os PR têm sido reconhecidos, para esta neoplasia, como principais fatores de prognóstico e agentes preditivos para todos os estádios de cancro da mama, estado clínico do doente afetado e possíveis recorrências tumorais futuras.<sup>(1,6,54)</sup> Nesse sentido, é importante conhecer as vias de sinalização respetivas destes biomarcadores, de modo a garantir a sua eficácia, reprodutibilidade e segurança aquando da sua utilização em contexto clínico mas também para decifrar melhor a própria biologia e patogénese do cancro da mama, de modo a assegurar o desenvolvimento de novas terapias eficazes para esta patologia.<sup>(1,55)</sup>

Começando pelos ER, importantes fatores de transcrição ligando-dependentes e reguladores de diversos processos biológicos relacionados com o desenvolvimento do sistema reprodutor e diferenciação dos órgãos reprodutores primários e secundários, metabolismo ósseo, do sistema cardiovascular e nervoso central, estes biomarcadores pertencem à superfamília dos recetores nucleares denominados de recetores hormonais esteroides.<sup>(1,54,55)</sup>

Tipicamente presentes em duas formas ativas, ER $\alpha$  e ER $\beta$  (estes codificados pelos genes *estrogen receptor 1* – ESR1 – e – *estrogen receptor 2* - ESR2 – presentes, respetivamente, nos cromossomas 6q24 e 14q22), mediam o efeito de diferentes tipos de estrogénio - estriol, estrona e estradiol (nomeadamente 17 $\beta$ -estradiol, o tipo mais frequente no plasma humano).<sup>(1,55)</sup>

A estrutura terciária destes recetores, tal como é possível verificar na **Figura 1.9**, é composta por diferentes domínios proteicos:

- uma **extremidade N-terminal**, com capacidade mediadora para atividades baixas de transcrição independente de ligandos e com estruturas responsáveis pela transativação (podendo ser também conhecidas como subregiões *activation function-1* - AF1);
- um domínio de ligação ao DNA (referido como *DNA binding domain* - DBN), que apresenta cerca de 97% de homologia entre os dois tipos de recetores e que interage com *estrogen response elements* (ERE), apresentando também alguma capacidade de dimerização;
- um domínio proteico de “dobradiça” (*hinge*), que inclui na sua estrutura um motivo de localização nuclear de sinais;
- um domínio de ligação a ligandos (*ligand-binding*), que apresenta uma importante capacidade de dimerização e um dos principais responsáveis pelo despoletar das vias de transcrição, após interação com os ligandos alvo;
- e, por fim, uma extremidade c-terminal, que, através de um *feedback negativo*, regula a dimerização dependente de ligandos.<sup>(1,55)</sup>



**Figura 1.9** – Esquema da estrutura terciária dos ER, com os diferentes domínios proteicos que os constituem e indicação da taxa de homologia/semelhança entre os dois recetores. Alterada a partir de *Mal R. et al. (2020)*<sup>(55)</sup>

Para além dos níveis altos de semelhança entre os DBN dos dois recetores, os restantes domínios proteicos também apresentam alguma semelhança entre si (apesar de mais baixa), como é possível averiguar na **Figura 1.9**. Isto pode significar que os ERα e ERβ podem partilhar alguma especificidade entre o tipo de ERE e outros ligandos, presentes em regiões *enhancer* e/ou promotoras de determinados genes-alvos, com quem comunicam.<sup>(1)</sup>

Apesar de os ER $\alpha$  serem os recetores chave no panorama clínico do cancro da mama (não sendo tão claro o papel dos ER $\beta$  no cancro da mama), ambos os recetores apresentam uma via clássica de sinalização semelhante.<sup>(1)</sup> Após a ligação com um ligando específico para estes recetores (como o 17 $\beta$ -estradiol), é despoletada uma mudança conformacional do recetor, que induz a dissociação das proteínas *heat shock-90* (HSP90, em inglês, *heat shock protein-90*) presente no complexo de chaperonas do recetor, o que leva à dimerização de inúmeros monómeros deste e permite à ligação com o DNA do gene alvo.<sup>(1,55)</sup>

Estes recetores também comunicam com ERE presentes nas regiões promotoras do gene alvo, durante este mecanismo, que irão também induzir e atuar na transcrição génica.<sup>(1,55)</sup> Além disso, ER pode interagir com outros fatores de transcrição (como, por exemplo, os fatores de transcrição SP1, *activator protein 1* - AP1- e *nuclear factor- $\kappa$ B* - NF $\kappa$ B), que irão atuar como coreguladores de forma indireta (consoante o contexto, podem ser coativadores ou corepressores) da transcrição do DNA dos genes-alvos.<sup>(1,55)</sup> A título de exemplo desta via, a ciclina D1 é um alvo direto dos ER que, após interação com estes recetores, ativa CDK4 e CDK6, que irão fosforilar o gene da retinoblastoma (RB) (um dos principais genes supressores de tumor) que o leva a uma constante indução da atividade proliferativa dos ciclos celulares afetados (neste caso, nas células mamárias transformadas em células neoplásicas).<sup>(1)</sup>

A título de curiosidade para os ER, atualmente, tem sido considerada como principal fator para a ativação do Akt e, por consequente, de componentes de *downstream* da via de sinalização *phosphoinositide 3-kinases* (PI3K) /Akt/ *mammalian target of rapamycin* (mTOR), as interações cruzadas entre ER membranares com HER2, recetores de EGF (EGF-R), recetores de IGF-1 (IGF1R) e *fibroblast growth factor receptor* (FGFR). Porém, tal mecanismo ainda não se encontra inteiramente esclarecido, sendo necessário compreender qual o papel e a importância destes recetores nessa via e sobretudo, o impacto desta desregulação a nível clínico para os pacientes com cancro da mama.<sup>(1)</sup>

Seguidamente, os PR são recetores nucleares muito associados com os ER, uma vez que também se apresentam como alvos diretos na via de sinalização dos ER (nomeadamente, ER $\alpha$ ) e apresentam um papel importante na ligação à cromatina dos ER $\alpha$ .<sup>(1)</sup> Codificados por um único gene, todavia expressos sob duas isoformas altamente investigadas (PRA, com um peso molecular de 94KDa e PRB, com 116 kDa), os PRs, após interação com a progesterona (ligando específica para estes), dimerizam e interagem com elementos de resposta a recetores de progesterona (PRE;

em inglês, *progesterone response elements*) presentes em regiões promotoras dos genes alvo (através do domínio de ligação a DNA), induzindo e modulando a transcrição desses mesmos genes.<sup>(1)</sup> Ambos as isoformas para os PR são expressos em tecidos normais porém, encontram-se desregulados para o cancro da mama, tal como os ER, tipicamente com maior níveis de PRA nas células neoplásicas estudadas.<sup>(1)</sup>

Convencionalmente, para determinar clinicamente a positividade de um tumor para estes dois tipos de recetores hormonais, é utilizada, por imunohistoquímica (IHQ), a aplicação de anticorpos específicos para estes recetores. Qualquer tumor que expresse positividade (com mais de 1% de expressão) para ER e/ou PR na IHQ é classificado como tumor positivo para recetores hormonais (HR; em inglês, *hormonal receptors*), sendo que estas neoplasias estão associadas a um prognóstico mais favorável.<sup>(54)</sup> De acordo com as *guidelines* definidas em 2020, tumores com positividade para ER e/ou PR de 1-10% na IHQ são considerados como *low-positives*.<sup>(54)</sup>

Os tumores ER+ representam cerca de 60% a 70% de todos os carcinomas da mama diagnosticados, sendo especialmente prevalentes nas faixas etárias mais envelhecidas, ao contrário do que é visto para os PR, onde a positividade para estes recetores no cancro da mama é muito menos frequente em carcinomas invasivos da mama.<sup>(1,54)</sup> Apesar desse facto, dentro do subgrupo dos tumores ER+, retirar toda a informação disponível sobre os PR é recomendada, uma vez que os PR podem conferir um poder preditivo e podem indicar, em situações de dúvida, um sinal de uma via de sinalização desregulada ativa para os ER.<sup>(1,54)</sup>

Atualmente, vários ensaios clínicos com os diferentes recetores, nomeadamente, ER têm sido estandardizados, mostrando até mesmo que alguns moduladores seletivos para estes recetores, (como tamoxifeno e outras terapias hormonais), podem atrasam ou cessam a progressão tumoral de neoplasias HR+ (ou então, somente ER+ ou PR+).<sup>(52)</sup> Nesse sentido, a resposta e benefício do tratamento aplicado será observado, quanto maior for a expressão da positividade para ER ou PR no tumor em tratamento.<sup>(52)</sup> Por outro lado, é relevante mencionar também que, no caso de tumores negativos para ER e PR, é muito improvável estes respondam bem a hormonoterapia aplicada.<sup>(52)</sup>

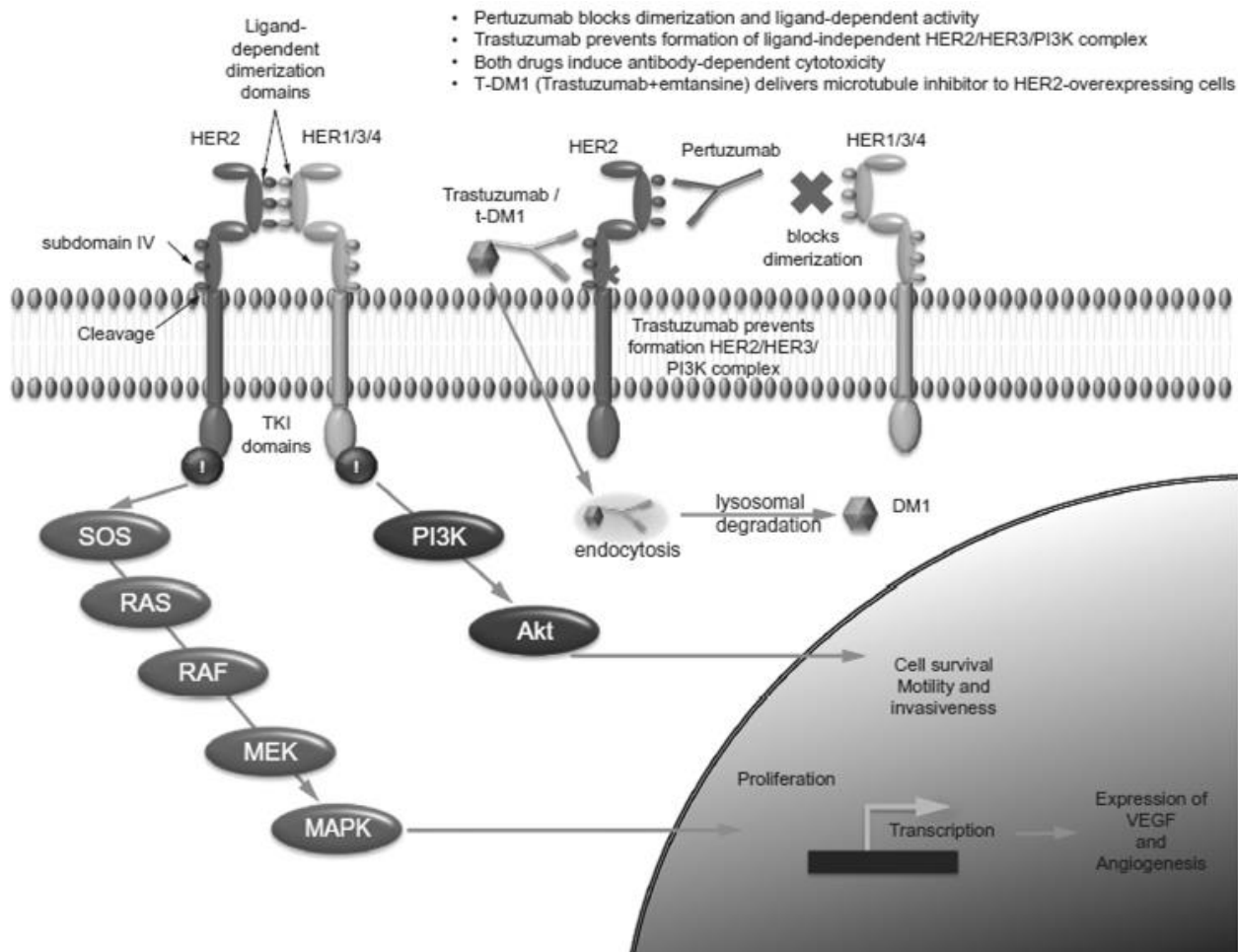
Todavia, apesar desta boa resposta terapêutica e prognóstico favorável, os tumores HR+ (nomeadamente ER+) estão associados a recorrências frequentes até 5 anos após o tumor primário, sendo os principais órgãos metastizados os ossos, sistema reprodutor e tecidos moles.<sup>(54)</sup>

### 1.2.5.2 HER2

Vários oncogenes (incluindo o oncogene HER2), têm sido intensamente estudados e associados com um mau prognóstico no cancro da mama.<sup>(52)</sup> Este alvo molecular em específico, o HER2, trata-se de um membro da família dos recetores de tirosinas cinases humanas (*receptor tyrosine kinases*, RTKs), e apresenta funcionalidades de um recetor transmembranar, pertencendo também à família do recetores de fatores de crescimento, em especial epidérmicos (sendo exemplo disso, a família das EGFR).<sup>(1,54,56)</sup> Este recetor encontra-se tipicamente expresso (normalmente, a baixos níveis) em todas as células epiteliais de tecidos fetais e adultos, contudo o seu gene codificante apresenta-se frequentemente amplificado ou sobreexpresso em inúmeras neoplasias sólidas, incluindo o cancro da mama (presente em, aproximadamente, 15-20% de todos os carcinomas invasivos da mama diagnosticados e até mesmo em carcinomas pré-invasivos).<sup>(1,52,54,56)</sup> Devido ao seu papel chave para o crescimento celular, o HER2 apresenta tanto um potencial de prognóstico como preditivo e está relacionado com um fenótipo mais agravado em pacientes não tratados e com positividade para este recetor (nesse sentido, que apresentem alguma desregulação na sua via de sinalização).<sup>(1,52,54,56)</sup>

A positividade para HER2 também tem sido associada a tumores da mama pouco diferenciados (com um alto grau histológico), com elevadas taxas de proliferação celular e reduzida expressão de recetores hormonais esteroides (ER e PR), sendo por isso raramente visualizada histologicamente em carcinoma ductais invasivos, de baixo grau histológico ou em carcinomas lobulares invasivos (presente na classificação tradicional).<sup>(1,52)</sup> A determinação da amplificação deste recetor é feita por IHQ e pela técnica de hibridização de fluorescência *in situ* (em inglês, *Fluorescence in situ hybridization*, FISH).<sup>(54)</sup> Qualquer tumor com pontuação de 3+ por IHQ ou 2+ por IHQ mas confirmada como 3+ (positivo) num teste FISH é considerado como um tumor HER2+ (não interessando o status de outros fatores de prognóstico, como por exemplo o status axilar e dos recetores hormonais).<sup>(54)</sup>

Atualmente existem diversas terapias anti-HER2 disponíveis, que atuam na própria via de sinalização do HER2 (para colmatar a sua amplificação), como *trastuzumab*, *pertuzumab*, *ado-trastuzumab emtansine*, *lapatinib*, *neratinib*, *tucatinib*, entre outras, que vieram trazer um aumento significativo da sobrevida dos doentes com tumores HER2.<sup>(1,54)</sup> Um retrato da principal via de sinalização acionada pelo HER2 e da atuação de algumas terapias anti-HER2 (com especial enfoque para o *pertuzumab* e o *trastuzumab/T-DM1*) encontra-se ilustrada na **Figura 1.10**.



**Figura 1.10** – Retrato da via de sinalização de HER2 e mecanismo principal da ação terapêutica de algumas terapias anti-HER2 (*Pertuzumab* e *Trastuzumab/T-DM1*). Alterada a partir de *Joshi H. (2018)*<sup>(1)</sup>

Tal como é evidente na **Figura 1.10**, esta via de sinalização é despoletada pela dimerização, através de domínios dependentes de ligandos, entre monómeros ativos de HER2 com outras RTKs (a título de exemplo, HER3, também pertencente da mesma família do HER2, o qual assim que dimeriza com HER2, torna-se um dos principais catalisadores da proliferação celular), que leva à

ativação e fosforilação dos seus próprios domínios ativos de tirosina cinase.<sup>(1)</sup> Por sua vez, esta fosforilação do componente intracelular de tirosina cinase leva ao recrutamento de proteínas adaptadoras, formando um complexo protéico que ativa diversas outras vias de sinalização intracelulares como as vias PI3K/Akt/mTOR e *rat sarcoma (RAS)/mitogen-activated protein kinase (MAPK)*.<sup>(1)</sup>

Para a via PI3K/Akt/mTOR, após a fosforilação dos domínios de tirosina cinase, ocorre a ativação da proteína PI3K (através destes domínios) e por sua vez, liga-se e fosforila o factor transformador da enzima Akt, com um papel fulcral para a sobrevivência celular, perda de resposta para a apoptose, motilidade celular e capacidade de invasão.<sup>(1)</sup> Por outro lado, em concreto para a via RAS/MAPK, a interação com os domínios tirosina cinase fosforilados, leva à ativação do hómologo presente nos mamíferos de *son of sevenless (SOS)*, que por sua vez ativa a enzima RAS.<sup>(1)</sup> Esta ativa a RAF (*receptor activation factor*), que após ser fosforilada ativa *mitogen extracelular signal kinase (MEK)*, que por fim fosforila MAPK.<sup>(1)</sup> A ativação destes últimos componentes da via contribui para a ativação da transcrição génica das células alvo, promovendo a proliferação celular.<sup>(1)</sup>

É importante também mencionar que o HER2 também se encontra intimamente ligado com a expressão do factor de crescimento vascular endotelial (VEGF, em inglês, *vascular endothelial growth factor*), que é um dos factores responsáveis pela indução da angiogénese através das células alteradas malignamente pela amplificação deste recetor.<sup>(1)</sup>

No que concerne os vários mecanismos de ação de terapias anti-HER2, vejamos a título de exemplo a ação terapêutica do fármaco *Trastuzumab*. Este trata-se um anticorpo monoclonal aprovado inicialmente pelo *Food and Drug Administration (FDA)* para o tratamento de cancro da mama HER2+ metastizado em 1998 e, posteriormente, indicado para cancro da mama HER2+ em estádios iniciais e/ou com axilas positivas (a partir de 2006).<sup>(1)</sup> Apesar do seu mecanismo de ação não se encontrar totalmente esclarecido, é do conhecimento geral que este anticorpo, na via de sinalização clássica do HER2, realiza uma interação antigénio-anticorpo com a porção justamembranar do subdomínio 4 extracelular do HER2, impedindo assim a dimerização do HER2, fosforilação do seu domínio proteico de tirosina cinase deste e posterior ligação entre este e a cinase PI3k (ficando assim inibida a via PI3k/Akt/mTOR, como é possível visualizar na **Figura 1.10**).<sup>(1)</sup> Outras formas de atuação terapêutica contra a amplificação do HER2 que são frequentemente associadas a este anticorpo incluem o bloqueio de interações e vias de sinalização dependentes e

independentes de ligandos em que o recetor alvo está envolvido, a indução de células *natural killer*, a degradação do recetor através de processos de endocitose, entre outras.<sup>(1)</sup>

Apesar das várias terapias disponíveis e até mesmo novas alternativas terapêuticas inovadoras que apresentam o HER2 como alvo, tumores que apresentem positividade para este recetor podem, comumente, relevar um certo grau de resistência a essas medidas terapêuticas (nomeadamente, resistência contra o *Trastuzumab*, que se releva como um dos principais problemas clínicos atuais para o tratamento destes doentes afligidos, já que existem vias de sinalização de crescimento e proliferação celular que podem ser ativadas, para colmatar o bloqueio da dimerização entre HER2 e outras RTKs, causada pela ação desta terapia anti-HER2) e são o subtipo de neoplasia da mama atualmente com pior prognóstico clínico associado.<sup>(1,6)</sup>

### **1.2.6 Índice de proliferação (Ki67)**

Na histopatologia clássica, a medida padrão para medir células em mitose era o índice mitótica, no entanto, atualmente, muitos patologistas utilizam a expressão do índice de proliferação celular (Ki67) para auxiliar nessa medição.<sup>(52)</sup> A medição do índice de proliferação celular é fulcral, uma vez que se trata de um parâmetro importante para a avaliação da agressividade e severidade da patologia e, conseqüentemente, na escolha da medida terapêutica mais adequada (principalmente, em situações onde o uso de quimioterapia está a ser considerado).<sup>(57)</sup>

Ki67 trata-se de uma proteína nuclear associada com a proliferação celular.<sup>(52,54)</sup> O seu uso como agente prognóstico ou preditivo para o cancro da mama ainda é controverso, devido à sua falta de reprodutibilidade e da ausência de consenso para um ponto de *cut-off* universalmente aceite.<sup>(52,54,57)</sup>

Apesar disso, é correntemente utilizado em comunhão com os outros biomarcadores, por ser uma técnica relativamente barata e diversas meta-análises terem demonstrado o seu poder prognóstico independente. Este biomarcador pode ser considerado um bom índice de proliferação (já que os seus valores de expressão elevados identificam corretamente células em alto índice de divisão mitótica), podendo até ter um papel preditivo no prognóstico esperado e no tipo de resposta e benefício previstos para determinadas medidas terapêuticas, como quimioterapia com antraciclina.<sup>(52,57)</sup>

### 1.2.7 Classificação do cancro da mama

Atualmente, é reconhecido que o cancro da mama não se trata uma patologia única, mas sim uma entidade clínica altamente variável, com diferentes tipologias tumorais, histopatológicas, biológicas e moleculares (a nível de perfis genéticos, IHQ, proteómica, sequenciação de nova geração, entre outros), servindo assim como um *umbrella term*.<sup>(53,54,56)</sup>

Historicamente, qualquer patologia maligna originária no tecido mamário era classificada como “cancro da mama” e era tratado como tal.<sup>(54)</sup> Contudo, com o avançar e evolução da oncologia e melhor compreensão acerca da biologia tumoral, o cancro da mama é, atualmente classificado em subtipos, já que, apesar de todos estes puderem despoletar no tecido epitelial mamário, apresentam entre si uma grande variabilidade a nível etiológico, prognóstico, apresentação clínica, resposta à terapêutica, *follow-up* e de possíveis recorrências e disseminação à distância.<sup>(53,54,58)</sup>

Atualmente são utilizados diversos sistemas de classificação, que auxiliam num melhor diagnóstico e planeamento da terapêutica a aplicar, e promovem um melhor prognóstico e comparação de *follow-up* e *outcomes*, entre diferentes centros de investigação.<sup>(54,58)</sup>

A diversidade de métodos clínicos, patológicos e moleculares disponíveis ajudam a estruturar o grande leque do cancro da mama, utilizando-se assim diversos sistemas de classificação:

- Estadiamento – sistema TMN (existindo também outros sistemas, pouco utilizados como o *Clinical Grouping* (que organiza a patologia em precoce, local, avançada e metastática);
- Classificação anatomo-patológica (baseada no tipo histológico, classificação da Organização Mundial de Saúde (ou, em inglês, *World Health Organization* - WHO), grau histológico e *status* dos recetores hormonais e HER2, que pode também ser usada para prever a eficácia dos agentes terapêuticos utilizados)
- Classificação molecular e genética (baseada nos níveis de expressão de Ki67 - permitindo a classificação por subtipos intrínsecos -, e em painéis prognósticos de diversos genes).<sup>(54,56,58,59)</sup>

Por último, é relevante afirmar que, vários estudos recentes (baseados em dados transcriptómicos e genómicos) levaram a um sucessivo perfilhamento dos tumores, identificação de várias mutações *driver* e reclassificação do cancro da mama.<sup>(54)</sup> Trata-se de um campo em evolução dinâmica e a utilização de subclassificações parecer ser a direção a tomar, à medida que caminhamos para uma era de precisão e medicina personalizada.<sup>(17, 54)</sup>

### 1.2.7.1 Sistema TMN

O sistema TNM (estádio anatómico), definido em 1959 pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e *The Union for International Cancer Control* (UICC), tem como seu fundamento, dados clínicos, imagiológicos e patológicos do tumor em estudo, os quais permitem avaliar o tumor primário quanto à sua dimensão tumoral (T), ausência ou não de metástases nos gânglios linfáticos regionais (N) e presença ou não de disseminação metastática à distância (M).<sup>(53,54,58)</sup>

Originalmente, foi elaborado na ausência de terapias sistêmicas eficazes e na limitação de conhecimentos biológicos da patologia de base e no dogma, previamente aceite, da progressão tumoral dos nódulos regionais para disseminação à distância (que suportava a aplicação de mastectomia radical de Haslsted).<sup>(53)</sup> Tinha, assim, como objetivos principais refletir o risco de recorrência tumoral e mortalidade, permitir a existência de uma nomenclatura universalmente aceite de pacientes com estádios iniciais de neoplasia (neste caso da mama) e prevenir a aplicação de terapias aparentemente fúteis para doentes com pouco tempo de sobrevida geral após terapêutica.<sup>(53)</sup>

Atualmente, para além desses objetivos, o sistema TMN também melhorar o cuidado médico, conferindo um poder importante na determinação da terapêutica a aplicar, estadiamento e prognóstico, personalizados para cada doente e caso individualizado de carcinoma da mama.<sup>(53,58)</sup> Apesar da sua extensa utilização na prática clínica, muitos estudos laboratoriais, clínicos e de investigação translacional têm levantando questões acerca da sua relevância atual, tendo em conta os rápidos avanços científicos atuais, nomeadamente no carcinoma da mama.<sup>(53)</sup> Nesse sentido, o sistema TMN atualmente em vigor está disponível na 8ª edição da AJCC. De referir também que, para algumas patologias da mama tal como o LCIS, não é possível avaliado pelo sistema TMN atual, já que foi considerado como uma entidade patológica pré-invasiva.<sup>(41)</sup>

Este sistema pode ser dividido em 3 tipos diferentes de classificação:

- Estadiamento clínico do sistema TMN (cTMN), baseado em todos os dados colhidos sobre o tumor primário antes de eventual intervenção cirúrgica;
- Estadiamento patológico do sistema TMN (pTMN), baseado em todos os dados obtidos após intervenção cirúrgica, referentes ao tumor primário e examinação histopatológica da amostra excisada;
- Estadiamento pós-quimioterapia neoadjuvante (QTNA) do sistema TMN (yTMN), utilizado para reestadiar pacientes após realizarem os tratamentos neoadjuvantes, podendo

tanto ter uma vertente clínica (identificado pelos prefixos “yc”) ou patológica (identificado pelos prefixos “yp”).<sup>(54)</sup>

De referir também que, habitualmente, o estadiamento patológico é mais preciso que estadiamento clínico e a sua realização é sempre preferível, se possível.<sup>(54)</sup>

Nomeadamente, em relação aos seus parâmetros, o estágio para T é sempre avaliado da mesma forma, (quer clínica ou patologicamente), sendo considerada a maior dimensão da lesão principal para determinar este estágio.<sup>(54)</sup> Se o tumor for multifocal, o sufixo (m) é referido e a dimensão do maior foco é a escolhida.<sup>(54)</sup>

Para o parâmetro N, os gânglios linfáticos regionais incluídos e avaliados pelo sistema são os gânglios axilares, da cadeia interna mamária e supraclaviculares homolaterais (ao tumor principal).<sup>(54)</sup> Tal como para o estágio T, existem critérios para definir o estado destes gânglios a nível clínico e patológico. Os sufixos (sn) e (f) são adicionados para referir a confirmação da ausência ou presença de nódulos afetados através a biópsia ao gânglio sentinela ou por biópsia com agulha fina, sendo o maior depósito tumoral dos gânglios o utilizado para definir o estágio N.<sup>(54)</sup>

A presença de doença maligna em qualquer região que não seja local ou noutros órgãos do corpo após deteção do tumor principal, é denominada de metástase.<sup>(54)</sup>

Para finalizar esta temática, é relevante mencionar que os diferentes exemplos possíveis de classificação TMN (referentes a carcinomas da mama e até mesmo para indicar situações de ausência de tumor ou existência de carcinoma *in situ*), segundo a 8ª edição da AJCC, encontram-se disponíveis nos **Anexos 1 a 4**.

### **1.2.7.2 Tipo histológico**

Desde a 1ª edição de 1968, através da estandardização da classificação histológica por parte da WHO são averiguados os padrões histológicos das diversas neoplasias conhecidas ao microscópico ótico.<sup>(58)</sup>

Tal como outros cancros descritos, o carcinoma da mama também é relevante pela sua heterogeneidade morfológica de padrões histológicos presentes, sendo que, atualmente, para determinar o seu tipo histológico, refere-se à classificação atualizada da WHO (5ª edição publicada em 2019), que destaca diversos tipos diferentes desta patologia.<sup>(54,56,58)</sup> Esta classificação também relata outros tipos de patologias na mama, como proliferações epiteliais benignas.<sup>(54)</sup>

O tipo histológico mais identificado e diagnosticado é o carcinoma sem tipo especial (NST) (cerca de 50 a 75% de todos os carcinomas da mama atualmente diagnosticados), que engloba diversas neoplasias da mama igualmente heterogêneas em diversos fatores (incluindo o prognóstico clínico).<sup>(56,58)</sup>

De referir que outros tipos menos frequentes, como por exemplo, carcinomas NST/Lobulares mistos, tubulares, cribiforme invasivos, papilares e adenoide-císticos, compreendem os restantes subtipos morfológicos definidos e referem-se também como indicadores de prognóstico em cada caso individual.<sup>(54,56)</sup>

### 1.2.7.3 Grau histológico

Um indicador relevante para determinar as propriedades biológicas de uma neoplasia é a diferenciação tumoral, a qual apresenta um importante valor prognóstico e preditivo da terapêutica.<sup>(52,58)</sup> Esta medida pode ser avaliada de diversas formas, como através do índice de proliferação, grau histológico, status dos recetores hormonais, expressão de oncogenes e perfis de expressão genética.<sup>(52)</sup>

Referente ao grau histológico ou nuclear (aplicável para carcinomas *in situ*, como o carcinoma ductal *in situ* – em inglês, *ductal carcinoma in situ*; DCIS), este representa uma ferramenta essencial para a subclassificação do cancro da mama, sendo que o principal sistema de classificação para o determinar é o sistema de Scarff, Bloom e Richardson, atualizado e *standartizado* pelo grupo Nottingham (equipa de Elston e Ellis) e recomendado pelo *College of American Pathologists*.<sup>(52,54)</sup>

No caso do carcinoma da mama, o grau histológico avalia o nível de diferenciação do mesmo e tem como base o score da soma dos valores de três fatores histológicos principais (avaliados numa escala de 1 a 3):

- Formação tubular (score de 1 – >75% do tumor inteiro com formações tubulares; score de 2 – 10 a 75% do tumor, score de 3 - <10% do tumor);
- Pleomorfismo ou atipia nuclear (avaliado em toda a extensão tumoral) (score de 1 – núcleos regulares, pequenos e uniformes; score de 2 – núcleos com um aumento moderado da sua dimensão e formato; score de 3 – núcleos heterogêneos entre si, com variação morfológica e de dimensão);

- Índice mitótico ou contagem mitótica (número de mitoses em 10 campos de grande aumento (CGA) consecutivos) (score de 1 – entre 0 a 5 mitoses em 10 CGA; score de 2 – entre 6 a 10 mitoses em 10 CGA; score de 3 - >11 mitoses em 10 CGA).<sup>(52,56,58)</sup>

Nesse sentido, o carcinoma da mama pode ser classificado em 3 diferentes graus histológicos, consoante o score final: grau 1 (G1) ou bem diferenciado (com um score associado de 3 a 5); grau 2 (G2) ou moderadamente diferenciado (com score de 6 a 7) e grau 3 (G3) ou pouco diferenciado (com score de 8 a 9).<sup>(54,58)</sup>

De todos os graus, o carcinoma da mama de G1 é aquele que apresenta um melhor prognóstico, sendo os tumores com alto grau histológico ou pouco diferenciados (como o caso dos carcinomas da mama G3), os de pior prognóstico (apesar da boa resposta à quimioterapia prescrita que lhe é prescrita).<sup>(52,58)</sup> Por outro lado, os carcinomas da mama moderadamente diferenciados (G2) são aqueles que apresenta uma resposta variável à terapêutica e de prognóstica, já que representam um grupo variado de carcinomas.<sup>(58)</sup>

É relevante denotar que estas características analisadas são importantes também na identificação de possíveis casos com alto risco para eventuais recidivas, todavia a importância relativa de cada uma ainda não é clara.<sup>(56)</sup>

#### 1.2.7.4 Classificação molecular (subtipos intrínsecos)

A classificação molecular de carcinoma da mama, instaurada recentemente graças à inovação de *microarrays* de DNA, permite, em complementaridade com a classificação tradicional clínica e patológica, estabelecer subtipos biológicos e intrínsecos diferentes, consoante o perfil de expressão genética analisado (já que o diverso conjunto de patologias referentes ao cancro da mama apresentam heterogeneidade, também a nível genético e molecular).<sup>(52,58)</sup>

*Perou e* colegas foram os primeiros a publicar trabalhos que levaram à identificação dos subtipos intrínsecos de carcinoma da mama em 2000, através da análise de *microarrays* de DNA complementares, seguidos de *clustering* hierárquico dos diferentes genes expressos (identificando assim 5 principais subtipos).<sup>(54)</sup> Assim, de acordo com o perfilhamento molecular, os 5 subtipos intrínsecos identificados são:

- **Subtipos Luminais** (Luminal-A e Luminal-B - estes tumores tipicamente expressam as citoqueratinas 8 e 18 e são os subtipos mais comuns no carcinoma da mama; o nome

“luminal” é originário da sua semelhança ao *make-up* genético do epitélio luminal da mama e maioria dos tumores hormonais positivos são representados por estes subtipos);

- ***HER2-Enriched*** (ilustrados pela alta expressão de HER2 e *clusters* de genes proliferativos e baixa expressão de *clusters* de genes *Luminal* e *Basal*, são tipicamente negativos para ER e PR);
- **Subtipos Basais** (a maioria dos tumores deste subtipo cai na categoria dos câncros da mama triplos negativos (em inglês, *Triple Negative Breast Cancer* – TNBC) por serem ER PR e HER2 negativos; os câncros da mama *Basal-like* apresentam usualmente grau histológico alto e são caracterizados pela *upregulation* dos genes expressos por células mioepiteliais/basais, incluindo as citoqueratinas de alto peso molecular (CK5 e 14), P-caderina e recetores de fatores de crescimento epidermiais);
- ***Normal Breast-like***.<sup>(8,54)</sup>

A principal diferença entre tumores Luminal-A e Luminal-B é o facto que estes últimos apresentam valores de Ki67 > 14%, tem um grau histológico mais alto associado, são PR- ou HER2+ e têm uma maior expressão de genes proliferativos.<sup>(54)</sup>

De todos os câncros da mama diagnosticados, cerca de 15-20% deles são classificados como TNBC, caracterizados pela ausência de níveis de expressão ER, PR e HER2.<sup>(8,60)</sup> Este subtipo tende a ser muito agressivo, com um índice de proliferação elevado e associado a metastização precoce e pobre prognóstico.<sup>(8)</sup>

Novos subtipos, como *claudin-low* e *molecular apocrine*, também têm sido descritos.<sup>(54)</sup> Uma grande percentagem dos tumores *claudin-low* são TNBC, MBC e carcinomas da mama medulares. Embora os tumores *claudin-low* e *basal-like* partilhem baixa expressão dos genes *Luminal* e *HER2/neu*, os primeiros apresentam baixa expressão de genes de proliferação.<sup>(54)</sup>

Por fim, mencionar que estudos têm sido realizados para explorar a correlação entre estes subtipos intrínsecos e o seu impacto para a determinação de terapias e resultados durante *o follow-up*.<sup>(54)</sup>

### 1.2.8 Diagnóstico e estadiamento do cancro da mama

O diagnóstico atempado é crucial para a adoção precoce de medidas dirigidas, potenciando o sucesso da abordagem terapêutica do doente.<sup>(38)</sup> Como é possível averiguar, cerca de 70 a 80%

dos casos de neoplasia da mama em estádios iniciais (e doença localizada) são curáveis, daí a importância de um diagnóstico certo e precoce.<sup>(38)</sup>

A prevenção primária visa modular o impacto dos fatores de risco associados ao cancro da mama, de forma a reduzir a sua incidência.<sup>(38)</sup>

Com a implementação de programas de rastreio e uso generalizado da mamografia pelos Cuidados de Saúde primários, a deteção precoce de lesões infra-clínicas e pequenas lesões invasivas tem aumentado consideravelmente, sendo que nos últimos anos, 60 a 80% dos cancros da mama têm sido diagnosticados em estádios I e II.<sup>(17)</sup> Este tipo de estadiamento mencionado, proposta também pela AJCC, está definido em três grupos (anatômico, prognóstico clínico e prognóstico patológico) com diferentes classificações (desde 0 e IA até IV), consoante os dados anatómicos (sistema TMN), grau histológico e *status* hormonal e de HER2 disponíveis.<sup>(61)</sup> Um breve resumo para cada grupo de estadiamento, com as diferentes classificações, encontra-se disponível nos **Anexos 5 a 7**.

Alguns dos exames de rastreio comumente pedidos são mamografias de rastreio e exames clínicos.<sup>(62)</sup> As recomendações nacionais para a deteção do cancro da mama são a realização de uma mamografia anual ou em cada dois anos, para mulheres acima dos 40 anos e, em casos excecionais e de alto risco para desenvolvimento de cancro da mama, a realização de mamografias anuais para mulheres com menos de 40 anos.<sup>(62)</sup>

### **1.2.8.1 Exame Objetivo**

O profissional de saúde, durante o exame físico, observa o órgão e procede à palpação da mama que apresenta a sintomatologia descrita pelo paciente, incluindo a pesquisa da possível presença de nódulos ou gânglios nas várias cadeias ganglionares.<sup>(63)</sup> Se estiver na presença de um nódulo, o profissional de saúde tenta caracterizá-lo através da palpação, tentando as características sentir deste e a pele circundante.<sup>(63)</sup>

Na palpação, é possível ficar com uma boa aproximação acerca da natureza dos gânglios não patológicos ou dos com infiltração tumorais e pode ser verificado o aparente tamanho, forma, textura e fixação do nódulo.<sup>(63)</sup> Se os nódulos detetados se apresentarem como macios, lisos, redondos e móveis são, provavelmente não patológicos.<sup>(63)</sup> Um nódulo de consistência dura, com

forma estranha e irregular, que se sinta bem fixo dentro da mama, apresenta, possivelmente, uma infiltração tumoral.<sup>(63)</sup>

### 1.2.8.2 Exames e testes imagiológicos de diagnóstico nas opções terapêuticas

Diversos exames imagiológicos são referenciados para o diagnóstico de cancro da mama. Referindo a mamografia, este é um exame que se baseia na recolha de imagens de raio X da mama, para que sejam obtidas imagens claras e datas de áreas suspeitas.<sup>(63)</sup> Este exame imagiológico é considerado como o *golden standard* para o cancro da mama, uma vez que muitas vezes permite a deteção e diagnóstico precoces desta patologia, com a visualização de nódulos suspeitos antes que estes consigam ser sentidos na examinação física.<sup>(62)</sup> Apesar destas vantagens, pode, em algumas situações, detetar falsos-positivos e até mesmo não conseguir identificar cancros que já tenham metastizado à distância, nomeadamente se estes apresentarem um rápido crescimento tumoral.<sup>(62)</sup>

Já a ecografia, através da emissão de ondas de som de alta frequência, permite visualizar se um nódulo suspeito se trata de um quisto, cheio de líquido, ou de uma massa sólida que pode ou não representar uma lesão tumoral.<sup>(63)</sup> É tipicamente utilizado com a mamografia como um complemento imagiológico.<sup>(63)</sup>

Outro exame imagiológico utilizado, a ressonância magnética (RM), consiste na utilização de um computador ligado a um íman, para que sejam obtidas imagens detalhadas dos tecidos mais internos da mama.<sup>(63)</sup> Também tipicamente usada como ferramenta complementar para outros exames imagiológicos, como a mamografia.<sup>(63)</sup>

De mencionar também que, para estas diferentes medidas imagiológicas, existe uma escala *standartizada* de avaliação e classificação dos diferentes achados radiológicos e patológicos detetados no cancro da mama, proposta pela *American College of Radiology* (ACR), denominada de *Breast imaging reporting and data system* (BI-RADS).<sup>(64-66)</sup> Esta escala classifica os diferentes achados imagiológicos em sete categorias (BI-RADS 0 a 6), onde as categorias superiores (5 e 6) estão associadas a uma maior suspeita de malignidade.<sup>(64,67)</sup> A título de exemplo, uma classificação BI-RADS 0 é atribuída a um exame imagiológico significa que necessita de estudos adicionais para reavaliação; já uma classificação BI-RADS 1 é entendida como ausência de malignidade no achado observado, sendo um resultado BI-RADS 6 o oposto (com a presença de malignidade para o cancro da mama já confirmada através de uma biópsia).<sup>(65-69)</sup> Nesse sentido, um breve resumo das

diferentes categorias avaliadas por BI-RADS, definidas pela ACR, com uma breve descrição para cada encontram-se presentes no **Anexo 8**.

As biópsias e exames laboratoriais de citologia e/ou histologia também são outro tipo de ferramentas recomendadas no diagnóstico da mama. Por exemplo, para a identificação de células neoplásicas nos gânglios que são recetores linfáticos da região afetada pelo tumor, é realizada uma BGS. Durante esta intervenção, o cirurgião responsável remove apenas alguns dos gânglios linfáticos que normalmente são axilares (diminuindo assim a probabilidade de edema linfático posterior do respetivo membro superior, os identificados por exemplo por azul corante e permite assim a observação, normalmente no decorrer da intervenção cirúrgica, da possível metástase ganglionar, já que este gânglio sentinela é, tipicamente o primeiro gânglio por onde as células tumorais por via linfática começam o processo de metastização.<sup>(63)</sup> O estadiamento com o *status* axilar aferido com esta técnica foi validado em diversos estudos, apresentando uma baixa taxa de falsos-negativos (a rondar os 5 a 11%).<sup>(17)</sup>

Antigamente, na presença de uma biópsia positiva para cancro da mama, esta era imediatamente seguida por uma técnica cirúrgica (denominado com um processo de 1 passo ou *one-step process*), procedendo-se à radicalidade acima apresentada. Todavia, atualmente, quando uma biópsia mamária confirma a malignidade do tumor em estudo, na decisão acerca dos possíveis tratamentos a seguir, é dada a possibilidade de informar o doente e a sua família acerca dos regimes disponíveis e explorar as diferentes opções, em simultâneo com a conclusão do estadiamento de cada caso em si.<sup>(70)</sup> Esta prática de separar um teste diagnóstico da cirurgia é denominada de *two-step process*.<sup>(70)</sup> Para uma lesão com características globais semelhantes de um tumor, podem ser propostas à mulher em concreto uma cirurgia conservadora da mama ou uma mastectomia total, já que o tamanho da mama pode permitir ou não as necessárias margens de segurança. Este aspecto da caracterização em concreto do tumor e da mulher atingida leva a que, na combinação das várias armas terapêuticas, possam existir mais de 100 opções diferentes para um tratamento adequado em cada caso. Esta necessidade de caracterização individual de cada tumor, como verificamos, tem múltiplos aspetos que podem determinar condutas diferenciadas, como a que é motivo deste estudo que se foca nos casos que fizeram QTNA.

### 1.2.8.3 Testes moleculares e genéticos

Um grande número de painéis de expressão génica (painéis multigenes), baseados em várias técnicas como *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR), *microarrays* e outros, encontram-se atualmente disponíveis, podendo ser usados para obter um perfil detalhado molecular e genético de cada cancro da mama diagnosticado.<sup>(54)</sup> Estes testes conferem valor de diagnóstico (tendo significado preditivo associado) e até mesmo de prognóstico (caso nos doentes selecionados para estes estudos genéticos seja verificado que apresentou pouco risco de doença hereditária na mama).<sup>(54)</sup> Podem auxiliar na classificação de tumores da mama em função do risco, como de baixo, intermédio e alto risco (dependendo da análise genética escolhida) e assim prever a necessidade (ou não) de determinadas terapias, como a quimioterapia.<sup>(54)</sup>

### 1.2.9 Tratamento no cancro da mama

Ultimamente, o cancro da mama têm sido uma das patologias com mais estudos na área de terapêuticas direcionadas a esta neoplasia e com significativas alterações nas medidas terapêuticas disponíveis, graças aos inúmeros avanços da biologia molecular e IHQ e às novas abordagens disponíveis e aperfeiçoamento dos atuais regimes e protocolos terapêuticos *standard* aceites e disponíveis no mercado.<sup>(17,71)</sup> É deveras relevante mencionar que as práticas terapêuticas consideradas como *golden standard* podem ainda variar consoante a localização geográfica.<sup>(71)</sup>

Graças a estes múltiplos avanços e à melhoria da própria capacidade diagnóstica na neoplasia da mama (atualmente considerada como um conjunto de patologias biologicamente diferentes), a um melhor controlo global e locorregional da patologia (em virtude da criação de medidas cirúrgicas menos agressivas mas de eficácia mantida) e desenvolvimento de terapêuticas sistémicas mais eficazes na neoplasia da mama (possível devido à refutação do paradigma anteriormente instituído em que as terapêuticas sistémicas eram apenas baseadas na carga tumoral e não nos dados de marcadores biológicos, como os recetores hormonais, HER2 e Ki67), tem sido documentado um aumento na sobrevida geral e livre de doença, diminuindo também o risco de possível recorrência local.<sup>(17,72)</sup> A escolha da medida terapêutica mais adequada para cada doente é assim influenciada por uma panóplia de fatores, sendo talvez o mais importante o estágio da própria patologia.<sup>(73)</sup>

De momento, existem diversas medidas terapêuticas disponíveis para esta neoplasia, que podem ser subdivididas em duas vertentes: em tratamentos locais e tratamento sistémicos.<sup>(73)</sup>

Os tratamentos locais (como as intervenções cirúrgicas e RT) têm como objetivo principal a remoção/destruição das células neoplásicas no local afetado, sendo este controlo local sempre preferível quando o tumor em estudo tem uma dada biologia e apresenta dimensões diminutas e pode ser completamente excisado por cirurgia.<sup>(71,73)</sup> Já no cancro da mama metastático ou localmente avançado (ou seja, em estádios mais severos), deve-se optar primeiramente pela excisão tumoral ou destruição da lesão com a utilização de RT, sendo que estas medidas só se aplicam numa região afetada específica (para controlo local), mas não em simultâneo nas outras áreas afetadas.<sup>(71,73)</sup>

Por outro lado, os tratamentos sistémicos (tal como a quimioterapia, hormonoterapia e terapêuticas dirigidas ou terapêuticas alvo) são terapias que atuam em toda a extensão do corpo, circulando pela corrente sanguínea para controlar a extensão tumoral e destruir as células cancerígenas.<sup>(73)</sup> Estas medidas podem ser aplicadas com um intuito neoadjuvante (pré-operatório), para diminuir a dimensão tumoral ou realizadas numa vertente pós-operatória e/ou pós-RT, em contexto terapêutico adjuvante, para prevenir a possível permanência de células neoplásicas nos tecidos afetados (podendo estas, posteriormente, despoletar uma recorrência do tumor).<sup>(71,73)</sup> De referir também que os tratamentos sistémicos também são frequentemente utilizados no cancro da mama metastático.<sup>(73)</sup>

Na maioria das situações, é administrado acima de um tipo de tratamento, podendo até ser mesmo prescritos, em simultâneo, fármacos de suporte, para o controlo a sintomatologia e dor associadas ao cancro da mama, bem como aliviar possíveis efeitos adversos despoletados por determinados regimes terapêuticos.<sup>(73)</sup> Estas prescrições, dependendo do caso clínico em estudo, podem ter um objetivo paliativo.<sup>(73)</sup>

O plano terapêutico a seguir deve ser discutido entre os profissionais de saúde e o paciente, de modo a verificar, por exemplo, a forma como este irá afetar as atividades quotidianas e assegurar a escolha mais adequada, consoante as necessidades, valores e estilo de vida do doente em estudo.<sup>(73)</sup> Neste capítulo, serão então abordados os diferentes tipos de tratamentos locais e sistémicos e diferentes situações onde a escolha de determinada medida terapêutica será mais adequada.

### 1.2.9.1 Tratamento local (cirúrgico)

A intervenção cirúrgica é o tratamento mais comumente optado no cancro da mama, existindo diversas variantes disponíveis.<sup>(73)</sup> A escolha da terapêutica cirúrgica deve ser personalizada para cada doente e deverá considerar vários fatores, como os benefícios e riscos da terapia, impacto físico e diversas características patológicas, como por exemplo, a presença de necrose e/ou de comedocarcinoma, alto grau histológico, estágio do tumor (ou seja, avaliar o tamanho do tumor, status dos nódulos linfáticos e presença ou ausência de metástases), *status* hormonal, idade da paciente, *status* menstrual e presença de comorbilidades que possam afetar e complicar o tratamento a selecionar.<sup>(70,73)</sup> Em determinados casos, deve ser analisada também a própria severidade e agressividade do tumor e a probabilidade de nova recorrência.<sup>(70)</sup>

O principal objetivo do tratamento cirúrgico no cancro da mama é garantir a segurança oncológica, em comunhão com um excelente resultado estético da mama intervencionada, procurando também um melhor controlo locorregional associado a um aumento da sobrevida geral e livre de doença.<sup>(17,72)</sup> Entre as diversas tipologias de cirurgia a recomendar para o cancro da mama, estão presentes a tumorectomia, mastectomia parcial ou segmentar, mastectomia simples ou total, mastectomia radical modificada e mastectomia radical.<sup>(70)</sup>

Na cirurgia conservadora, como a tumorectomia e mastectomia parcial da mama, procede-se à ressecção parcial da mama afetada pelo tumor (sem necessidade de remoção completa desta).<sup>(17,70,73)</sup> Este tipo de abordagem cirúrgica têm sido progressivamente recomendado em carcinomas da mama com diagnóstico precoce em estádios iniciais e menos severos (I e II) e onde a relação entre a dimensão tumoral e volume da mama (um dos fatores fulcrais a considerar durante o planeamento desta intervenção) permita uma CC com margens livres de tumor e um resultado estético aceitável, já que, é usualmente planeada com o intuito de realizar uma reconstrução mamária/oncoplástica imediata.<sup>(17,72,73)</sup>

Na tumorectomia apenas ocorre a excisão do nódulo neoplásico (marcado previamente com arpões ou carbono) e margens da lesão, constituídas por tecido saudável, todavia, consoante as dimensões e localização do tumor principal, a mastectomia parcial ou segmentar pode ser preferível.<sup>(17,70)</sup> Nessa circunstância, o cirurgião responsável, numa tentativa de conservar o máximo possível da mama afetada, remove o tumor identificado, parte do tecido mamário envolvente e, por vezes, também do revestimento dos músculos peitorais subjacentes ao tumor e até mesmo de alguns gânglios linfáticos axilares.<sup>(70,73)</sup> Este último procedimento é denominado de

disseção ou esvaziamento dos gânglios linfáticos axilares e permite que, laboratorialmente, se confirme ou não a difusão das células tumorais no sistema linfático.<sup>(73)</sup> É relevante mencionar também que a resseção de um carcinoma invasivo deve sempre incluir uma margem cirúrgica de segurança superior a 1 mm na peça única, para assegurar a redução do risco de possível recidiva local.<sup>(17)</sup>

Após a CC, a peça obtida é referenciada para a execução de uma radiografia, de modo a avaliar as margens cirúrgicas e, de seguida, em contexto intraoperatório, é realizado um exame extemporâneo destas por um médico anatomopatologista.<sup>(17)</sup> Por fim, a peça cirúrgica obtida é marcada com clips, para permitir futura referência do leito tumoral em futuros tratamentos adjuvantes e controlos mamográficos.<sup>(17)</sup> Em situações excecionais, em que o tumor seja de dimensões extremamente diminutas, uma biópsia excisional é suficiente para removê-lo completamente (tendo assim um papel semelhante a uma tumorectomia), sem necessidade de proceder a cirurgias adicionais.<sup>(70,73)</sup>

Os diferentes tipos de mastectomia são indicados para carcinomas invasivos da mama localmente avançados, multicêntricos, inflamatórios, microcalcificações malignas, confirmadas por biópsia, com extensa distribuição na mama e situações onde não é possível conservar a integridade da mama ou que exista alguma contraindicação para CC e radioterapia adjuvante (RTA).<sup>(17,72)</sup> Estes tipos de intervenção cirúrgica tem sofrido uma grande evolução ao longo do tempo, com diversas alterações.<sup>(17)</sup>

Na mastectomia simples ou total, toda a mama é excisada, juntamente com alguns nódulos linfáticos, se necessário.<sup>(70,73)</sup> Entretanto, a mastectomia radical modificada consiste num procedimento em que a mama afetada, a maioria ou totalidade dos nódulos linfáticos axilares presentes, o revestimento dos músculos peitorais e algumas vezes, parte dos músculos a parede torácica são excisados.<sup>(70,73)</sup> Por último, na mastectomia radical (antigamente, mastectomia radical de Halsted), procede-se à resseção da totalidade da mama, músculos grande e pequeno peitorais e à linfadenectomia axilar dos níveis I, II e III.<sup>(17,70)</sup> Esta era a técnica *standard* até aos últimos anos, contudo já não é atualmente prescrita, sendo apenas recomendada caso o tumor apresente difusão nos músculos peitorais adjacentes à mama afetada.<sup>(17,70)</sup>

A partir da década de 90, surgiram novas técnicas de mastectomia, nomeadamente a mastectomia subcutânea ou poupadora de pele e/ou do complexo areolomamilar (CAM), que permite a reconstrução mamária imediata.<sup>(17)</sup> A opção de reconstrução mamária imediata ou diferida também

deve ser concebida a todas as doentes submetidas a qualquer tipo de mastectomia (excetuando as com carcinoma inflamatório).<sup>(14)</sup>

Diversos estudos randomizados demonstraram que não existia diferença estatisticamente significativa na taxa de sobrevida geral, independentemente da estratégia cirúrgica realizada (CC ou mastectomia), sendo esta observação também válida, segundo a *Liga Portuguesa contra o Cancro*, para carcinomas da mama (localmente avançados ou localizados) em estádios I e II. <sup>(14,64)</sup>

### **1.2.9.2 Tratamento local (RT)**

Habitualmente, em contexto adjuvante (normalmente, pós-CC), muitos pacientes realizam RT sobre o parênquima residual da mama intervencionada (tipicamente, com um *boost extra* sobre a loca tumoral), com o intuito de destruir qualquer vestígio e resíduo de células neoplásicas que possam ter permanecido pós-operatório.<sup>(14,61,64,65)</sup>

Neste procedimento terapêutico, é utilizada radiação-X de alta energia para destruir células cancerígenas que ainda possam estar presentes no parênquima da mama afetada ou gânglios linfáticos adjacentes.<sup>(64,65)</sup> Consoante as necessidades da paciente, a RT também pode ser administrada em contexto neoadjuvante, que para além do seu objetivo principal já referido, também pode auxiliar na diminuição da dimensão tumoral, antes de uma intervenção cirúrgica.<sup>(64,65)</sup> A RT neoadjuvante é normalmente administra em casos onde o tumor é de grandes dimensões ou quando a sua excisão por cirurgia é difícil e fica comprometida, sendo utilizada em monoterapia ou associada a quimioterapia ou hormonoterapia.<sup>(64)</sup>

Existem dois tipos de RT que podem ser selecionados para o tratamento do cancro da mama: radiação externa (administrada em contexto ambulatorio, num local especializado para o efeito sobre o(s) local/locais afetado(s) - tipicamente um hospital ou clinica - durante 5 dias por semana e num período variável de semanas – normalmente 4 a 6 semanas) e radiação interna (proveniente de um material radioativo colocado diretamente na região da mama afetada, ficando assim internado no meio hospitalar; o material permanece durante vários dias e é retirado antes da alta hospitalar).<sup>(64,65)</sup> De referir também que a RT deve ser iniciada 3 a 4 semanas após cirurgia e não mais do que 30 semanas após.<sup>(14)</sup>

Tal como qualquer medida terapêutica, uma intensa exposição a radiação está associada a diversos efeitos adversos, incluindo fadiga, inchaço, alterações cutâneas (que gradualmente

desaparecem), danos cardíacos e pulmonar, linfedema e um maior risco para recorrências malignas.<sup>(65)</sup>

### 1.2.9.3 Tratamento sistêmico

Determinados tipos de tratamentos sistêmicos adjuvantes são recomendados, como a quimioterapia, em casos clínicos onde haja presença de um tumor de grandes dimensões, que seja identificado como agressivo e/ou que envolva malignamente gânglios linfáticos.<sup>(66)</sup>

A quimioterapia, tipicamente administrada em contexto pós-operatório, consiste no uso de fármacos para destruir células neoplásicas que possam ter escapado pela circulação linfática ou sanguínea, diminuindo assim o risco de uma possível recorrência tumoral.<sup>(64,66)</sup> Esta medida terapêutica pode ser administrada como uma combinação de vários agentes (método já comprovado como muito eficaz em diversos estudos) ou em monoterapia, por via oral ou intravenosa.<sup>(64,66)</sup> Usualmente, a sua administração ocorre em contexto ambulatorio, sem necessidade de internamento em meio hospitalar.<sup>(64)</sup>

Uma das combinações de agentes mais recomendada e que, pacientes que optam por esta solução têm apresentando uma boa resposta ao longo do tempo é a combinação CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil (5-FU)).<sup>(66)</sup> Outras variações a agentes de quimioterapia combinados que estão a ser progressivamente mais prescritas, devido ao aumento da taxa de resposta, são a intercalação entre CMF e uma terapia à base de adriamicina, denominada de CAF (ciclofosfamida com doxorubicina (adriamicina) e fluorouracil (5-FU)), vincristina (Oncovin) e prednisona.<sup>(66)</sup>

Algumas das combinações são administradas em ciclos que podem durar entre 2 a 6 meses, enquanto que outras podem ser administradas durante um ano ou mais.<sup>(66)</sup> Ultimamente, a decisão sobre o início da quimioterapia e a sua duração é muito personalizada e individualizada, variando também consoante diferentes opiniões médicas.<sup>(66)</sup>

A terapêutica hormonal é utilizada com o objetivo de prevenir o crescimento e progressão tumoral na mama, a sua difusão e/ou possível recorrência do cancro da mama.<sup>(64,67)</sup> O seu principal mecanismo de ação é o impedimento do “acesso” a hormonas endógenas que as células neoplásicas destes subtipos endócrino-dependentes necessitam para crescer e progredir (neste caso, estrogénio e progesterona), bloqueando os HR específicos existentes.<sup>(64,67)</sup> Todos os tumores que tenham confirmação patológica e laboratorial de positividade para recetores hormonais (por exemplo, se

apresentarem recetores de estrogénio ou progesterona no material biopsado e analisado) têm indicação para iniciar hormonoterapia.<sup>(64,67)</sup> Tal como o exemplo da quimioterapia, as terapêuticas hormonais apresentam atividade sistémica.<sup>(64)</sup>

A investigação nesta área tem demonstrado que, se um tumor for positivo para recetores hormonais, terapias anti-estrogénio, como o fármaco tamoxifeno, podem ser uma boa opção de tratamento, já que irão bloquear o recetor alvo e inibir a progressão tumoral.<sup>(67)</sup>

O tamoxifeno pode ser utilizado com ou sem quimioterapia e é particularmente prescrito em mulheres acima dos 50 anos (sendo normalmente administrado sozinho em mulheres pós-menopáusicas e com baixo risco de recorrência da doença e associado a quimioterapia, em situações de alto risco de recidiva).<sup>(67)</sup> Como este agente apresenta alguns efeitos secundários semelhantes à menopausa (perda de peso, afrontamentos e mudanças temperamentais) e está associada a um maior risco de cancro do endométrio, normalmente não é prescrita em doentes mais jovens.<sup>(67)</sup>

Alguns ensaios clínicos que têm utilizado outras alternativas terapêuticas, como inibidores de aromatase (que inclui anastrozol, exemestano e letrozol) em monoterapia ou em combinação com tamoxifeno, demonstraram uma redução significativa da taxa de recorrência (porém associada somente a um ligeiro aumento na sobrevida geral das pacientes).<sup>(67)</sup> É de mencionar que, apesar dos diferentes regimes de hormonoterapia utilizados e seus períodos de tratamento (muitas vezes, entre 2 a 5 anos consecutivos de terapêutica hormonal), até à data não foi determinada uma duração *standard*, que seja segura e eficaz.<sup>(67)</sup>

Excecionalmente, pode ser recomendada a ablação profilática dos ovários (principalmente em mulheres pré-menopáusicas), para além da hormonoterapia, para suspender a progressão tumoral.<sup>(64,67)</sup> Isto deve-se ao facto de os ovários serem a principal fonte de produção de estrogénios no organismo (tal fenómeno que já não se observa durante a menopausa, uma vez que essa função ovárica cessa, acompanhada por um declínio natural desta produção hormonal).<sup>(64)</sup> A ablação destes anexos é conseguida através da cirurgia, radiação ou tratamento hormonal.<sup>(67)</sup>

O sistema imunitário é uma defesa natural do corpo contra diversas patologias, incluindo o cancro, infeções e outros efeitos adversos despoletados durante o tratamento desta entidade clínica.<sup>(68)</sup> Um sistema imunitário saudável distingue facilmente entre células saudáveis e tumorais, aniquilando estas últimas.<sup>(68)</sup>

Nesse sentido e tal como já é feito noutras neoplasias, a imunoterapia ou terapêuticas dirigidas/alvo pode ser utilizada como uma das muitas formas de tratamento de cancro da mama, com o objetivo de auxiliar, reparar, estimular e/ou fortalecer a capacidade inata de defesa do organismo contra infeções e neoplasias, podendo bloquear assim o crescimento tumoral e a sua disseminação.<sup>(64,68)</sup> Estas terapêuticas dirigidas ou alvo normalmente incluem anticorpos monoclonais ou agentes terapêuticos baseados em pequenas moléculas (como os inibidores de tirosina quinase).<sup>(64)</sup> Estes agentes conseguem detetar alvos específicos nas células neoplásicas ou até mesmo substâncias que lhes sejam necessárias para o seu crescimento e progressão (como oxigénio e nutrientes) e atacam especificamente as células tumorais alvo ou podem até bloquear a “alimentação do tumor”, afetando assim os mecanismos de angiogénese que a lesão tumoral necessita para sobreviver e progredir.<sup>(64)</sup>

Para o subtipo HER2+ de cancro da mama (onde há uma sobreexpressão do gene *HER2/neu*), a imunoterapia é frequentemente utilizada, com a utilização do fármaco *Trastuzumab/Herceptin*, um anticorpo monoclonal anti-HER2.<sup>(64,68)</sup> Este anticorpo bloqueia os recetores HER2 (como observado em capítulos anteriores), abrandando ou mesmo suspendendo o crescimento tumoral destes subtipos.<sup>(64,68)</sup> Ultimamente, ajuda também na diminuição da taxa de recorrência dos subtipos HER2+.<sup>(68)</sup> Outra medida terapêutica frequentemente administrada é o uso de inibidores da tirosina quinase, que pode também afetar o crescimento das células neoplásicas.<sup>(64)</sup> Por fim, a transplantação de medula óssea também é ocasionalmente recomendada para pacientes com cancro da mama de estágio IV.<sup>(68)</sup>

### **1.3 Quimioterapia neoadjuvante (QTNA)**

#### **1.3.1 Enquadramento histórico e objetivos**

No final da década de 70 e início de década de 80, começaram a surgir os primeiros estudos preliminares com a utilização de uma nova terapêutica, a quimioterapia pré-operatória ou QTNA no cancro da mama localmente avançado e/ou inoperável.<sup>(69)</sup>

Um dos primeiros estudos nesta área (*Lena et al. (1978)*<sup>(70)</sup>) com dados de 110 pacientes de cancro da mama inoperável (T3b-T4) com regimes de QTNA compostos por doxorubicina e vincristina, verificou que 89% dos doentes tiveram uma resposta objetiva ao tratamento (15,5% com resposta completa e 54,5% com resposta parcial) e a taxa de sobrevivência geral até 3 anos foi de

52,8% para estes doentes, superior ao observado no grupo de controlo que não recebeu QTNA (taxa de sobrevivência até 3 anos de 41%).<sup>(69,70)</sup> Estes resultados começaram a despertar o interesse acerca da QTNA e outros tratamentos neoadjuvantes e a sua integração nos diversos ensaios clínicos que surgiram posteriormente.<sup>(69)</sup>

Os regimes de QTNA também começaram a ser comparados com regimes de quimioterapia adjuvante (QTA) para o cancro da mama localmente avançado, nos múltiplos ensaios clínicos randomizados realizados, ao longo do tempo.<sup>(69)</sup> Um dos principais ensaios mostrou que os vários regimes de QTNA estavam associadas a uma sobrevivência geral ligeiramente mais prolongada (com uma média de follow-up de cerca de 34 meses,  $p=0,04$ ), o que permitiu confirmar que a melhor sobrevivência nestes doentes refletia o benefício da técnica terapêutica em geral e não de um regime/protocolo de QTNA em específico e que os *outcomes* conseguidos após QTNA não eram piores, mas sim semelhantes aos obtidos com a administração de QTA.<sup>(69)</sup>

Este conceito também foi creditado e reportado por outros ensaios clínicos, como os do *Institut Curie* (em França), *Royal Marsden Hospital* (Reino Unido), *European Organization for Research, Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Groups* e o de maior escala até à data, o ensaio clínico *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-18, randomizado e com dados de 1523 mulheres com cancro da mama operável (T<sub>1-3</sub>, N<sub>0-1</sub>).<sup>(69,71,72)</sup>

Esta análise mostrou resposta completa à QTNA em 35% dos pacientes, resposta parcial em 44% dos casos e doença estável em 17% e semelhante taxa de sobrevivência livre de doença em 5 anos e sobrevivência geral, entre regimes de QTNA e QTA.<sup>(69,71,72)</sup>

É possível concluir que, historicamente, a QTNA era apenas administrada em tumores da mama inoperáveis ou localmente avançados, todavia, atualmente, é cada vez mais recomendada para *downsizing* tumoral de doença localmente avançada (muitas vezes, previstas para mastectomia, devido à relação entre a dimensão tumoral e volume mamário), inoperável e operável local na mama e axila (especialmente, em pacientes com axila clinicamente positiva) e para controlo e manutenção, não só de cancros da mama localmente avançados e inflamatórios, mas sim para formas da patologia ainda em estádios.

### 1.3.2 Aspetos de doentes sob QTNA, nomeadamente com doença metastática

Em pacientes com tumores que sugiram doença agressiva, como carcinomas HER2+ ou com elevado índice proliferativo, a QTNA pode ser prescrita como forma de monitorizar a resposta à terapêutica *in vivo*, obtendo assim informação prognóstica.<sup>(17)</sup>

Vários ensaios clínicos têm demonstrado que a BGS é factível em doentes que tenham sido submetidos a QTNA, antes do esvaziamento axilar, com referência da presença de erradicação completa da metastização axilar em cerca de 20 a 70% de todos os doentes submetidos a QTNA e que apresentavam tumor da mama com nódulos axilares clinicamente positivos à data de diagnóstico.<sup>(74)</sup>

Nesse sentido, vários estudos na área têm tido como foco principal a diminuição da extensão do tratamento axilar para doentes com resposta excelente à QTNA, como o caso do ensaio publicado por Nguyen *et all* (2018), onde procuraram avaliar o benefício do uso de linfadenectomia axilar e BGS numa população de 430 doentes cN1 que tinham sido submetidos a QTNA.<sup>(74)</sup> De acordo com os resultados do estudo, o uso de BGS aumentou de 28%, em 2009 para 86%, em 2017 enquanto a prática de linfadenectomia axilar diminuiu de 100% (em 2009) para 38% (em 2017), para os doentes já submetidos a QTNA.<sup>(74)</sup> Também foi possível averiguar que a taxa de resposta completa à QTNA nos nódulos afetados foi de 46% e variou consoante o subtipo de cancro da mama.<sup>(74)</sup>

Ao contrário do cancro da mama diagnosticado precoce, onde o objetivo principal do tratamento é a cura, para pacientes com cancro da mama metastático ou localmente avançado, a ênfase principal do tratamento é atenuar a sintomatologia e prolongar a vida do paciente (tendo assim um carácter paliativo).<sup>(26)</sup> Durante o processo de metastização no cancro da mama, as células neoplásicas podem disseminar para outras regiões, através do sistema linfático e circulatório.<sup>(14)</sup> Os locais mais afetados são os ossos, pulmões, cérebro e fígado, mas os cancros da mama também têm capacidade de metastização noutros locais.<sup>(14,75)</sup>

Nesse sentido, vários investigadores estão a verificar se administrar quimioterapia pré-operativa pode diminuir um tumor de tal forma que permita a realização de uma tumorectomia ao invés de uma mastectomia, mas que possa também destruir células neoplásicas que se tenham disseminado para outras áreas.<sup>(76)</sup>

#### **1.4 Aspetos genéticos da população do Algarve**

“*Ser Algarvio não é uma característica genética e não é um estado de espírito ou profissão. E há algarvios para todos os gostos.*”<sup>(77)</sup> Tal como a citação refere, existe uma grande diversidade na população algarvia, podendo este conceito aplicar-se à presença possível de variabilidade genética no Algarve, nomeadamente relacionada com o cancro da mama, uma vez que, segundo dados do RON 2019, é uma das regiões presentemente com maior número de novos casos desta patologia.<sup>(30,35)</sup> No entanto, ainda não há muita informação nem literatura disponível que corrobore esta ideia. Porventura, poderá ser uma temática deveras interessante para abordar em futuros trabalhos de investigação clínica e científica nos próximos anos.

#### **1.5 Inibição da metástase e modelos pré-clínicos**

Os primeiros modelos de tumor *in vivo* foram desenvolvidos em meados da década de 1960.<sup>(78)</sup> Desde o desenvolvimento dos modelos de leucemia murina, os pesquisadores dedicaram um grande esforço de modelo de tumores sólidos no pequeno animal. Atualmente há uma variedade de modelos, cada um com vantagens e desvantagens para o “verificador de drogas” em busca de tratamentos otimizados. Para o tratamento do tumor da mama modelos animais são fundamentais para avaliação de novos procedimentos terapêuticos em desenvolvimento.<sup>(79)</sup> Estes modelos desempenham um papel significativo no esforço para desenvolver estratégias corretas.

Presentemente o status axilar com o gânglio sentinela é parte crítica do diagnóstico e tratamento do carcinoma de mama, já que dá o estadiamento da doença, que leva a eventual decisão do uso de quimioterapia bem como o prognóstico. O gânglio sentinela, por definição, é o primeiro linfonodo a receber drenagem linfática de uma determinada área do corpo. A introdução da BGS revolucionou a cirurgia do cancro da mama e também aqui o uso do modelo experimental é importante, para estudar os complexos mecanismos da doença oncológica e o processo de metástases no animal. Em particular no estudo da metastização a caracterização de um modelo experimental do gânglio sentinela mamário no rato de laboratório, com azul patente, por Gabriela Valadas, vem criar um potencial para verificação animal das múltiplas questões que se colocam a este nível.<sup>(80,81)</sup>

## 2 Objetivos

O objetivo principal deste estudo retrospectivo é a caracterização da série de doentes do Algarve, tratados no Hospital do Barlavento, com tumor da mama e que fizeram neoadjuvância, com verificação de recetores hormonais (ER e PR), Ki67%, HER2, bem como respetivos tipos histológicos.

Tem como objetivo secundário a verificação global do tipo de resposta obtida após a terapia neoadjuvante.

## 3 Materiais e métodos

### 3.1 Desenho do estudo retrospectivo

Para a concretização deste projeto de dissertação, foi inicialmente solicitado um pedido de autorização à Unidade de Apoio à Investigação – Centro de Formação, Investigação e Conhecimento do Centro Hospitalar e Universitário do Algarve (CHUA), E.P.E – Portimão, sendo este pedido aprovado pela Comissão de Ética e pelo Conselho de Administração do CHUA (proposta enviada e aprovada do projeto encontra-se disponível no **Anexo 9**).

Nesse sentido e em colaboração com os serviços hospitalares da Unidade de Mama CHUA, Cirurgia Geral e Oncologia, foi desenhado um estudo retrospectivo com doentes seguidos pela consulta de Senologia do CHUA, E.P.E – Portimão, entre 1 de janeiro de 2001 e 31 de Agosto de 2022. Nesse intervalo temporal de 21 anos, foi apurado um total de 2040 doentes tratados para o cancro da mama no CHUA, E.P.E – Portimão, que interessava aferir mediante os critérios de inclusão para o estudo.<sup>(82–84)</sup>

Assim sendo, a população alvo foi selecionada mediante os seguintes critérios: (1) caso clínico com acompanhamento na consulta de Senologia; (2) possuir um estadiamento completo e com dados clínicos disponíveis; (3) ter sido discutido em Consulta de Decisão Terapêutica (CDT) com proposta de realização de QTNA e posterior intervenção cirúrgica. Nesse sentido, todos os doentes que não apresentaram qualquer um destes critérios foram excluídos do estudo e apurou-se uma amostra final de 254 doentes, que prosseguiram para a próxima fase de análise deste estudo retrospectivo.

### 3.2 Pesquisa da literatura

A pesquisa bibliográfica complementar a este projeto foi realizada através das bases de dados *Pubmed*, *National Center of Biotechnology Information* (NCBI) e *Web of Science* e da ferramenta de pesquisa *Rayyan* QCRI, tendo sido utilizadas algumas destas palavras-chave: cancro da mama, tratamento neoadjuvante, quimioterapia neoadjuvante, etiologia, fatores de prognóstico, recetores hormonais e HER2, Ki67, processo de metastização do cancro da mama, epidemiologia, diagnóstico e estadiamento, tratamento, biomarcadores, classificação.

Foram também consultados livros de referência, revistas científicas, artigos e autoridades competentes referentes à área de interesse deste estudo.

### 3.3 Colheita e levantamento de dados

Os dados clínicos dos doentes mais recentes foram recolhidos a partir do Sistema de Apoio ao Médico (SClínico) do CHUA, E.P.E – Portimão, versão PCE 13.0, de forma anonimizada e cedidos pela cortesia dos médicos da Consulta de Senologia e Oncologia e do Serviço Hospitalar de Cirurgia Geral, tendo sido salvaguardada a confidencialidade dos dados, entre 6 de junho de 2022 e 15 de setembro de 2022. Para colmatar alguma falta de informação de dados dos casos clínicos mais antigos (onde a sua informação era escassa no SClínico, uma vez que o registo eletrónico só começou a ser integrado a partir de 2009/2010), procedeu-se à requisição e consulta de arquivos, relatórios e registos médicos disponíveis, em papel, cedidos pela cortesia do Posto de Administração do CHUA, E.P.E – Portimão.

Registaram-se a idade dos doentes, género, área de residência/demográfica, idade diagnóstica, grau histológico da biópsia e peça (GX, G1, G2 e G3), *status* (em percentagem) do índice de proliferação Ki67% (quando disponível, uma vez que começou a ser registado a partir de 2016 pelo Serviço de Anatomia Patológica do CHUA, E.P.E – Portimão), dos recetores hormonais e HER2 da biópsia e peça obtidas, tipo histológico da biópsia e peça (HER2+, HR+, ER+, PR+, Triplo Negativo e Triplo Positivo), estadiamento do tumor (I, II ou III) para biópsia e peça, *status* menstrual (pré-menopausa ou menopausa), BI-RADS ao diagnóstico e *follow-up* (para ambas as mamas, desde BI-RADS 1 a 6, quando disponível essa informação), dimensão tumoral antes e após QTNA (em mm), *status* axilar pré e pós-QTNA (positivo ou negativo), resposta à terapêutica de QTNA (PARCIAL/COMPLETA), informação sobre terapêuticas paliativas (SIM/NÃO), a

presença de recorrência (SIM/NÃO), tipo (LOCAL/DISTÂNCIA, sendo esta última caracterizada), medidas terapêuticas adjuvantes (SIM/NÃO), alta hospitalar (SIM/NÃO), óbito (SIM/NÃO) e antecedentes dos doentes (pessoais, ginecológicos – quando aplicável -, familiares e cirúrgicos).

Toda esta colheita foi realizada através do programa *Excel* e teve como base para este projeto (para algumas das variáveis estudadas) uma *database* prévia, com dados disponíveis de 89 doentes (com informação a abranger um período de estudo desde 2016 a 2021), construída pelo aluno Duarte Próspero, em março de 2022, no âmbito da Comunicação Módulo de Escolha do Estudante II, do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas da Universidade do Algarve (FMCB – UA1g)<sup>(85)</sup>

### 3.4 Análise estatística

A análise estatística deste trabalho seguiu a metodologia mais frequente para este tipo de estudos retrospectivos. Todos os dados obtidos foram analisados no programa IBM® SPSS® *Statistics*, versão 29, a partir do qual foi realizada uma análise descritiva para caracterizar a amostra obtida (através do cálculo de medidas de localização e de dispersão, da construção de tabelas de frequência e de gráficos) e realizada também uma análise inferencial, cujos procedimentos utilizados se encontram abaixo descritos.

As associações das variáveis qualitativas nominais (ou tratadas como tal) foram analisadas recorrendo ao teste de independência do Qui-Quadrado (de Pearson), que testa as hipóteses:

$H_0$ : As variáveis são independentes *vs.*  $H_1$ : As variáveis não são independentes.

O teste do Qui-Quadrado tem por base a análise da tabela de contingência que relaciona as duas variáveis.<sup>(86)</sup> Quando o teste do Qui-Quadrado leva a concluir pela existência da relação entre as variáveis é interessante medir a intensidade da relação.<sup>(86)</sup> Para situações onde, na análise de tabelas de contingência, a amostra de dados era pequena (<20) e o número de observações numa ou mais células da tabela era menor que 5, foi utilizado o Teste Exato de Fisher, como alternativa ao teste do Qui-Quadrado.<sup>(87,88)</sup> No SPSS, o *p-value* do Teste Exato de Fisher é automaticamente calculado aquando da análise do teste do Qui-Quadrado, uma vez que ambos testam a existência estatística de uma associação significativa entre duas várias categóricas.<sup>(87-89)</sup>

Na análise de variáveis quantitativas utilizaram-se testes paramétricos (teste t para amostras independentes) sempre que foi possível assumir a normalidade dos dados e testes não paramétricos

(Wilcoxon Mann-Whitney e testes de proporção binomial) nas situações em que não foi possível assumir a normalidade.<sup>(86)</sup> Para além dos testes não paramétricos mencionados, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis, que testa a hipótese de múltiplos grupos de dados independentes provirem de diferentes populações, utilizado, neste estudo, para análises que envolviam os diferentes grupos de tipos histológicos.<sup>(90)</sup>

Com base nos níveis de significância (*p-value*) obtidos nos outputs do SPSS para os testes realizados, a regra de decisão para rejeitar a  $H_0$  foi: Rej.  $H_0$  se  $p\text{-value} \leq \alpha$ . Para os testes estatísticos realizados neste estudo apenas foi considerado o nível de significância  $\alpha=0.05$ .

## 4 Resultados

### 4.1 Análise descritiva dos dados

A distribuição dos casos ao longo dos anos da série está representada na **Figura 4.1 e Anexo 10**, onde se verifica que, nos dois últimos anos (dados obtidos até agosto de 2022), se encontram presentes 23,6% dos números da série. É relevante também denotar que a primeira doente diagnosticada e tratada com QTNA foi registada em 2001.



**Figura 4.1** – Distribuição dos doentes submetidos a QTNA por ano de diagnóstico (n=254); \*Dados disponíveis inclusive até agosto de 2022

Algumas das características gerais da população selecionada para QTNA, ao longo deste período de 21 anos (neste caso, género, idade diagnóstica e de menopausa, status menstrual e tipo de menopausa, área de residência, status de alta e serviço que deu alta, status de seguimento e serviço onde estão a ser acompanhados, óbito e tipo de antecedentes), encontram-se ilustradas na **Tabela 4.1**. Relativamente ao género (n=254), 99,6% (253) dos doentes eram do género feminino e 0,39% (1) eram do género masculino.

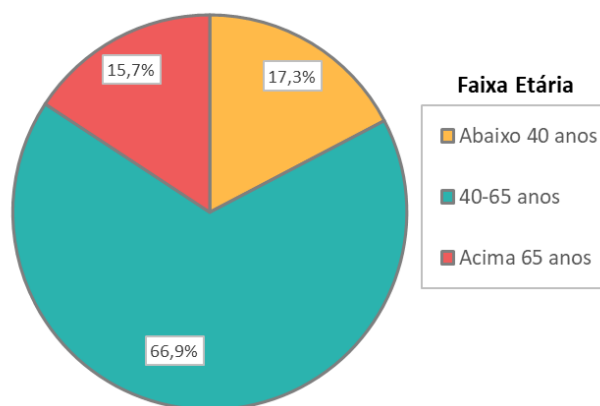
**Tabela 4.1.** Caracterização geral da população de pacientes submetida a QTNA (n=254).

<b>Caraterísticas gerais</b>	<b>Total (n=254)</b>
<b>Género, %</b>	
Feminino	253 (99,6%)
Masculino	1 (0,04%)
<b>Idade diagnóstica, anos</b>	
Média, DP <sup>1</sup>	51,91 (±12,032)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	52 (19,25)
<b>Status menstrual, %</b>	
Pré-menopausa	116 (45,8%)
Menopausa	137 (54,2%)
<b>Tipo de menopausa, %</b>	
Normal	85 (85,9%)
Cirúrgica	14 (14,1%)
<b>Idade da Menopausa</b>	
Média, DP <sup>1</sup>	48,78 (±4,82)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	50 (6)
<b>Concelho de Residência, %</b>	
Albufeira	19 (7,5%)
Aljezur	6 (2,4%)
Almodôvar	1 (0,4%)
Estremoz	2 (0,8%)
Faro	2 (0,8%)
Grândola	1 (0,4%)
Lagoa	30 (11,9%)
Lagos	51 (20,2%)
Monchique	8 (3,2%)
Odemira	4 (1,6%)
Palmela	1 (0,4%)
Portimão	83 (32,9%)
São Brás de Alportel	1 (0,4%)
Silves	32 (12,7%)
Sintra	1 (0,4%)
Vila do Bispo	10 (4,0%)
<b>Status Alta, %</b>	
Recebeu alta	34 (15,5%)
Não recebeu alta	186 (84,5%)
<b>Serviço que deu alta, %</b>	
Oncologia	28 (82,4%)
Senologia	6 (17,6%)
<b>Em seguimento atualmente, %</b>	128 (58,7%)
<b>Serviços onde há o seguimento, %</b>	
Oncologia	113 (88,3%)
Senologia	5 (3,9%)
Enfermagem de Oncologia	7 (2,8%)
Oncologia e Ginecologia Oncológica	1 (0,8%)
Senologia e Oncologia	2 (1,6%)

<b>Óbito, %</b>	
Sim	62 (24,4%)
Não	192 (75,6%)
<b>Antecedentes, %</b>	
Ginecológicas	181 (99,5%)
Pessoais	162 (74,7%)
Famíliares	95 (51,4%)
Cirúrgicas	126 (61,8%)

**Legenda:** <sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Amplitude interquartis

Relativamente à idade dos doentes, esta variou entre os 22 e os 79 anos, apresentando uma média de 51,909 anos, com um desvio padrão associado de 12,032 anos e uma mediana de 52 anos, com uma amplitude interquartis de 19,25 anos.



**Figura 4.2** - Distribuição dos doentes submetidos a QTNA por faixa etária (n=254)

Com base na variável “Idade”, foi criada a variável “Faixa etária” (n=254) (**Figura 4.2**) para avaliar a proporção consoante às faixas etárias. Foram criadas 3 categorias: <40 anos, dos 40-65 anos e >65 anos. 17,3% (44) dos doentes tinham <40 anos; 66,9% (170) tinham entre os 40 e os 65 anos; 15,7% (40) tinham >65 anos.

Entretanto, para o *status* menstrual à data do diagnóstico (n=253), 54,2% (137) das mulheres analisadas já se encontravam na menopausa e 45,85% (116) ainda eram pré-menopausicas. Referente ao tipo de menopausa, 85,9% (85) pacientes tinham um historial normal de menopausa, enquanto 14,1% (14) tiveram uma menopausa cirúrgica. No que diz respeito à idade da menopausa, a média associada era de 48,78 anos, com um desvio-padrão de 4,82 anos e a mediana era de 52 anos, com uma amplitude interquartis associada de 6 anos.

Em relação à área de residência (n=254), os principais concelhos da região do Barlavento, Algarve identificados foram: Portimão, com 32,9% (83) dos doentes; Lagos, onde moravam 20,2%

(51) dos doentes; Silves, com 12,7% (32) dos doentes; e Lagoa, onde 11,9% (30) dos doentes apresentavam residência. No total, foram identificados 11 concelhos algarvios como as principais áreas de residências dos doentes do estudo (2 deles já pertencentes ao Sotavento). Contudo, alguns destes doentes que eram seguidos pelo CHUA, E. P.E – Portimão apresentavam residência fora da região do Algarve (5 concelhos).

No que concerne ao status de alta clínica (n=254), 84,5% (186) dos doentes não receberam alta clínica e 15,5% (34) obtiveram alta. Destes, 28 (82,4%) doentes receberam alta do serviço de Oncologia e 6 (17,6%) obtiveram do serviço de Senologia. A respeito de doentes ainda em seguimento, estes constituem 58,7% (128) da amostra selecionada. Destes, 88,5% (113) tiveram a consulta médica mais recente pelo serviço de Oncologia, 3,9% (5) tiveram em consultas de Senologia, 2,8% (7) atualmente estão a ser seguidos pela Enfermagem de Oncologia (aguardando uma consulta de Oncologia), 0,8% (1) dos doentes estão a ser seguidos simultaneamente pelos serviços de Oncologia e Ginecologia Oncológica e 1,6% (2) tiveram recentemente consultas nos serviços hospitalares de Oncologia e Senologia (em datas próximas).

Por fim, de acordo com os dados apresentados pela **Tabela 4.1** (indicada acima), relativamente à taxa de óbito presente na população de doentes obtida, 24,4% (62) desta já faleceu durante o período abrangido por este estudo; em relação ao tipo de antecedentes mais comuns identificados, 99,5% (181) dos doentes apresentavam algum tipo de historial ginecológico, 74,7% (162) exprimiam algum tipo de antecedente pessoal, 51,4% (95) dos doentes eram acompanhados por algum exemplo de história familiar de cancro e 61,8% (126) apresentavam antecedentes cirúrgicos. Na **Tabela 4.2**, caracterizam-se uma série de parâmetros referente ao tumor.

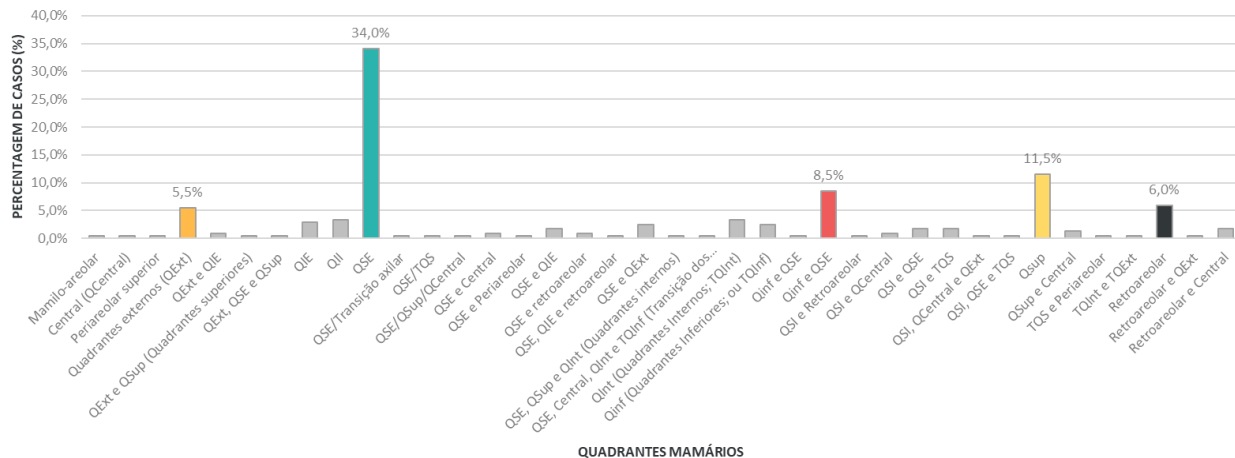
**Tabela 4.2.** Caracterização geral de diversos parâmetros referentes ao foco tumoral primário (n=254).

<b>Caraterísticas</b>	<b>Pré-QTNA</b> (n=254)	<b>Pós-QTNA</b> (n=254)
<b>Localização tumoral, %</b>		
ME <sup>3</sup>	115 (45,5%)	99 (44,4%)
MD <sup>4</sup>	135 (53,4%)	121 (54,3%)
Ambas	3 (1,2%)	3 (1,3%)
<b>Tamanho do tumor primário, mm</b>		
Média, DP <sup>1</sup>	38,194 (±17,9090)	16,536 (±16,4143)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	34 (25)	15 (25)
<b>Status multifocal do tumor, %</b>		
Sim	67 (29,5%)	80 (35,9%)
Não	160 (70,5%)	143 (64,1%)
<b>Status axilar do tumor, %</b>		
Negativo	53 (23,2%)	122 (54,5%)
Positivo	175 (76,8%)	102 (45,5%)
<b>Estádio tumoral, %</b>		
0 (Sem neoplasia)	-	16 (23,5%)
IA	14 (6,3%)	9 (13,2%)
IB	1 (0,4%)	-
IIA	55 (24,6%)	15 (22,1%)
IIB	70 (31,3%)	13 (19,1%)
IIIA	47 (21,0%)	13 (19,1%)
IIIB	28 (12,5%)	1 (1,5%)
IIIC	9 (4,0%)	1 (1,5%)

**Legenda:** <sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Amplitude interquartis; <sup>3</sup>Mama esquerda; <sup>4</sup>Mama direita

No que concerne a localização tumoral por quadrantes mamários, como é possível visualizar na **Figura 4.3**, os principais quadrantes afetados antes do uso da QTNA (n=235) foram: o quadrante supero-externo (QSE), com 34,0% dos tumores localizados nessa região; os quadrantes superiores (QSup), afetados em 11,5% dos doentes; a transição entre os quadrantes inferiores (QInf) e QSE, afligidos em 8,5% das neoplasias; a região retroareolar/retromamilar, em 6,0% dos casos; e os quadrantes externos (QExt), atingidos em 5,5% dos cancros estudados.

Relativamente à localização tumoral, aquando do diagnóstico, 45,5% (115) dos tumores tinham como localização a mama esquerda (ME) e 53,4% (135) encontravam-se na mama direita (MD). É de notar que, em 4 (1,6%) doentes, o tumor estava presente em ambas as mamas. Já referente aos dados após a administração dos ciclos de QTNA, 44,2% (99) dos doentes apresentavam a neoplasia na ME, 54,0% (121) continham o foco principal na MD e em 1,8% (4) dos casos, o tumor alastrava-se nos dois seios.



**Figura 4.4** – Distribuição dos doentes por localização tumoral por quadrantes mamários, antes da administração de QTNA (n=235)

Posteriormente à administração da QTNA (n=187), os principais quadrantes mamários afligidos continuaram a ser idênticos (à exceção da transição entre os QInf e QSE): em 38,5% dos tumores, o QSE continuou a ser o mais afetado; seguido pelos QExt, em 12,8% dos doentes; por sua vez, os QSup e quadrante supero-interno (QSI) correspondiam às regiões mais afetadas, cada qual associado a 8,6% de todas as neoplasias estudadas; e, finalmente, a região retroareolar/retromamilar era a zona mais afetada em 5,3% dos cancros da mama analisados. Esta distribuição de frequências encontra-se ilustrada na **Figura 4.4**.



**Figura 4.3** – Distribuição dos doentes por localização tumoral por quadrantes mamários, após a administração de QTNA (n=187)

No que respeita o tamanho do tumor primário, aquando do diagnóstico, o tamanho médio é de 38,194mm com um desvio padrão associado de 17,9090mm; já a mediana registada é de 34mm, com uma amplitude interquartis de 24mm. Após a administração de QTNA, houve uma diminuição do tamanho médio, que passou para 16,536mm (com um desvio padrão de

16,4143mm). Relativamente à mediana associada, esta passou para 15mm, com uma amplitude interquartis de 25mm.

Em relação ao *status* multifocal do tumor, antes da administração de QTNA, 29,5% (67) dos tumores eram multifocais; já após este tratamento, 35,9% (80) eram multifocais. Para o *status* axilar do tumor, verificou-se que 23,2% (53) dos doentes apresentavam axilas negativas para o tumor e 76,8% (175) da população tinham axilas patologicamente positivas para cancro da mama, aquando do diagnóstico da patologia. Após a administração de QTNA, 54,4% (122) dos doentes apresentavam axila negativa e 45,5% (102), axila positiva.

Finalmente, para o estágio tumoral, como é possível verificar na **Tabela 4.2**, à data do diagnóstico de cancro da mama, 6,3% (14) dos doentes apresentavam um tumor de estágio IA; 0,4% (1) correspondiam ao estágio IB; 24,6% (55) eram classificados como estágio IIA; 31,3% (70) dos doentes continham um tumor de estágio IIB; 21,0% (47) dos casos eram associados a um estágio IIIA; 12,5% (28) correspondiam ao estágio IIIB; e, por fim, 4,0% (9) dos tumores eram identificados como neoplasias de estágio IIIC. Posteriormente à realização da QTNA, 13,2% (9) dos doentes apresentam um estágio tumoral IA; 22,1% (15) de todos os casos correspondiam ao estágio IIA; 19,1% (13), IIB; 19,1% (13), estágio IIIA; 1,5% (1), estágio IIIB; e 1,5% (1), estágio IIIC.

Referente ao grau histológico, como é possível observar abaixo na **Tabela 4.3**, destaca-se o grande número de doentes que apresentavam apenas tumores moderadamente diferenciados (G2) (14,6% dos casos) ou tumores pouco diferenciados (G3) (11,0% dos casos) na mama direita, antes da administração do tratamento neoadjuvante. Já para neoplasias na mama esquerda, verifica-se que os graus histológicos mais prevalentes antes do tratamento com QTNA são o G2 – moderadamente diferenciado, com 12,2% (31) dos doentes afetados e G3 -pouco diferenciado, correspondente a 11,8% (30) dos doentes.

Após a administração da QTNA, os graus histológicos mais prevalentes encontrados foram, na mama direita, tumores de G2 (moderadamente diferenciados), em 9,1% (23) dos doentes e tumores de G3, presentes em 6,7% (17) dos pacientes. Entretanto, para a mama esquerda, 7,5% (19) dos tumores presentes eram moderadamente diferenciados (G2) e 4,7% (12) apresentavam G3 (pouco diferenciados). É notável mencionar que, a maioria dos doentes, antes e após a administração da QTNA, não apresentavam dados suficientes para o registo do grau histológico e

que 56 (22,0%) doentes já não apresentavam neoplasia após tratamento neoadjuvante (não sendo possível fazer o estudo do grau histológico nestas situações).

**Tabela 4.3.** Distribuição dos tumores na mama dos diversos doentes submetidos a QTNA por grau histológico, antes e após a administração do tratamento neoadjuvante.

<b>Caraterísticas</b>	<b>Pré-QTNA<sup>1</sup></b> (n=254)	<b>Pós-QTNA<sup>1</sup></b> (n=254)
<b>Grau histológico, %</b>		
ME <sup>2</sup> e MD <sup>3</sup> : Sem tumor	-	56 (22,0%)
ME <sup>2</sup> : Sem tumor; MD <sup>3</sup> : Sem registo	57 (22,5%)	49 (19,3%)
ME <sup>2</sup> : Sem registo; MD <sup>3</sup> : Sem tumor	48 (18,9%)	50 (19,7%)
ME <sup>2</sup> e MD <sup>3</sup> : Sem registo	-	1 (0,4%)
ME <sup>2</sup> : Sem tumor; MD <sup>3</sup> : G1 – Bem diferenciado	12 (4,7%)	15 (5,9%)
ME <sup>2</sup> : Sem tumor; MD <sup>3</sup> : G2 – Moderadamente diferenciado	37 (14,6%)	23 (9,1%)
ME <sup>2</sup> : Sem tumor; MD <sup>3</sup> : G3 – Pouco diferenciado	28 (11,0%)	17 (6,7%)
ME <sup>2</sup> : G1 – Bem diferenciado; MD <sup>3</sup> : Sem tumor	8 (3,1%)	11 (4,3%)
ME <sup>2</sup> e MD <sup>3</sup> : G1 – Bem diferenciado	-	1 (0,4%)
ME <sup>2</sup> : G1 – Bem diferenciado; MD <sup>3</sup> : G2 – Moderadamente diferenciado	1 (0,4%)	-
ME <sup>2</sup> : G2 – Moderadamente diferenciado; MD <sup>3</sup> – Sem tumor	31 (12,2%)	19 (7,5%)
ME <sup>2</sup> e MD <sup>3</sup> : G2 – Moderadamente diferenciado	2 (0,8%)	-
ME <sup>2</sup> : G3 – Pouco diferenciado; MD <sup>3</sup> : Sem tumor	30 (11,8%)	12 (4,7%)

**Legenda:** <sup>1</sup>Quimioterapia neoadjuvante; <sup>2</sup>Mama esquerda; <sup>3</sup>Mama direita

No que concerne à classificação BI-RADS, muitas vezes utilizada no contexto clínico, durante exames imagiológicos, a distribuição dos pacientes submetidos à QTNA conforme os diferentes valores de BI-RADS (para a mama esquerda e direita) encontra-se disponível no **Anexo 11**. É relevante apenas mencionar que as classificações mais comuns na escala de BI-RADS, antes da administração de QTNA, foram de MD-6 e ME-3 (presente em 23,2% dos doentes), MD-2 e ME-6 (presente em 17,7% dos doentes) e MD-1 e ME-6 (visível em 5,5% de todos os pacientes). Já após o tratamento neoadjuvante, as classificações BI-RADS mais prevalentes foram de somente ME-2 (presente em 14,6% das neoplasias da mama avaliadas), apenas MD-2 (com 13,8% dos doentes afetados) e MD-6 e ME-3, correspondentes a 9,1% de todos os doentes.

Relativamente aos biomarcadores analisados (recetores hormonais – ER e PR; HER2 e Ki67), os dados referentes às taxas de positividade e respetivos valores percentuais dessa positividade (n=254), obtidos através da análise patológica das biópsias e peças operatórias, para cada biomarcador, encontram-se registados na **Tabela 4.4**.

**Tabela 4.4.** Caracterização dos doentes submetidos a QTNA referente ao *status* hormonal do tumor primário (n=254).

<b>Status hormonal do tumor</b>	<b>Pré-QTNA<sup>6</sup></b> (n=254)	<b>Pós-QTNA<sup>6</sup></b> (n=254)
<b>Positividade para ER<sup>3</sup>, %</b>		
Sim	150 (64,7%)	102 (77,3%)
Não	82 (32,3%)	30 (22,7%)
<b>Valor percentual de ER<sup>3</sup>, %</b>		
Média, DP <sup>1</sup>	74,69 (±31,934)	76,50 (±28,227)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	90 (25)	85 (20)
<b>Positividade para PR<sup>4</sup>, %</b>		
Sim	126 (54,5%)	84 (64,1%)
Não	104 (45,5%)	47 (35,9%)
<b>Valor percentual de PR<sup>4</sup>, %</b>		
Média, DP <sup>1</sup>	60,40 (±33,881)	47,03 (±33,825)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	70 (70)	50 (60)
<b>Registo de Ki67, %</b>		
Sim	100 (39,4%)	27 (10,6%)
Não	154 (60,6%)	227 (89,4%)
<b>Valor percentual de Ki67, %</b>		
Média, DP <sup>1</sup>	40,50 (±21,725)	24,81 (±25,254)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	30 (34)	10 (27)
<b>Positividade para HER2<sup>5</sup>, %</b>		
Sim	61 (28,2%)	28 (21,1%)
Não	155 (71,8%)	105 (78,9%)

**Legenda:** <sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Amplitude interquartis; <sup>3</sup>*Estrogen receptors* (em português, recetores de estrogénio); <sup>4</sup>*Progesterone receptors* (em português, recetores de progesterona); <sup>5</sup>*Human epidermal growth factor receptor 2*; <sup>6</sup>Quimioterapia neoadjuvante

Nomeadamente para os ER, aquando do diagnóstico, 64,7% (150) de todos os tumores eram positivos para este tipo de recetores, apresentando um valor médio nas biópsias obtidas de 74,69%, com desvio-padrão associado de 31,934% e uma mediana de 90%, com amplitude interquartil de 25%. Após o tratamento com QTNA, 77,3% (102) de todos os tumores são positivos para ER, sendo que o valor médio percentual encontrado nas peças operatórias é de cerca de 76,50% (com um desvio padrão de 28,227%) e a mediana destes valores é de 85%, com uma amplitude interquartil de 20%.

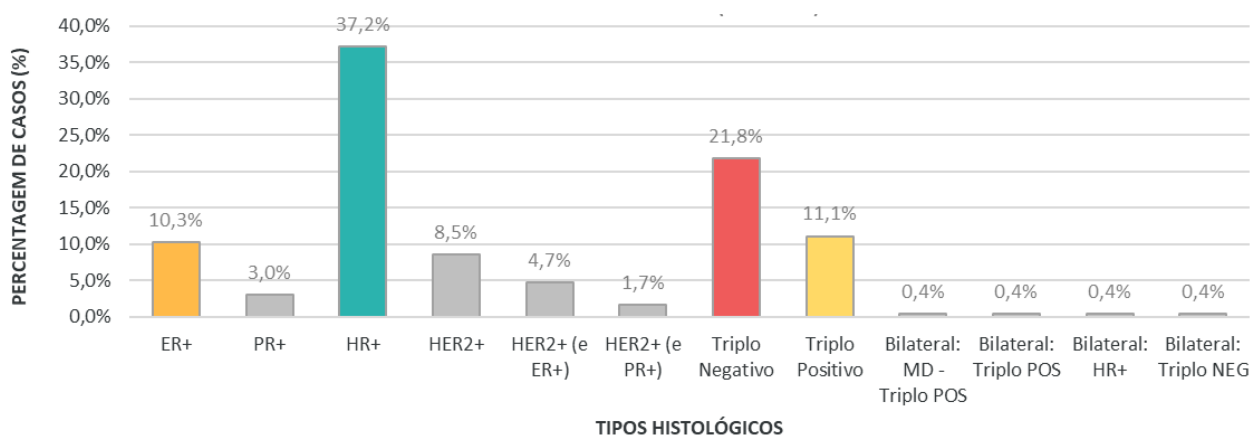
No que respeita os PR, 54,5% (126) dos doentes expressavam tumores positivos para estes recetores, com uma média percentual de positividade em biópsias de 60,40% (com um desvio padrão associado de 33,825%) e uma mediana de 70% (com uma amplitude interquartil de 70%), antes da administração da QTNA. Após o uso da terapia neoadjuvante, verificou-se que 64,1% (84) dos casos apresentavam tumores positivos para PR, com um valor percentual médio detetado nas

peças de 47,03%, com um desvio-padrão de 33,825% e uma mediana de 50%, com uma amplitude interquartil de 60%.

Para os recetores HER2, numa fase pré-QTNA, somente 28,2% (61) dos doentes expressavam tumores HER2+; já após a administração do tratamento, estes valores permaneceram semelhantes, com 21,1% (28) de todos os tumores estudados classificados como HER2+ e 78,9% (105) dos tumores como negativos para HER2.

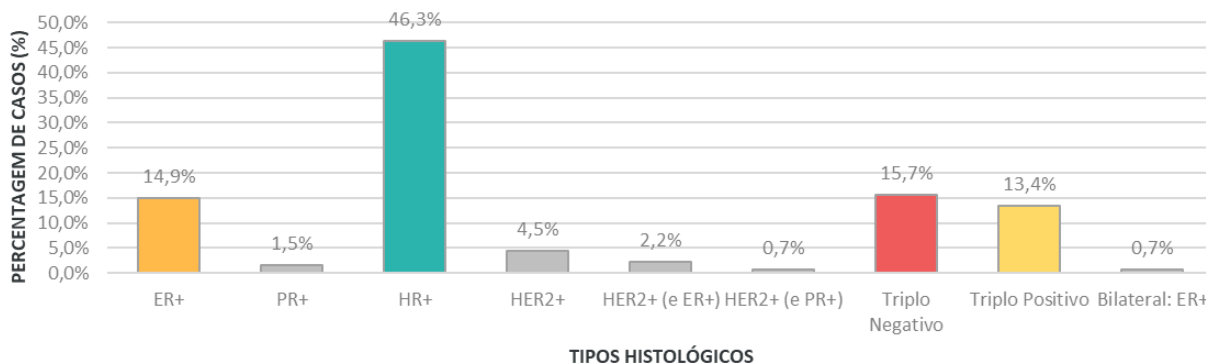
Em relação ao índice de proliferação (Ki67), apenas existiram dados disponíveis para este marcador em 39,4% (100) dos tumores avaliados, antes da administração da QTNA e em 10,6% (27) dos tumores, após a administração desta terapia neoadjuvante. O valor percentual médio e o valor mais frequente obtido em biópsias referente ao Ki67 foi, respetivamente, cerca de 40,50% (com um desvio-padrão de 21,725%) e 30% (com uma amplitude interquartil de 34%). Após o uso da QTNA, a média e a mediana obtidas nas peças foram, respetivamente, de 24,81% (com um desvio-padrão de 25,254%) e de 10% (com uma amplitude interquartil de 27%).

Procedendo para o *status* dos recetores hormonais e HER2 (n=234), os tipos histológicos mais frequentes detetados à data de diagnóstico foram os seguintes: 37,2% (87) dos doentes apresentavam tumores positivos para recetores hormonais (HR+); 21,8% (51) dos casos representavam tumores triplos negativos; 11,1% (26) dos doentes tinham tumores considerados como triplos positivos; e 10,3% (24) da população era representada por tumores positivos somente para ER (ER+). Esta distribuição de frequências encontra-se retratada na **Figura 4.5**.



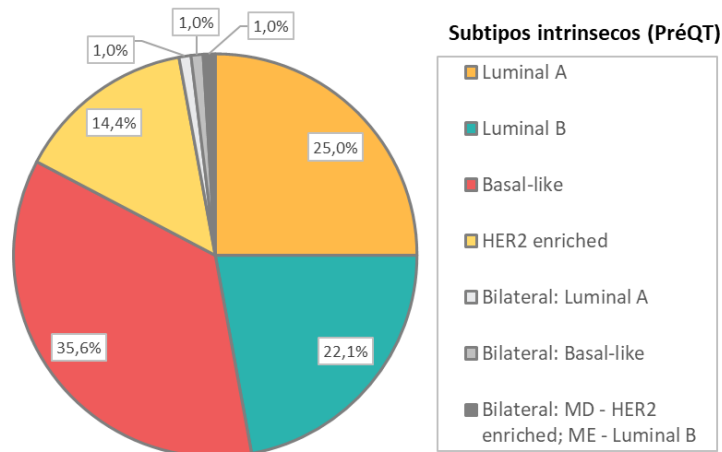
**Figura 4.5** – Gráfico de barras relativo aos diferentes tipos histológicos, baseados no status dos recetores hormonais e HER2, à data do diagnóstico (n=234).

Comparativamente, após administração de todo o esquema terapêutico selecionado de QTNA, os principais tipos histológicos identificados (n=134), consoante o *status* dos recetores hormonais, continuaram a ser idênticos, todavia com proporções associadas diferentes: 46,3% (62) dos casos representavam tumores positivos para recetores hormonais (HR+); 15,7% (21) dos doentes apresentavam tumores identificados como triplos negativos; 14,9% (20) da população era representada por tumores positivos somente para ER (ER+); e, por fim, 13,4% (18) de todos os casos eram constituídos por tumores triplo positivos. A distribuição de frequências relativa a estes dados está apresentada na **Figura 4.6**.



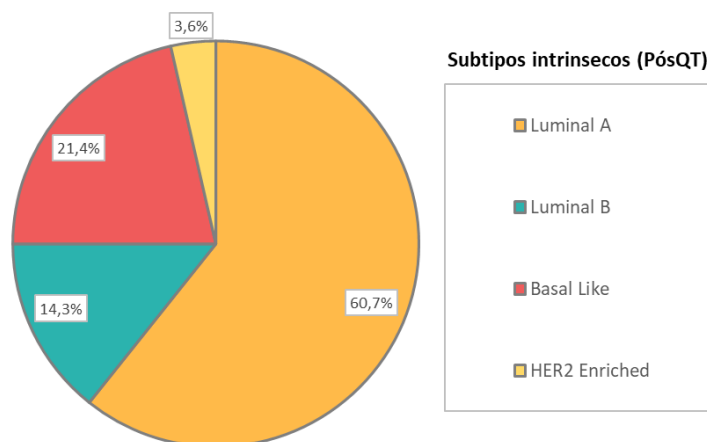
**Figura 4.6** – Gráfico de barras relativo aos diferentes tipos histológicos, baseados no status dos recetores hormonais e HER2, após a administração de QTNA (n=134).

Em relação aos subtipos intrínsecos (**Figura 4.7**; n=104), 35,6% (37) eram tumores *Basal-like* (ou triplo negativos); 25,0% (26) dos tumores diagnosticados eram Luminal-A; 22,1% (23) eram Luminal-B; e 14,4% (15) eram *HER2 enriched*. É relevante mencionar que, antes da administração da QTNA, também foram identificados 3 tumores bilaterais com classificação disponível para esta sistema: 1 (1,0%) era Luminal-A; outro (1,0%) era *Basal-like* nos dois seios; e o último (1,0%) apresentava, na mama esquerda, um tumor do tipo Luminal-B e, na mama direita, uma neoplasia classificada como *HER2 enriched*.



**Figura 4.7** – Distribuição dos doentes por subtipos moleculares do cancro da mama, antes da administração da QTNA (n=104)

Por sua vez, os subtipos moleculares mais frequentes, após a administração da QTNA (**Figura 4.8**; n=28), foram: tumores Luminal-A, agora correspondente a 60,7% (17) de todos os cancros da mama estudados; tumores *Basal-like*, presentes em 21,4% (6) dos casos; neoplasias Luminal-B, encontradas em 14,3% (4) dos doentes da população; e, por último, os tumores *HER2 enriched*, presente em 3,6% (1) de todos os casos avaliados.



**Figura 4.8** – Distribuição dos doentes por subtipos moleculares do cancro da mama, após administração da QTNA (n=28)

Relativamente para as terapias adjuvantes que foram administradas *à posteriori* na população estudada, todos os dados obtidos, nomeadamente acerca da QTA, hormonoterapia adjuvante (HTA), RTA e imunoterapias prescritas e realizadas, respetivos ciclos de tratamento

administrados e duração, encontram-se enunciados no **Anexo 12**. De mencionar apenas que, 25,1% (52) dos doentes realizaram posteriormente QTA, em média, durante 2,26 meses (associados a 2,049 meses de desvio-padrão); 84% (173) executaram regimes de RTA, com uma duração média 1,14 meses (com um desvio-padrão associado de 0,458 meses); 69,1% (143) dos pacientes foram submetidos a regimes de HTA, aproximadamente durante 4 anos (com um desvio-padrão associado de 2,940 anos); e 29,1% (60) da população foi recomendada para regimes de imunoterapia, com uma duração média de 0,61 anos (com um desvio padrão de 0,596 anos) e uma mediana de 1 ano (com uma amplitude interquartil associada de 0,404 anos).

Sobre o tipo de resposta terapêutica após a administração de QTNA (**Tabela 4.5**, n=254), verificou-se que 74,7% (171) dos doentes apresentaram uma resposta parcial e 25,3% (58) tiveram uma resposta terapêutica completa, após QTNA. De relatar também que se verificou que 20,8% (49) dos doentes necessitaram posteriormente de terapias paliativas (independentemente do tipo de resposta terapêutica ao tratamento neoadjuvante, cirurgia e terapias adjuvantes).

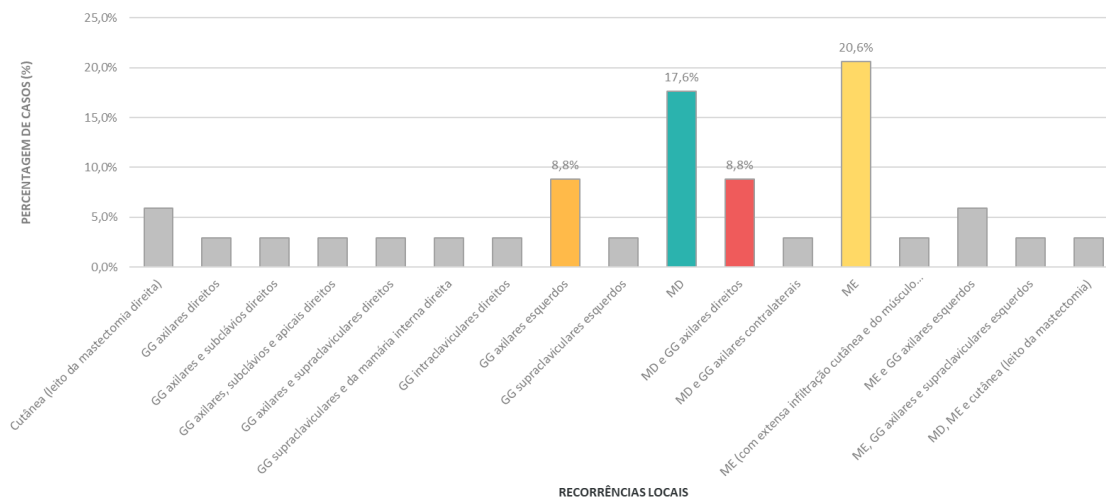
**Tabela 4.5.** Distribuição dos doentes submetidos a QTNA por resposta terapêutica ao tratamento neoadjuvante, necessidade de terapias paliativas posteriores, recorrências tumorais (locais ou disseminadas) e taxas de sobrevida geral e livre de doença (n=254)

<b>Caraterísticas</b>	<b>Total (n=254)</b>
<b>Resposta à QTNA<sup>3</sup>, %</b>	
Parcial	173 (75,5%)
Completa	56 (24,5%)
<b>Terapia paliativa, %</b>	
Sim	49 (20,8%)
Não	187 (79,2%)
<b>Recorrência tumoral, %</b>	
Sim	78 (31,5%)
Não	170 (68,5%)
<b>Recorrências locais, %</b>	
Sim	34 (13,7%)
Não	214 (86,3%)
<b>Recorrências à distância, %</b>	
Sim	67 (27,1%)
Não	180 (72,9%)
<b>Disease-free survival, meses</b>	
Média, DP <sup>1</sup>	38,39 (±31,966)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	28 (43,75)
<b>Overall survival, meses</b>	
Média, DP <sup>1</sup>	69,18 (±52,904)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	

**Legenda:** <sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Amplitude interquartis; <sup>3</sup>Quimioterapia neoadjuvante

Relativamente à presença de recidivas na população (**Tabela 4.5**), 68,5% (170) dos doentes não tiveram qualquer recorrência e 31,71% (78) dos doentes apresentaram algum tipo de recidiva durante *follow-up*. De mencionar também que procurou-se verificar o número de mortes associadas à presença de recorrências, sendo possível consultar os dados obtidos no **Anexo 13**. Nesse sentido, aferiu-se que 75,8% de todos os doentes que faleceram durante o período do estudo apresentavam, na altura do óbito, algum tipo de recorrência tumoral (existindo apenas 15 situações em que isso não aconteceu, uma vez que esses doentes apresentavam outras causas relacionadas com o óbito).

Acerca dos diferentes tipos de recorrências, verificou-se que 13,7% (34) dos doentes progrediram para recorrências locais (n=248), ao contrário dos restantes 214 doentes (86,3% dos casos), que não exibiram qualquer tipo de progressão tumoral local posterior. Dentro das recorrências locais (**Figura 4.9**, n=34), as principais formas de progressão tumoral identificadas foram: em 20,6% dos doentes, a progressão tumoral secundária na mama esquerda; seguida por focos secundários na mama direita, em 17,6% dos doentes; e por fim, a disseminação por gânglios axilares esquerdos e progressão simultânea na mama direita e gânglios axilares homolaterais presentes, respetivamente em 8,8% dos doentes.



**Figura 4.9** – Distribuição dos doentes por tipo de recorrências locais (n=34)

Já para o caso das recorrências à distância (n=247), foi possível averiguar que se encontravam presentes em 27,1% (67) dos casos (em contradição com os restantes 180 doentes – 72,9% - que não apresentavam qualquer tipo de progressão tumoral à distância). Entre as diferentes disseminações tumorais à distância encontradas (**Figura 4.10**; n=67), as principais foram disseminação óssea e hepática (em 13,4% dos casos); somente disseminação óssea (para 10,4%



tumor primário”, “*Status multifocal do tumor*”, “*Status axilar pré-QTNA*”, “*Status axilar pós-QTNA*”, “*Recorrência tumoral*” e “*Morte*”) e o tipo de resposta terapêutica à QTNA (“*Resposta Completa*” e “*Resposta Parcial*”). Como é plausível de averiguar, as variáveis que indicaram a presença de associações significativas com o tipo de resposta terapêutica à QTNA foram o *status* hormonal do tumor para os ER e HER2, o tamanho o tumor primário (antes e após o tratamento neoadjuvante), o *status* multifocal da neoplasia, o *status* axilar pós-QTNA e a taxa de recorrências tumorais. Os resultados atualizados e com uma maior extensão (n=254) das associações propostas previamente encontram-se descritas na **Tabela 4.6** (vermelho – resultados significativos para  $\alpha=0.05$ ; azul – resultados significativos para  $\alpha=0.10$ ).

**Tabela 4.6.** Resultados do teste do Qui-Quadrado e Mann-Whitney e *p-value* respectivos entre diversas variáveis clínicas relevantes, segundo o tipo de resposta terapêutica à QTNA.

<b>Caraterísticas</b>	<b>Total</b>	<b>Resposta completa</b>	<b>Resposta parcial</b>	<b><i>p-value</i></b>
<i>n</i> , %	254 (100%)	56 (24,4%)	173 (75,6%)	
<b>Idade diagnóstica, anos</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	51,91 ( $\pm 12,03$ )	50,66 ( $\pm 12,02$ )	52,40 ( $\pm 11,99$ )	
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	52 (19,25)	51 (19,25)	52 (18)	-
<b>Status menstrual, %</b>				
Pré-menopausa	116 (45,8%)	25 (23,8%)	80 (76,2%)	0,769 <sup>3</sup>
Menopausa	137 (54,2%)	31 (25,2%)	92 (74,8%)	0,828 <sup>3</sup>
<b>Status hormonal do tumor (PréQTNA<sup>5</sup>)</b>				
Positividade para ER, n (%)				
Sim	150 (64,7%)	25 (17,6%)	117 (82,4%)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Não	82 (35,3%)	31 (47,7%)	34 (52,3%)	
<b>Média, DP<sup>1</sup></b>	74,69% ( $\pm 31,93\%$ )	57,16% ( $\pm 39,63\%$ )	79,41% ( $\pm 28,07$ )	<b>0,007<sup>4</sup></b>
<b>Mediana, AIQ<sup>2</sup></b>	90% (25%)	80% (83%)	95% (15%)	
Positividade para PR, n (%)				
Sim	126 (54,5%)	22 (18,3%)	98 (81,7%)	<b>0,001<sup>3</sup></b>
Não	105 (45,5%)	34 (39,5%)	52 (60,5%)	
<b>Média, DP<sup>1</sup></b>	60,40% ( $\pm 33,88\%$ )	56,41% ( $\pm 34,94\%$ )	61,96% ( $\pm 34,21\%$ )	0,486 <sup>4</sup>
<b>Mediana, AIQ<sup>2</sup></b>	70% (70%)	60% (68%)	75% (70%)	
HER2, n (%)				
Positivo	61 (28,2%)	27 (48,2%)	29 (51,8%)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Negativo	155 (71,8%)	28 (20,4%)	109 (79,6%)	
Registo do índice Ki67, n (%)				
Sim	103 (40,6%)	34 (13,39%)	48 (18,90%)	-
Não	151 (59,4%)	22 (8,66%)	125 (49,21%)	
<b>Média, DP<sup>1</sup></b>	40,50% ( $\pm 21,73\%$ )	49,26% ( $\pm 22,67\%$ )	34,11% ( $\pm 19,55\%$ )	<b>0,003<sup>4</sup></b>
<b>Mediana, AIQ<sup>2</sup></b>	30% (34%)	50% (40%)	30% (30%)	

**Status hormonal do tumor (PósQTNA<sup>5</sup>)**

Positividade para ER, n (%)				
Sim	102 (77,3%)	4 (2,9%)	98 (96,1%)	0,526 <sup>3</sup>
Não	30 (22,7%)	2 (6,7%)	28 (93,3%)	
<b>Média, DP<sup>1</sup></b>	76,50% (±28,23%)	54,22% (±44,74%)	77,23% (±27,61%)	0,139 <sup>4</sup>
<b>Mediana, AIQ<sup>2</sup></b>	85% (20%)	75% (n.d)	85% (20%)	
Positividade para PR, n (%)				
Sim	84 (64,1%)	3 (3,6%)	81 (96,4%)	0,460 <sup>3</sup>
Não	47 (35,9%)	3 (6,4%)	44 (93,6%)	
<b>Média, DP<sup>1</sup></b>	47,03% (±33,83%)	82,50% (±3,54%)	46,05% (±33,76%)	0,208 <sup>4</sup>
<b>Mediana, AIQ<sup>2</sup></b>	50% (60%)	82,5% (n.d)	35% (63%)	
HER2, n (%)				
Positivo	28 (21,1%)	4 (14,3%)	24 (85,7%)	<b>0,016<sup>3</sup></b>
Negativo	105 (78,9%)	3 (2,9%)	102 (97,1%)	
Registo do índice Ki67, n (%)				
Sim	27 (10,6%)	0 (0,0%)	27 (100,0%)	-
Não	227 (89,4%)	56 (27,72%)	146 (72,28%)	
<b>Média, DP<sup>1</sup></b>	24,81% (±25,25%)	-	24,81% (±25,25%)	-
<b>Mediana, AIQ<sup>2</sup></b>	10% (27%)	-	10% (27%)	
<b>Tamanho do tumor, mm</b>				
Antes da QTNA <sup>5</sup>				
<b>Média, DP<sup>1</sup></b>	38,194 (±17,91)	35,740 (±19,92)	39,073 (±17,03)	<b>0,053<sup>4</sup></b>
<b>Mediana, AIQ<sup>2</sup></b>	34 (25)	28 (27,5)	35 (23)	
Depois da QTNA <sup>5</sup>				
<b>Média, DP<sup>1</sup></b>	16,536 (±16,41)	1,179 (±8,04)	21,844 (±15,19)	<b>0,000<sup>4</sup></b>
<b>Mediana, AIQ<sup>2</sup></b>	15 (25)	0 (0)	19 (16)	
<b>Multifocalidade do tumor, n (%)</b>				
Antes da QTNA <sup>5</sup>				
Sim	67 (29,5%)	10 (15,6%)	54 (84,4%)	<b>0,016<sup>3</sup></b>
Não	160 (70,5%)	44 (31,7%)	95 (68,3%)	
Depois da QTNA <sup>5</sup>				
Sim	80 (35,9%)	2 (2,5%)	78 (97,5%)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Não	143 (64,1%)	55 (38,5%)	88 (61,5%)	
<b>Status Axilar préQTNA<sup>5</sup>, n (%)</b>				
Negativo	53 (23,2%)	15 (34,1%)	29 (65,9%)	0,139 <sup>3</sup>
Positivo	175 (76,8%)	37 (23,1%)	123 (76,9%)	
<b>Status Axilar pósQTNA<sup>5</sup>, n (%)</b>				
Negativo	122 (54,5%)	56 (45,9%)	66 (54,1%)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Positivo	102 (45,5%)	-	102 (100,0%)	
<b>Recorrência tumoral, n (%)</b>				
Sim	78 (31,5%)	4 (5,1%)	74 (94,9%)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Não	170 (68,5%)	52 (35,1%)	96 (64,9%)	
<b>Óbito, n (%)</b>				
Sim	62 (24,4%)	5 (8,5%)	54 (91,5%)	<b>0,001<sup>3</sup></b>
Não	192 (75,6%)	51 (30%)	119 (70%)	

**Legenda:** <sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Amplitude interquartis; <sup>3</sup>Teste de Qui-Quadrado de Pearson; <sup>4</sup>Teste de Mann-Whitney; <sup>5</sup>Quimioterapia neoadjuvante;(p<0,05)

Da análise dos resultados do teste do Qui-Quadrado e Mann-Whitney apresentados na **Tabela 4.6**, verifica-se que existe evidência estatística de haver uma associação significativa, para  $\alpha=0.05$ , entre:

- O *status* hormonal do tumor (antes da administração da QTNA) para os ER ( $p\text{-value}=0,000$ ) e respetiva média ( $p\text{-value}=0,007$ ) com as diferentes respostas terapêuticas à QTNA: para a resposta parcial, existe um maior número de tumores com diagnóstico ER+, associados a valores percentuais de positividade mais elevados (detetados nas biópsias);
- O *status* hormonal do tumor (préQTNA) para os PR ( $p\text{-value}=0,001$ ) com o tipo de resposta ao tratamento neoadjuvante: para a resposta parcial, existe um maior número de doentes com tumores diagnosticados como PR+;
- O *status* hormonal tumoral (antes da administração da QTNA) para HER2 ( $p\text{-value}=0,000$ ) com o tipo de resposta terapêutica identificada: existe um número inferior de cancro da mama diagnosticados como HER2+ que apresentam uma resposta parcial ou completa;
- O *status* tumoral (préQTNA) para o índice Ki67 ( $p\text{-value}=0,003$ ) com a resposta terapêutica à QTNA: para os tumores com uma resposta completa, há um maior nível médio associado de Ki67, apresentando estas neoplasias uma maior taxa de proliferação;
- O *status* hormonal tumoral (após a administração de QTNA) para HER2 ( $p\text{-value}=0,016$ ) e o tipo de resposta ao tratamento neoadjuvante: para neoplasias da mama com resposta parcial, existe um menor número destas associadas com tumores HER2+ (identificados em peças operatórias);
- O tamanho do foco tumoral primário, após a administração da QTNA ( $p\text{-value}=0,000$ ) e a resposta terapêutica a este tratamento: para doentes com resposta completa, existe um menor tamanho tumoral médio associado às neoplasias da mama tratadas;
- O *status* multifocal do foco principal, antes e após tratamento neoadjuvante ( $p\text{-value}=0,016$  e  $0,000$ , respetivamente) e o tipo de resposta terapêutica à QTNA: para a resposta parcial, existe um maior número de tumores multifocais associados, quer antes e após administração da QTNA;
- O *status* axilar pós-QTNA ( $p\text{-value}=0,000$ ) e o tipo de resposta a esta terapia: para a resposta completa, todos os tumores associados apresentam uma axila negativa, após tratamento neoadjuvante;

- A taxa de recorrências tumorais ( $p\text{-value}=0,000$ ) e o tipo de resposta terapêutica à QTNA: existe um maior número de tumores com recorrências posteriores associados a uma resposta parcial ao tratamento neoadjuvante;
- A taxa de óbito ( $p\text{-value}=0,001$ ) e o tipo de resposta à terapia neoadjuvante: tanto para a resposta completa como parcial, existe um maior número de doentes com cancro da mama que não faleceram.

É ainda importante de salientar que, caso considerarmos  $\alpha=0.10$ , também é possível concluir que existe evidência estatística de haver uma associação significativa entre o tamanho do foco tumoral primário, antes da administração de QTNA ( $p\text{-value}=0,053$ ) e o tipo de resposta a esta terapia: para doentes com resposta parcial, existe um maior tamanho tumoral médio associado aos tumores da mama identificados no diagnóstico.

De seguida, foram alvo de investigação a existência de outras possíveis associações estatísticas significativas com o tipo de resposta terapêutica à QTNA. Alguns exemplos dessas foram associações entre o tipo de resposta terapêutica ao tratamento neoadjuvante escolhido e variáveis relacionadas com características gerais da população de doentes diagnosticados com cancro da mama (“Género”, “Tipo de menopausa”, “Idade da menopausa”, “Concelho de residência”, “*Status Alta*”, “Serviço clínico que prescreveu alta”, “*Status* de seguimento em consulta” e “Serviço que presta seguimento”), entre o tipo de resposta à QTNA e localização do tumor primário (por mama e por quadrante, antes e após a administração de QTNA) e entre o tipo de resposta terapêutica à QTNA e a classificação BI-RADS, disponíveis para consulta, respetivamente, no **Anexos 15, 16 e 17**. Destas, apenas foi detetada uma associação estatisticamente significativa entre o número de doentes com cancro da mama atualmente em seguimento e o tipo de resposta à QTNA: onde existe um maior de número de doentes em seguimento com resposta parcial ao tratamento neoadjuvante.

Entretanto, procurou-se também tentar estabelecer uma relação entre os diferentes tipos histológicos e a resposta terapêutica à QTNA, novamente, através do teste de Qui-Quadrado de Pearson. Para estas variáveis, os resultados estão disponíveis abaixo na **Tabela 4.7** (vermelho – resultados significativos para  $\alpha=0.05$ ).

**Tabela 4.7.** Resultados do teste do Qui-Quadrado e *p-value* respetivos entre os diferentes tipos histológicos e a resposta terapêutica à QTNA.

Características		Resposta Completa	<i>p-value</i>	Resposta Parcial	<i>p-value</i>
Tumores HER2 <sup>2</sup> -	Triplo Negativos	16 (80,0%)	<b>0,030<sup>1</sup></b>	19 (54,3%)	<b>0,000<sup>1</sup></b>
	Tumores ER <sup>3</sup> +	4 (20,0%)		16 (45,7%)	
	Tumores PR <sup>4</sup> +	3 (37,5%)		4 (5,5%)	
	Tumores HR <sup>5</sup> +	5 (62,5%)		69 (94,5%)	
Tumores HER2 <sup>2</sup> +	Tumores HER2 <sup>2</sup> +	10 (71,4%)	<b>0,003<sup>1</sup></b>	8 (57,1%)	<b>0,013<sup>1</sup></b>
	HER2 <sup>2</sup> + e ER <sup>3</sup> +	4 (28,6%)		6 (42,9%)	
	HER2 <sup>2</sup> + e PR <sup>4</sup> +	2 (15,4%)		2 (13,3%)	
	Triplos Positivos	11 (84,6%)		13 (86,7%)	

**Legenda:** <sup>1</sup>Teste de Qui-Quadrado de Pearson; <sup>2</sup>Human epidermal growth factor receptor 2; <sup>3</sup>Estrogen receptors (em português, recetores de estrogénio); <sup>4</sup>Progesterone receptors (em português, recetores de progesterona); <sup>5</sup>Hormonal receptors (em português, recetores hormonais); (p<0,05)

Como é possível averiguar, todas as associações estabelecidas neste teste foram confirmadas como estatisticamente significativas. Nesse sentido, é notório concluir que:

- para doentes com uma resposta completa à QTNA, existe um maior número de tumores da mama triplos negativos (*p-value*=0,030), HER2+ e triplos positivos (*p-value*=0,003) associados;
- para doentes com uma resposta parcial ao tratamento neoadjuvante, está associado um maior número de tumores HR+ (*p-value*=0,000) e triplos positivos (*p-value*=0,013).

O mesmo teste estatístico foi utilizado para verificar a existência de associações significativas entre o subtipo intrínseco dos diversos cancros da mama estudados e o tipo de resposta terapêutica à QTNA, sendo que os resultados estão presentes na **Tabela 4.8** (vermelho – resultados significativos para  $\alpha=0.05$ ).

**Tabela 4.8.** Resultados do teste do Qui-Quadrado e *p-value* respectivos entre os diferentes subtipos intrínsecos de cancro da mama e a resposta terapêutica à QTNA.

<b>Caraterísticas</b>	<b>Total</b>	<b>Resposta completa</b>	<b>Resposta parcial</b>	<b><i>p-value</i></b>
<i>n</i> , %	254 (100%)	56 (24,4%)	173 (75,6%)	
<b>Subtipo Intrínseco (PréQTNA<sup>5</sup>), %</b>				
Luminal A	26 (25%)	2 (8,7%)	21 (91,3%)	<b>0,005<sup>1</sup></b>
Luminal B	23 (22,1%)	12 (57,1%)	9 (42,9%)	
<i>Basal-like</i>	37 (35,6%)	14 (60,9%)	9 (39,1%)	
<i>HER2<sup>2</sup> enriched</i>	15 (14,4%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	
Bilateral (MD <sup>3</sup> e ME <sup>4</sup> : Luminal A)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Bilateral (MD <sup>3</sup> e ME <sup>4</sup> : <i>Basal-like</i> )	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Bilateral (MD <sup>3</sup> : <i>HER2<sup>2</sup> enriched</i> ; ME <sup>4</sup> : Luminal B)	1 (1,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
<b>Subtipo Intrínseco (PósQTNA<sup>5</sup>), %</b>				
Luminal A	17 (60,7%)	0 (0,0%)	17 (100,0%)	<b>0,000<sup>1</sup></b>
Luminal B	4 (14,3%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	
<i>Basal-like</i>	6 (21,4%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)	
<i>HER2<sup>2</sup> enriched</i>	1 (3,6%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	

**Legenda:** <sup>1</sup>Teste de Qui-Quadrado de Pearson; <sup>2</sup>*Human epidermal growth factor receptor 2*; <sup>3</sup>Mama direita; <sup>4</sup>Mama esquerda; <sup>5</sup>Quimioterapia neoadjuvante; (p<0,05)

Da análise dos resultados apresentados na **Tabela 4.8**, verifica-se que existe evidência estatística de haver uma associação significativa, para  $\alpha=0.05$  entre o subtipo intrínseco de cancro da mama diagnosticado e o tipo de resposta terapêutica ao tratamento neoadjuvante, estando a existência de uma resposta terapêutica completa associada a um maior número de tumores classificados como *Basal-like* e uma resposta parcial associada a um número elevado de tumores diagnosticados como Luminal-A. O mesmo também pode ser afirmado para a associação entre os subtipos intrínsecos detetados em contexto anátomo-patológico e a resposta terapêutica à QTNA, em que, para uma resposta parcial, existe um maior número associado de tumores classificados como Luminal-A.

Por outro lado, também procurou-se identificar a evidência de associações significativas entre a resposta terapêutica ao tratamento neoadjuvante selecionado e o grau histológico e estágio tumoral, antes e após a administração da QTNA (**Anexo 18**); e entre o tipo de resposta à QTNA e o tipo de tratamento adjuvante posteriormente realizado (quimioterapia, hormonoterapia, RT e imunoterapia), onde os resultados obtidos encontram-se descritos no **Anexo 19**. Apenas as percentagens de administração de QTA, HTA e de imunoterapia apresentaram associações significativas com o tipo de resposta terapêutica ao tratamento neoadjuvante (em todas,

*p-value=0,000*), o que significa que, para uma resposta parcial, existe um maior número de doentes que realizaram QTA, HTA ou imunoterapia (comparativamente com os resultados para uma resposta completa).

Pelos resultados dos testes do Qui-Quadrado e Mann-Whitney, verificou-se apenas a evidência estatística de associações significativas entre o tipo de resposta e o grau histológico detetado na mama esquerda, antes e depois do tratamento neoadjuvante (respetivamente, com *p-value=0,048* e *0,000*), onde é possível afirmar que, para doentes com uma resposta parcial, existe um maior número associado de tumores classificados, antes e após a administração de QTNA, como moderadamente diferenciados(G2); entre o tipo de resposta terapêutica e o grau histológico detetado na mama direita, apenas após a administração da QTNA (*p-value=0,000*), o que comprova que, para uma resposta parcial, há um maior número associado de tumores classificados como moderadamente diferenciados (G2); entre o tipo de resposta à QTNA e o estágio tumoral, após o uso do tratamento neoadjuvante (*p-value=0,000*), o que traduz que, para uma resposta parcial, há um maior número associado de tumores com estágio IIIC.

Por fim, como foco de estudo, procurou-se verificar a existência de associações estatisticamente significativas para o tipo de respostas terapêuticas à QTNA com o uso de terapias paliativas, a presença de recorrências *a posteriori* (locais ou disseminadas) e respetivos tecidos afetados pela progressão tumoral posterior (dados presentes no **Anexo 20**) e as taxas de sobrevida geral (em inglês, *overall survival*) e de sobrevida livre de doença (em inglês, *disease-free survival*). Os resultados dessa análise, através do teste do Qui-Quadrado, encontram-se apresentados na **Tabela 4.9**.

**Tabela 4.9.** Resultados do teste do Qui-Quadrado e *p-value* respectivos entre o uso de terapia paliativa, recorrências (locorregionais ou à distância) e taxas de sobrevida geral e livre de doença e a resposta terapêutica à QTNA.

<b>Caraterísticas</b>	<b>Total</b>	<b>Resposta completa</b>	<b>Resposta parcial</b>	<b><i>p-value</i></b>
<i>n</i> , %	254 (100%)	56 (24,4%)	173 (75,6%)	
<b>Terapia Paliativa, %</b>				
Sim	49 (20,8%)	2 (4,1%)	47 (95,9%)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Não	187 (79,2%)	56 (33,7%)	110 (66,3%)	
<b>Recorrências, %</b>				
Locais				
Sim	34 (13,7%)	2 (5,9%)	32 (94,1%)	<b>0,004<sup>3</sup></b>
Não	214 (86,3%)	56 (29,2%)	136 (70,8%)	
À Distância				
Sim	67 (27,1%)	4 (6,0%)	63 (94,0%)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Não	180 (72,9%)	54 (34,2%)	104 (65,8%)	
<b>Disease-free Survival, meses</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	38,39 (±31,966)	28,67 (±29,703)	40,48 (±31,857)	0,269 <sup>3</sup>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	28 (43,75)	20 (35)	32 (44)	
<b>Overall Survival, meses</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	69,18 (±52,904)	59,72 (±53,868)	79,65 (±49,795)	<b>0,002<sup>3</sup></b>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	64 (86,25)	40 (72,75)	78 (86,50)	

**Legenda:** <sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Amplitude interquartis; <sup>3</sup>Teste de Qui-Quadrado de Pearson; ( $p < 0,05$ )

Conforme a análise dos resultados obtidos acima, é possível visualizar que existiram evidências estatísticas de associações significativas, para  $\alpha = 0.05$ , entre:

- o uso de terapia paliativa e a resposta terapêutica ao tratamento neoadjuvante ( $p\text{-value} = 0,000$ ): para uma resposta parcial, existe um maior número associado de doentes que tiveram necessidade, *a posteriori*, de terapias paliativas;
- o tipo de recorrências presentes na população estudada e o tipo de resposta à QTNA (respectivamente,  $p\text{-value} = 0,004$  e  $0,000$ ): para doentes com resposta parcial à QTNA, existe um maior número associado de progressão tumoral posterior locorregional e disseminada (comparativamente, com os dados para a resposta completa);
- a taxa de *overall survival* e a resposta terapêutica à QTNA ( $p\text{-value} = 0,002$ ): para doentes com resposta parcial ao tratamento neoadjuvante, existe uma maior taxa média de sobrevida geral (e mediana desta) associada, em meses.

Relativamente para os tecidos e órgãos afetados pelos diferentes tipos de recorrência tumoral (resultados descritos no **Anexo 20**), verificou-se a evidência estatística de apenas uma associação significativa entre os diferentes tipos de metastização disseminada e a resposta terapêutica à QTNA

( $p$ -value=0,023), havendo para uma resposta parcial, um maior número de casos de doentes com diversas formas de progressão tumoral disseminada (com especial incidência para a presença de disseminação óssea e hepática, somente óssea, somente hepática, óssea e pulmonar e, por fim, disseminação óssea, hepática e pulmonar), comparativamente com os dados relacionados com a presença de uma resposta completa à QTNA.

Para avaliar o comportamento dos diferentes tipos histológicos de cancro da mama, aquando do diagnóstico, com diferentes variáveis numéricas relevantes para o estudo (neste sentido, “Idade de diagnóstico”, “Status hormonal do tumor”, “Tamanho do tumor primário (PréQTNA)”, “Tamanho do tumor primário (PósQTNA)”, “Disease-free survival” e “Overall survival”) e decifrar a possível presença de associações estatisticamente significativas entre estas variáveis, foram realizados testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis. Os resultados obtidos para cada associação estão presentes na **Tabela 4.10** (vermelho – resultados significativos para  $\alpha=0.05$ ).

**Tabela 4.10.** Resultados do teste de Kruskal-Wallis e respetivos p-values, entre os diferentes tipos histológicos de cancro da mama, identificados aquando do diagnóstico e diferentes variáveis numéricas analisadas.

Caraterísticas	Tipos Histológicos (PréQTNA <sup>4</sup> )								p-value
	ER <sup>5+</sup> (n=24)	PR <sup>6+</sup> (n=7)	HR <sup>7+</sup> (n=87)	HER2 <sup>8+</sup> (n=20)	HER2 <sup>8+</sup> (e ER <sup>5+</sup> ) (n=11)	HER2 <sup>8+</sup> (e PR <sup>6+</sup> ) (n=4)	Triplo Negativo (n=51)	Triplo Positivo (n=26)	
<b>Idade de diagnóstico</b>									
Média, DP <sup>1</sup>	53,71 (±12,70)	52,71 (±12,41)	50,99 (±11,56)	56,65 (±12,45)	47 (±7,06)	52 (±9,13)	53,67 (±12,72)	49,96 (±13,23)	0,413 <sup>3</sup>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	56 (23,25)	57 (15)	51 (18)	57,50 (19,50)	47 (11)	54,50 (16,50)	52 (20)	48,50 (20,50)	
<b>Status hormonal do tumor</b>									
<b>ER<sup>5</sup>, %</b>									
Média, DP <sup>1</sup>	57,54 (±39,91)	-	82,76 (±24,87)	-	53,64 (±38,60)	-	-	74,72 (±30,76)	<b>0,009<sup>3</sup></b>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	85 (84)	-	95 (10)	-	65 (75)	-	-	90 (30)	
<b>PR<sup>6</sup>, %</b>									
Média, DP <sup>1</sup>	-	26,14 (±26,69)	64,63 (±32,93)	-	-	35,75 (±35,34)	-	56,60 (±32,97)	<b>0,020<sup>3</sup></b>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	-	10 (40)	80 (65)	-	-	27,50 (65)	-	50 (63)	
<b>Ki67, %</b>									
Média, DP <sup>1</sup>	40,71 (±23,88)	57,50 (±22,17)	23,50 (±11,25)	38,21 (±21,00)	31,167 (±24,83)	-	53,06 (±20,43)	33,08 (±13,31)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	30 (35)	60 (43)	22,50 (15)	30 (33)	25 (25)	-	50 (30)	30 (18)	

<b>Tamanho do tumor primário, mm Antes da administração de QTNA</b>									
Média, DP <sup>1</sup>	36,696 (±19,07)	47,667 (±13,13)	40,406 (±16,65)	39,065 (±18,05)	31,80 (±20,89)	25,50 (±9,19)	36,136 (±17,81)	39 (±22,37)	0,268 <sup>3</sup>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	30 (36)	45,50 (16,75)	36 (22,58)	33 (35,93)	23,50 (29,25)	25,50 (n.d)	33,50 (18,50)	30 (25)	
<b>Depois da administração de QTNA</b>									
Média, DP <sup>1</sup>	23,40 (±22,07)	11,143 (±15,15)	21,165 (±14,45)	8,667 (±14,74)	8,727 (±11,89)	5,250 (±7,09)	8,829 (±14,10)	10 (±11,93)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	16,50 (26,90)	3 (21)	19 (11)	0 (15)	2 (17)	3 (12,75)	0 (15)	6 (16,50)	
<b>Disease-free survival, meses</b>									
Média, DP <sup>1</sup>	47,89 (±37,11)	29 (±11,31)	44,03 (±30,26)	27,40 (±33,75)	52 (±43,54)	10 (n.d)	18,47 (±25,93)	40,14 (±22,88)	<b>0,018<sup>3</sup></b>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	28 (71,50)	29 (n.d)	44 (41,75)	42,90 (46)	35,50 (74,50)	10 (0)	13 (18)	42 (46)	
<b>Overall survival, meses</b>									
Média, DP <sup>1</sup>	76,39 (±46,98)	76,71 (±60,40)	88,35 (±47,43)	42,90 (±36,91)	76,45 (±70,04)	94 (±66,06)	34,27 (±37,45)	60,27 (±57,11)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	79 (96)	64 (44)	86,50 (59)	34 (40,75)	37 (120)	81,50 (124,50)	18 (39)	36 (91,50)	

**Legenda:** <sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Amplitude interquartis; <sup>3</sup>Teste de Kruskal-Wallis; <sup>4</sup>Quimioterapia neoadjuvante; <sup>5</sup>Estrogen receptors (em português, recetores de estrogénio); <sup>6</sup>Progesterone receptors (em português, recetores de progesterona); <sup>7</sup>Hormonal receptors (em português, recetores hormonais); <sup>8</sup>Human epidermal growth factor receptor 2; (p<0,05)

Da análise dos resultados do teste de Kruskal-Wallis apresentados na Tabela 4.10, verifica-se que existe evidência estatística de haver uma associação significativa para  $\alpha=0.05$ , entre:

- o *status* hormonal do tumor para os ER ( $p\text{-value}=0,009$ ) e os diferentes tipos histológicos diagnosticados: para os tumores ER+, HR+, HER2+ (e ER+) e triplos positivos, existe um número percentual médio superior de células neoplásicas mamárias com presença de ER;
- o *status* hormonal da neoplasia para os PR ( $p\text{-value}=0,020$ ) e o tipo histológico, aquando do diagnóstico: para os tumores PR+, HR+, HER2+ (e PR+) e triplos positivos, existe uma maior percentagem de células neoplásicas mamárias, em contexto histológico, com presença de PR;
- o índice de proliferação Ki67 ( $p\text{-value}=0,000$ ) e os diferentes tipos histológicos de cancro da mama: para as neoplasias classificadas como PR+ e triplos negativos existe uma percentagem ligeiramente superior de células com altos níveis de proliferação celular;

- o tamanho do foco tumoral principal, após a administração de QTNA ( $p\text{-value}=0,000$ ) e o tipo histológico: para neoplasias da mama identificadas como HER2+ e HER2+/PR+, encontra-se associado um menor tamanho médio do tumor primário;
- a taxa de sobrevida livre de doença (*disease-free survival*) e os diferentes tipos histológicos para a neoplasia da mama detetados ( $p\text{-value}=0,018$ ): para câncros da mama classificados como HER2+/PR+, triplos negativos e PR+, existe uma menor taxa média de sobrevida livre de doença associada, em meses;
- e, por fim, a taxa de *overall survival* e o tipo histológico: para tumores triplos negativos e HER2+, existe uma menor taxa média associada de sobrevida geral, em meses.

Em nota conclusiva, apenas relatar que os resultados do teste de Mann-Whitney disponíveis para a evidência de associações estatísticas possíveis entre o intervalo de tempo desde data de diagnóstico de câncer da mama até à data da detecção de cada recorrência e tipo de resposta terapêutica à QTNA e entre o intervalo de tempo desde a data de diagnóstico de câncer da mama até à data de óbito e tipo de resposta terapêutica ao tratamento neoadjuvante encontram-se, respectivamente, nos **Anexos 21 e 22**.

## 5 Discussão

Naturalmente, é crucial caracterizar a população-alvo para os diversos tratamentos disponíveis no cancro da mama, sendo importante também verificar eventuais elementos de identidade comparativamente com o que é conhecido e reportado, tanto nas séries nacionais como nas internacionais. Neste caso, os nossos pacientes submetidos para tratamentos neoadjuvantes são de particular interesse, já que muitos apresentavam um risco elevado para eventuais recorrências e alto potencial de metastização.

Em relação à idade dos nossos pacientes, os dados obtidos são consistentes com a literatura disponível na região, uma vez que a maior incidência de novos casos é encontrada na faixa etária dos 45-69 anos (segundo o RON 2018) e, internacionalmente, dos 40-65 anos.<sup>(33,34)</sup> No entanto, a idade média é mais nova que o esperado, já que a nível nacional, a idade média ao diagnóstico, de acordo com *André M.R et al.*, é de cerca de 61 anos e, de acordo com os dados do NIH, 62 anos são apontados como a idade média para o diagnóstico de cancro da mama.<sup>(33,91)</sup> Esta discrepância observada nos nossos resultados pode dever-se ao facto de apenas os pacientes que realizaram QTNA terem sido estudados (e não o universo inteiro de pacientes de cancro da mama tratados durante estes 21 anos) ou devido a outros fatores de prognóstico que possam ter influenciado neste sentido (como variabilidade genética e mutações), uma vez que a incidência do cancro da mama está, gradualmente, a aumentar entre mulheres pré-menopausicas.<sup>(92,93)</sup>

Acerca da distribuição geográfica dos nossos dados, de momento, não existe literatura disponível para corroborar os nossos resultados já que, o estudo publicado em 2014, conduzido em Portugal, apenas avaliou as variações geográficas entre regiões e não dentro dessas mesmas áreas.<sup>(33)</sup> Em relação ao género dos pacientes de cancro da mama, os nossos resultados vão de encontro à literatura disponível, a nível global e nacional.<sup>(25,28,33,94)</sup>

Nomeadamente, em relação aos tipos histológicos de carcinoma da mama, os nossos dados vão ao encontro do que é observado no SEER 2015-2019, em que os tumores HR+ são o subtipo mais prevalente atualmente.<sup>(95)</sup> No entanto, o mesmo não pode ser afirmado para os dados anteriormente reportados na região Algarvia, uma vez que nesta, os tumores HER2+ (e inclusive, triplos positivos) eram os subtipos mais diagnosticados de carcinoma da mama.<sup>(33)</sup> Talvez, esta discrepância também possa ser explicada pelo facto de apenas termos analisado os pacientes que realizaram QTNA e não todo o universo de casos. Para os subtipos intrínsecos (n=115), os nossos dados vão contra o esperado, em que, a nível internacional, os tumores Luminal-A são os subtipos

intrínsecos mais prevalentes de carcinoma da mama.<sup>(96)</sup> A nível nacional, não existe qualquer literatura para corroborar ou ir contra os nossos dados. Estas diferenças observadas podem ser devido ao facto de o Ki67, enquanto biomarcador, ter uma utilização relativamente recente e emergente (com menos dados clínicos disponíveis para este parâmetro) e de apenas termos avaliado os pacientes que foram submetidos a QTNA.

Já em relação ao tipo de resposta à terapêutica neoadjuvante presente para cada tipo histológico, os nossos dados são corroborados com a literatura atual disponível, uma vez que a QTNA é especialmente indicada para tumores triplos negativos e HER2+, atualmente consideradas como as neoplasias da mama, que frequentemente apresentam uma resposta terapêutica completa ao tratamento neoadjuvante, comparativamente aos tumores que apresentem positividade aos recetores hormonais.<sup>(57,97,98)</sup> Todavia, ainda existe uma certa escassez de estudos de investigação que avaliam a resposta patológica completa específica de cada subtipo de cancro da mama.<sup>(97)</sup>

Nesta fase do que é conhecido por este trabalho, a título de exemplo, verificamos já que fica a dúvida se a verificação da positividade do marcador HER2 no Algarve (mais do que a do país reportada em trabalho prévio) é fatural, já que não se confirma nestes dados.

Da mesma maneira, sendo esta série a dos doentes com alto potencial de metastização que levou à opção de fazerem QTNA, importa perceber se esse subgrupo na região tem características próprias onde este marcador HER2 se expressa em valores diferentes da série total de doentes tratados a tumor da mama.

É relevante mencionar que existe um elevado número de doentes onde o follow-up é curto e tem menos de um ano. Naturalmente que a verificação posterior do comportamento das múltiplas associações estatísticas assinaladas neste estudo, podem ganhar outra expressão. Assim, todas estas pistas de associações estatísticas aqui referidas e para futuros trabalhos comparativamente com outras séries, terão de ter este factor em consideração.

De igual modo, estes números relativamente acrescidos nos dois últimos anos da série, em relação ao padrão dos anos anteriores, podem corresponder a algum rebate da situação verificada de pandemia Covid-19, o que deverá, igualmente, merecer verificação complementar.

## 6 Conclusão e perspectivas futuras

É fundamental um conhecimento das características clínicas e laboratoriais da série de doentes com que um Centro de Mama se confronta.

Este trabalho contribui em concreto para esse conhecimento apresentando uma realidade, não dissecada previamente neste detalhe, apresentando as características clínicas, laboratoriais e imagiológicas da série de doente que fizeram QTNA no cancro da mama na região do Barlavento do Algarve.

Só com este conhecimento será possível uma medicina personalizada, como esta patologia, tão bem, é exemplo. É notório que, da soma das armas terapêuticas possíveis como cirurgia, quimioterapia, radioterapia e hormonoterapia, nas suas diferentes opções que - tendo em conta igualmente a dimensão da mama em concreto e margens de segurança que esta possa permitir - vão tornar, caso a caso, uma opção terapêutica personalizada. É sabido que do somatório total destas armas terapêuticas existem mais de cem opções possíveis de abordagem para um tratamento em concreto.

Esse estudo de caracterização de uma população de pacientes de uma região do Algarve (Barlavento) que foram submetidos a regimes de QTNA, ganharia bastante com uma abrangência de todo o Algarve com a referida inclusão de dados relativos ao Sotavento - com verificação dos diversos fatores de prognóstico como a idade, género, tipo e grau histológico, estágio TMN, *status* dos recetores hormonais, do HER2 e do índice de proliferação celular Ki67, subtipos intrínsecos e presença ou ausência de recorrências locais ou à distância, bem como os seus tipos - já que proporcionará um conhecimento global da região e com uma expressão dos números da série mais robusta. Além disso, a região algarvia ficaria melhor caracterizada bem como se disponha também de uma perspetiva global importante para o planeamento e desempenho da Senologia no Algarve.

Este presente trabalho, ao fornecer dados relativos à série estudada naqueles que eram objetivos complementares no aferimento dos resultados permite uma série de pistas para esta verificação posterior, mais global, e com outros números de doentes dando maior profundidade à série.



## 7 Bibliografia

1. Joshi H, Press MF. *Molecular Oncology of Breast Cancer*. Em: *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Elsevier; 2018. p. 282-307.e5.
2. Hanahan D, Weinberg RA. *The Hallmarks of Cancer*. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57–70.
3. Hanahan D. *Hallmarks of Cancer: New Dimensions*. *Cancer Discov*. 2022 Jan 1;12(1):31–46.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Leading Edge Review - *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. *Cell*. 2011 Mar 4;144:646–74.
5. MDHealth. Dimensões dos Hallmarks do Câncer [Internet]. *Oncologia Brasil*. 2022 [citado 2022 Set 20]. Available from: <https://oncologiabrasil.com.br/novas-dimensoes-dos-hallmarks-do-cancer/>
6. Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. *Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes*. *J Cancer*. 2016;7(10):1281–94.
7. Saha T, Solomon J, Samson AO, Gil-Henn H. *Invasion and Metastasis as a Central Hallmark of Breast Cancer*. *Journal of Clinical Medicine* 2021, Vol 10, Page 3498. 2021 Ago 8;10(16):3498.
8. Mansoori B, Terp MG, Mohammadi A, Pedersen CB, Ditzel HJ, Baradaran B, et al. *HMGA2 Supports Cancer Hallmarks in Triple-Negative Breast Cancer*. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 5197. 2021 Out 16;13(20):5197.
9. *About Breast Cancer - What Is Breast Cancer?* | American Cancer Society [Internet]. American Cancer Society. 2021 [citado 2022 Set 18]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>
10. Gupta M, Goyal N. *Applied Anatomy of Breast Cancer*. Em: Bose SM, Sharma SC, Mazumdar A, Kaushik R, editores. *Breast Cancer - Comprehensive Management*. 1<sup>a</sup>. Singapura: Springer Singapore; 2022. p. 23–35.
11. Donahue-Taylor C. *Mammary Glands / SEER Training* [Internet]. National Cancer Institute (NIH) - SEER Training Modules. 2022 [citado 2022 Set 20]. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/female/glands.html>
12. VanPutte CL, Regan JL, Russo AF, Seeley R, Stephens T, Tate P. *Reproductive System*. Em: VanPutte C, Seeley R, Stephens T, Tate P, editores. *Seeley's Anatomy & Physiology*. 12<sup>a</sup>. Nova Iorque: McGraw-Hill Education; 2020. p. 1064–5.

13. *Breast Anatomy - National Breast Cancer Foundation* [Internet]. National Breast Cancer Foundation, INC. 2022 [citado 2022 Set 20]. Available from: <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-anatomy>
14. Hortobagyi G, Connolly JL, D’Orsi CL, Edge SB, Mittendorf EA, Rgo HS, et al. Part XI: Breast - Anatomy. Em: Amin MB, Vega LM, Gress DM, Edge SB, Greene FL, Schilksy RL, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual. 8ª*. Chicago: American Joint Committee on Cancer (AJCC), American College of Surgeons, Springer International Publishing; 2017. p. 597–9.
15. Mammary Glands | SEER Training [Internet]. *National Cancer Institute (NIH) - SEER Training Modules*. 2022 [citado 2022 Set 20]. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/female/glands.html>
16. Kierszenbaum AL, Tres LL. Organ Systems | *The Reproductive System - Fertilization, Placentation and Lactation*. Em: Kierszenbaum AL, Tres LL, editores. *Histology and Cell Biology - An Introduction to Pathology. 5ª*. Filadélfia: Elsevier; 2020. p. 773–4.
17. Alves RS, Bártolo J. *Tratamento cirúrgico do carcinoma da mama*. Em: Fernandes I, Cortes P, Chá Chá C, editores. *Manual de Oncologia SPO - Abordagem e tratamento do cancro da mama. 1ª*. Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO); 2020. p. 107–26.
18. Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS. *History of the Therapy of Breast Cancer*. Em: *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Elsevier; 2018. p. 1-19.e3.
19. Prudente. A. L’ *Amputation inter-scapulo-mammothoracique (technique et resultats)*. *J chir*. 1949;(65):729–46.
20. Valadas MGC. *Gânglio sentinela na mama - Modelo Experimental*. [Coimbra]: Universidade de Coimbra; 2011.
21. Valadas G. *Gânglio sentinela no cancro da mama - Experiência Hospital Barlavento Algarve*. Em: *Comunicação Encontros da Primavera Évora*. 2009.
22. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. *Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040*. *Breast*. 2022 Dez 1;66:15–23.
23. *GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data | UICC* [Internet]. 2021 [citado 2022 Set 18]. Available from: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
24. *Global Cancer Observatory - About the GCO* [Internet]. 2022 [citado 2022 Set 18]. Available from: <https://gco.iarc.fr/about-the-gco>
25. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*. 2021 Mai;71(3):209–49.

26. Riseberg D. *Treating Elderly Patients With Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer*. Clin Med Insights Oncol. 2015 Jun 20;9:65.
27. Miranda A da C, Mayer-da-Silva A, Glória L, Brito C. Introdução. Em: Miranda A da C, Mayer-da-Silva A, Brito C, editores. *Registo Oncológico Nacional (RON) de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2018*. 1ª. Lisboa: Registo Oncológico Nacional (RON); 2021. p. 1.
28. Miranda A da C, Mayer-da-Silva A, Glória L, Brito C. Resultados | Incidência. Em: Miranda A da C, Mayer-da-Silva A, Brito C, editores. *Registo Oncológico Nacional (RON) de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2018*. 1ª. Lisboa: Registo Oncológico Nacional (RON); 2021. p. 44–8.
29. Bento MJ, Rodrigues J, Silva PL, Calisto R. Número de casos e taxas de incidência por grupo etário e sexo. Em: Gonçalves AF, Sousa A, Pinto C, Teixeira C, Barbosa J, Cajão M, et al., editores. *Registo Oncológico Nacional (RON) de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2019*. 1ª. Porto: Registo Oncológico Nacional (RON); 2022 [citado 2022 Dez 21]. p. 32–3.
30. Bento MJ, Rodrigues J, Silva PL, Calisto R. Mapas de distribuição geográfica dos 10 tumores mais frequentes. Em: Gonçalves AF, Sousa A, Pinto C, Teixeira C, Barbosa J, Cajão M, et al., editores. *Registo Oncológico Nacional (RON) de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2019*. 1ª. Porto: Registo Oncológico Nacional (RON); 2022. p. 36–56.
31. Bento MJ, Rodrigues J, Silva PL, Calisto R. Número de casos e taxas de incidência por aparelhos, sistemas e órgãos. Em: Gonçalves AF, Sousa A, Pinto C, Teixeira C, Barbosa J, Cajão M, et al., editores. *Registo Oncológico Nacional (RON) de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2019*. 1ª. Porto: Registo Oncológico Nacional (RON); 2022. p. 34–5.
32. Miranda A da C, Mayer-da-Silva A, Glória L, Brito C. Mortalidade. Em: Miranda A da C, Mayer-da-Silva A, Brito C, editores. *Registo Oncológico Nacional (RON) de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2018*. 1ª. Lisboa: Registo Oncológico Nacional (RON); 2021. p. 152–4.
33. André M do R, Amaral S, Mayer A, Miranda A, Alcazar A, Miranda A, et al. *Breast Cancer Patients Survival and Associated Factors: Reported Outcomes from the Southern Cancer Registry in Portugal*. Acta Med Port. 2014 Jun 30;27(3):325–30.
34. Miranda A da C, Mayer-da-Silva A, Glória L, Brito C. *Incidência por região | Região do Algarve*. Em: Miranda A da C, Mayer-da-Silva A, Brito C, editores. *Registo Oncológico Nacional (RON) de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2018*. 1ª. Lisboa: Registo Oncológico Nacional (RON); 2021. p. 72–5.
35. Bento MJ, Rodrigues J, Silva PL, Calisto R. *Incidência por Região - Algarve*. Em: Gonçalves AF, Sousa A, Pinto C, Teixeira C, Barbosa J, Cajão M, et al., editores. *Registo*

Oncológico Nacional (RON) de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2019. 1ª. Porto: Registo Oncológico Nacional (RON); 2022. p. 92–8.

36. Batista MV, Braga S. *Etiologia do Carcinoma da Mama*. Em: Fernandes I, Cortes P, Chá Chá C, editores. *Manual de Oncologia SPO - Abordagem e tratamento do cancro da mama*. 1ª. Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO); 2020. p. 21–33.
37. Khan F, Mishra A, Mishra SK. *Etiopathogenesis of Breast Cancer and Prevention*. Em: Bose SM, Sharma SC, Mazumdar A, Kaushik R, editores. *Breast Cancer - Comprehensive Management*. 1ª. Singapura: Springer Singapore; 2022. p. 53–66.
38. Martins ME, Pais HL, Ribeiro LA. *Abordagem diagnóstica da Neoplasia da Mama*. Em: Fernandes I, Cortes P, Chá Chá C, editores. *Manual de Oncologia SPO - Abordagem e tratamento do cancro da mama*. 1ª. Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO); 2020. p. 81–91.
39. Lacroix AE, Gondal H, Shumway KR, Langaker MD. Physiology, Menarche. *StatPearls*. 2022 Mar 17;
40. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Calle EE, et al. *Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies*. *Lancet Oncol*. 2012 Nov 1;13(11):1141–51.
41. Hortobagyi G, Connolly JL, D’Orsi CL, Edge SB, Mittendorf EA, Rgo HS, et al. Part XI: Breast - Rules for Classification. Em: Amin MB, Vega LM, Gress DM, Edge SB, Greene FL, Schilksy RL, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8ª. Chicago: American Joint Committee on Cancer (AJCC), American College of Surgeons, Springer International Publishing; 2017. p. 605–7.
42. McCormack VA, dos Santos Silva I. *Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006 Jun 1;15(6):1159–69.
43. Nichols HB, de González AB, Lacey J v., Rosenberg PS, Anderson WF. *Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006*. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Abr 20;29(12):1564–9.
44. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G, Skegg D, et al. *Familial breast cancer: Collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease*. *Lancet*. 2001 Oct 27;358(9291):1389–99.
45. Ligibel JA, Huebner L, Rugo HS, Burstein HJ, Toppmeyer DL, Anders CK, et al. *Physical Activity, Weight, and Outcomes in Patients Receiving Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer (C40502/Alliance)*. *JNCI Cancer Spectr*. 2021 Mai 6;5(3):1–10.

46. John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. *Vitamin D and Breast Cancer Risk: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1975 to 1992. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: a Publication of the American Society of Cancer Research.* 1999 Mai;8:399–406.
47. Zhou Y, Chen J, Li Q, Huang W, Lan H, Jiang H. *Association Between Breastfeeding and Breast Cancer Risk: Evidence from a Meta-analysis.* <https://home.liebertpub.com/bfm>. 2015 Abr 2;10(3):175–82.
48. Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE. *Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk in the Women's Health Study.* *Am J Epidemiol.* 2007 Mar 15;165(6):667–76.
49. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. *State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment.* *Environmental Health* 2017 16:1. 2017 Set 2;16(1):1–61.
50. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D, et al. *Ethnicity and Breast Cancer: Factors Influencing Differences in Incidence and Outcome.* *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2005 Mar 16;97(6):439–48.
51. Tuan AW, Davis Lynn BC, Chernyavskiy P, Yu M, Gomez SL, Gierach GL, et al. *Breast Cancer Incidence Trends by Estrogen Receptor Status Among Asian American Ethnic Groups, 1990–2014.* *JNCI Cancer Spectr.* 2020 Abr 1;4(2).
52. Hortobagyi G, Connolly JL, D'Orsi CL, Edge SB, Mittendorf EA, Rgo HS, et al. *Part XI: Breast - Biomarkers and Prognostic Breast Cancer Staging.* Em: Amin MB, Vega LM, Gress DM, Edge SB, Greene FL, Schilksy RL, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8<sup>a</sup>. Chicago: American Joint Committee on Cancer (AJCC), American College of Surgeons, Springer International Publishing; 2017. p. 614–22.
53. Hortobagyi G, Connolly JL, D'Orsi CL, Edge SB, Mittendorf EA, Rgo HS, et al. *Part XI: Breast - Introduction.* Em: Amin MB, Vega LM, Gress DM, Edge SB, Greene FL, Schilksy RL, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8<sup>a</sup>. Chicago: American Joint Committee on Cancer (AJCC), American College of Surgeons, Springer International Publishing; 2017. p. 592–6.
54. Chaturvedi A, Sirohi B. *Classification of Breast Cancer.* Em: Bose SM, Sharma SC, Mazumdar A, Kaushik R, editores. *Breast Cancer - Comprehensive Management.* 1<sup>a</sup>. Singapura: Springer Singapore; 2022. p. 71–85.
55. Mal R, Magner A, David J, Datta J, Vallabhaneni M, Kassem M, et al. *Estrogen Receptor Beta (ERβ): A Ligand Activated Tumor Suppressor.* *Frontiers in Oncology: Molecular and Cellular Oncology.* 2020 Out 23;10:1–14.
56. Ribeiro JM. *Biologia do Carcinoma da Mama.* Em: Fernandes I, Cortes P, Chá Chá C, editores. *Manual de Oncologia SPO - Abordagem e tratamento do cancro da mama.* 1<sup>a</sup>. Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO); 2020. p. 39–66.

57. World Health Organization. *Invasive breast carcinoma: General overview*. Em: Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, Allison KH, Brogi E, et al., editores. WHO Classification of Tumours - Breast Tumours. 5ª. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2019. p. 99–100.
58. André S. *Caracterização e classificação em subtipos do carcinoma da mama (cancro da mama)*. Em: Cardoso F, editor. 100 Perguntas Chave no Cancro da Mama. 2ª. Lisboa: Permanyer Portugal, Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO); 2017. p. 1–7.
59. Uchimiak K, Badowska-Kozakiewicz AM, Sobiborowicz-Sadowska A, Deptała A. *Current State of Knowledge on the Immune Checkpoint Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer Treatment: Approaches, Efficacy, and Challenges*. <https://doi.org/10.1177/11795549221099869> [Internet]. 2022 Jun 14 [citado 2022 Set 30];16. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/11795549221099869>
60. Uchimiak K, Badowska-Kozakiewicz AM, Sobiborowicz-Sadowska A, Deptała A. *Current State of Knowledge on the Immune Checkpoint Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer Treatment: Approaches, Efficacy, and Challenges*. Clin Med Insights Oncol. 2022;16.
61. Hortobagyi G, Connolly JL, D’Orsi CL, Edge SB, Mittendorf EA, Rgo HS, et al. *Part XI: Breast - AJCC Anatomic and Prognostic Stage Groups*. Em: Amin MB, Vega LM, Gress DM, Edge SB, Greene FL, Schilsky RL, et al., editores. AJCC Cancer Staging Manual. 8ª. Chicago: American Joint Committee on Cancer (AJCC), American College of Surgeons, Springer International Publishing; 2017. p. 625–32.
62. *Deteccão - Cancro da Mama : Liga Portuguesa Contra o Cancro* [Internet]. [citado 2022 Set 20]. Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama-deteccao/>
63. *Diagnóstico - Cancro da Mama : Liga Portuguesa Contra o Cancro* [Internet]. [citado 2022 Set 20]. Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama-diagnostico/>
64. Ghaemian N, Tehrani NHG, Nabahati M. *Accuracy of mammography and ultrasonography and their BI-RADS in detection of breast malignancy*. Caspian J Intern Med. 2021 Set 1;12(4):579.
65. *Mammogram Results: Breast Imaging Reporting and Database System (BI-RADS)* [Internet]. Breastcancer.org. 2022 [citado 2023 Dez 20]. Available from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/mammograms/bi-rads-results>
66. Anthony K, Chun C. *BI-RADS Score: Understanding Your Mammogram Results* [Internet]. Healthline. 2018 [citado 2023 Dez 20]. Available from: <https://www.healthline.com/health/birads-score>
67. Pesce K, Orruma MB, Hadad C, Cano YB, Secco R, Cernadas A. *BI-RADS terminology for mammography reports: What residents need to know*. Radiographics. 2019 Mar 1;39(2):319–20.

68. Liu D. *Mammogram Results and BI-RADS Score Category* / CTCA [Internet]. Cancer Treatment Centers of America. 2022 [citado 2022 Dez 20]. Available from: <https://www.cancercenter.com/cancer-types/breast-cancer/diagnosis-and-detection/mammography/results-bi-rads>
69. Lee CH, Phillips J, Sung JS, Lewin JM, Newell MS. *Contrast Enhanced Mammography (CEM): Assessment*. Em: ACR BI-RADS® ATLAS - MAMMOGRAPHY CONTRAST ENHANCED MAMMOGRAPHY (CEM) (A supplement to ACR BI-RADS® Mammography 2013). American College of Radiology (ACR); 2022. p. 15–8.
70. *Surgery* / SEER Training [Internet]. National Cancer Institute (NIH) - SEER Training Modules. 2022 [citado 2022 Set 22]. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/breast/treatment/surgery.html>
71. *Breast Cancer Treatment* / SEER Training [Internet]. National Cancer Institute (NIH) - SEER Training Modules. 2022 [citado 2022 Set 22]. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/breast/treatment/>
72. Pinto D, Gouveia P, Cardoso MJ. *Tratamento cirúrgico do cancro da mama*. Em: Cardoso F, editor. 100 Perguntas Chave no Cancro da Mama. 2ª. Lisboa: Permanyer Portugal, Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO); 2017. p. 16–21.
73. *Métodos de Tratamento - Cancro da Mama : Liga Portuguesa Contra o Cancro* [Internet]. Liga Portuguesa contra o Cancro. [citado 2022 Set 22]. Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama-metodos-de-tratamento/>
74. Nguyen TT, Hoskin TL, Day CN, Degenim AC, Jakub JW, Hieken TJ, et al. *Decreasing Use of Axillary Dissection in Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy*. *Annals of Surgical Oncology* 2018 25:9. 2018 Jul 5;25(9):2596–602.
75. *Cancro da Mama* / CUF [Internet]. [citado 2022 Set 25]. Available from: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/cancro-da-mama>
76. *Chemotherapy* / SEER Training [Internet]. National Cancer Institute (NIH) - SEER Training Modules. 2022 [citado 2022 Set 22]. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/breast/treatment/chemotherapy.html>
77. Afonso C. *O Algarve não é uma empresa de prestação de serviços* / Opinião | PÚBLICO. Público [Internet]. 2022 Jun 15 [citado 2022 Set 15]; Available from: <https://www.publico.pt/2022/06/15/opiniao/opiniao/algarve-nao-empresa-prestacao-servicos-2010045>
78. Teicher BA. *Tumor models for efficacy determination*. *Mol Cancer Ther*. 2006 Oct;5(10):2435–43.
79. Russo IH, Russo J. *Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies*. *Environ Health Perspect*. 1996;104(9):938.

80. Valadas G, Cartucho D. *Experimental models of mammary sentinel node biopsy*. Algarve Médico. 2018;3(2):24–9.
81. Valadas G, Cartucho D, Cavaleanti K, Silverio C. *Sentinel Node and Patterns of Lymphatic Drainage of Mammary Abdomino-Inguinal pairs in the Sprague-Dawley Rat*. Algarve Médico. 2018;4(2):16–25.
82. Valadas G, Susana L, Morera JL, Santos P. *Relevance of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer - Study of a series of 21 years in Algarve*. Em: ABC Days - V Annual Meeting of Algarve Biomedical Center. Sagres: Algarve Biomedical Center (ABC); 2022.
83. Susana L, Morera JL, Santos P, Valadas G. *Neoadjuvant treatment in breast cancer - study of biomarkers status in a series from Algarve*. Em: ABC Days - V Annual Meeting of the Algarve Biomedical Center. Sagres: Algarve Biomedical Center (ABC); 2022.
84. Susana L, Santos P, Morera JL, Valadas G. *Ageing and Breast Cancer - What do we know about Algarvian population and can it impact aging?* Em: Ageing With]Out[Borders. Faro: Algarve Biomedical Center (ABC); 2022.
85. Próspero D, Valadas G, Morera JL, Castelo-Branco P. *Avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante no cancro da mama numa amostra de doentes do Algarve*. Em: Comunicação Módulo de Escolha do Estudante II. Faro: UAlg; 2022.
86. Mâroco J. *Análise Estatística com o SPSS Statistics*. 7<sup>a</sup> Edição. Pêro Pinheiro, editor. ReportNumber; 2018. 1013 p.
87. Bobbitt Z. *Fisher's Exact Test: Definition, Formula, and Example* [Internet]. Statology. 2020 [citado 2022 Dez 21]. Available from: <https://www.statology.org/fishers-exact-test/>
88. Heidel E. *Use and Interpret Fishers Exact Test in SPSS* [Internet]. Scale Statistics. 2016 [citado 2022 Dez 21]. Available from: <https://www.scalestatistics.com/fishers-exact-test.html>
89. Weisstein EW. *Fisher's Exact Test* [Internet]. MathWorld - A Wolfram Web Resource. 2022 [citado 2023 Jan 4]. Available from: <https://mathworld.wolfram.com/FishersExactTest.html>
90. Field A. *Differences between several independent groups: the Kruskal-Wallis test*. Em: Seaman J, Turpie S, Smith N, Statham C, Antcliff I, Leigh R, editores. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. 5.<sup>a</sup> ed. London: SAGE Publications Ltd; 2018. p. 510–31.
91. *Female Breast Cancer — Cancer Stat Facts* [Internet]. National Cancer Institute (NIH) - Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. 2022 [citado 2022 Out 21]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
92. *Breast Cancer In Young Women | Bring Your Brave | CDC* [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2021 [citado 2022 Out 21]. Available from: [https://www.cdc.gov/cancer/breast/young\\_women/bringyourbrave/breast\\_cancer\\_young\\_women/index.htm](https://www.cdc.gov/cancer/breast/young_women/bringyourbrave/breast_cancer_young_women/index.htm)

93. Konat-Baska K, Matkowski R, Błaszczyk J, Błaszczyk D, Staszek-Szewczyk U, Piłat-Norkowska N, et al. *Does Breast Cancer Increasingly Affect Younger Women? Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Jul 1 [citado 2022 Out 21];17(13):1–10. Available from: [/pmc/articles/PMC7370185/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/370185/)
94. *Breast cancer survival statistics | Cancer Research UK* [Internet]. Cancer Research UK. 2020 [citado 2022 Out 21]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/survival#heading-Zero>
95. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. *US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status*. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Mai 14;106(5).
96. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2022*. American Cancer Society, Inc. 2019;
97. Huang M, O’Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortes J, Ramsey SD, et al. *Association of pathologic complete response with long-term survival outcomes in triple-negative breast cancer: A meta-analysis*. *Cancer Res* [Internet]. 2020 Dez 15 [citado 2023 Jan 4];80(24):5427–34. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/80/24/5427/647710/Association-of-Pathologic-Complete-Response-with>
98. Mazumdar A, Jain S, Jain S, Bose SM. *Management of Early Breast Cancer - Surgical Aspects*. Em: Bose SM, Sharma SC, Mazumdar A, Kaushik R, editores. *Breast Cancer - Comprehensive Management*. 1<sup>a</sup>. Singapura: Springer Singapore; 2022. p. 269.
99. Hortobagyi G, Connolly JL, D’Orsi CL, Edge SB, Mittendorf EA, Rgo HS, et al. *Part XI: Breast - Definitions of AJCC TNM*. Em: Amin MB, Vega LM, Gress DM, Edge SB, Greene FL, Schilksy RL, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8<sup>a</sup>. Chicago: American Joint Committee on Cancer (AJCC), American College of Surgeons, Springer International Publishing; 2017. p. 624–5.
100. Lee CH, Phillips J, Sung JS, Lewin JM, Newell MS. *ACR Bi-RADS Atlas - Quick reference card*. Em: ACR BI-RADS® ATLAS. American College of Radiology (ACR); 2022.

## 8 Anexos

**Anexo 1** – Classificação do tumor primário em diferentes categorias, a partir do sistema TNM atual (sendo aplicável tanto para o estadiamento clínico como patológico). Retirado de Hortobagyi G, Connolly JL, D’Orsi CL, Edge SB, Mittendorf EA, Rgo HS, et al. **Part XI: Breast - Definitions of AJCC TNM**. Em: Amin MB, Vega LM, Gress DM, Edge SB, Greene FL, Schilksy RL, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8<sup>a</sup>. Chicago: American Joint Committee on Cancer (AJCC), American College of Surgeons, Springer International Publishing; 2017. p. 624–5)<sup>(99)</sup>

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)*	Ductal carcinoma <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor ≤20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor >1 mm but ≤5 mm in greatest dimension (round any measurement >1.0–1.9 mm to 2 mm).
T1b	Tumor >5 mm but ≤10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor >10 mm but ≤20 mm in greatest dimension
T2	Tumor >20 mm but ≤50 mm in greatest dimension
T3	Tumor >50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d’orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see section “Rules for Classification”)

\*Note: Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) is a benign entity and is removed from TNM staging in the *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition*.

**Anexo 2** – Classificação dos nódulos linfáticos afetados pelo cancro da mama em diferentes categorias, a partir do sistema TNM atual (sendo apenas aplicável para o estadiamento clínico).

Retirado de: Hortobagyi G, Connolly JL, D’Orsi CL, Edge SB, Mittendorf EA, Rgo HS, et al. **Part XI: Breast - Definitions of AJCC TNM**. Em: Amin MB, Vega LM, Gress DM, Edge SB, Greene FL, Schilksy RL, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8ª. Chicago: American Joint Committee on Cancer (AJCC), American College of Surgeons, Springer International Publishing; 2017. p. 624–5)<sup>(99)</sup>

cN Category	cN Criteria
cNX*	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
cN0	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
cN1	Metastases to movable ipsilateral Level I, II axillary lymph node(s)
cN1mi**	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
cN2	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted;
cN2a	or in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (Level III axillary) lymph node(s) with or without Level I, II axillary lymph node involvement;
	or in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with Level I, II axillary lymph node metastases;
	or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

*Note:* (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or fine needle aspiration/core needle biopsy respectively.

\*The cNX category is used sparingly in cases where regional lymph nodes have previously been surgically removed or where there is no documentation of physical examination of the axilla.

\*\*cN1mi is rarely used but may be appropriate in cases where sentinel node biopsy is performed before tumor resection, most likely to occur in cases treated with neoadjuvant therapy.

**Anexo 3** – Classificação dos nódulos linfáticos afetados pelo cancro da mama em diferentes categorias, a partir do sistema TNM atual (sendo apenas aplicável para o estadiamento patológico).

Retirado de: Hortobagyi G, Connolly JL, D’Orsi CL, Edge SB, Mittendorf EA, Rgo HS, et al. **Part XI: Breast - Definitions of AJCC TNM**. Em: Amin MB, Vega LM, Gress DM, Edge SB, Greene FL, Schilksy RL, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8ª. Chicago: American Joint Committee on Cancer (AJCC), American College of Surgeons, Springer International Publishing; 2017. p. 624–5)<sup>(99)</sup>

pN Category	pN Criteria
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; <i>or</i> in infraclavicular (Level III axillary) lymph nodes; <i>or</i> positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive Level I, II axillary lymph nodes; <i>or</i> in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; <i>or</i> in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); <i>or</i> metastases to the infraclavicular (Level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); <i>or</i> pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

*Note:* (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or FNA/core needle biopsy respectively, with NO further resection of nodes

**Anexo 4** – Classificação do tipo de metastização presente nos pacientes com cancro da mama em diferentes categorias, a partir do sistema TNM atual (sendo aplicável tanto para o estadiamento clínico patológico). Retirado de: *Hortobagyi G, Connolly JL, D’Orsi CL, Edge SB, Mittendorf EA, Rgo HS, et al. Part XI: Breast - Definitions of AJCC TNM. Em: Amin MB, Vega LM, Gress DM, Edge SB, Greene FL, Schilksy RL, et al., editores. AJCC Cancer Staging Manual. 8ª. Chicago: American Joint Committee on Cancer (AJCC), American College of Surgeons, Springer International Publishing; 2017. p. 624–5*)<sup>(99)</sup>

M Category	M Criteria
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases*
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
cM1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means
pM1	Any histologically proven metastases in distant organs; or if in non-regional nodes, metastases greater than 0.2 mm

\*Note that imaging studies are not required to assign the cM0 category

**Anexo 5** - Classificação dos diferentes estádios anatómicos, presente nos pacientes com cancro da mama, utilizado em situações onde o estudo de biomarcadores não é regularmente realizado. Retirado de: *Hortobagyi G, Connolly JL, D’Orsi CL, Edge SB, Mittendorf EA, Rgo HS, et al. Part XI: Breast - AJCC Anatomic and Prognostic Stage Groups. Em: Amin MB, Vega LM, Gress DM, Edge SB, Greene FL, Schilksy RL, et al., editores. AJCC Cancer Staging Manual. 8ª. Chicago: American Joint Committee on Cancer (AJCC), American College of Surgeons, Springer International Publishing; 2017. p. 625–32*)<sup>(61)</sup>

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIIB
T3	N0	M0	IIIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Notes:

1. T1 includes T1mi.
2. T0 and T1 tumors with nodal micrometastases (N1mi) are staged as Stage IB.
3. T2, T3, and T4 tumors with nodal micrometastases (N1mi) are staged using the N1 category.
4. M0 includes M0(i+).
5. The designation pM0 is not valid; any M0 is clinical.
6. If a patient presents with M1 disease prior to neoadjuvant systemic therapy, the stage is Stage IV and remains Stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
7. Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided the studies are performed within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression, and provided the patient has not received neoadjuvant therapy.
8. Staging following neoadjuvant therapy is denoted with a “yc” or “yp” prefix to the T and N classification. There is no anatomic stage group assigned if there is a complete pathological response (pCR) to neoadjuvant therapy, for example, ypT0ypN0cM0.







**Anexo 8** – Classificação BI-RADS em diferentes categorias conforme os achados imagiológicos e patológicos para a suspeita de cancro da mama avaliados. Retirado de: *Lee CH, Phillips J, Sung JS, Lewin JM, Newell MS. ACR Bi-RADS Atlas - Quick reference card. Em: ACR BI-RADS® ATLAS. American College of Radiology (ACR); 2022<sup>(100)</sup>*

BI-RADS® ASSESSMENT CATEGORIES	
<b>Category 0: Mammography:</b> Incomplete – Need Additional Imaging Evaluation and/or Prior Mammograms for Comparison <b>Ultrasound &amp; MRI:</b> Incomplete – Need Additional Imaging Evaluation	
<b>Category 1:</b> Negative	
<b>Category 2:</b> Benign	
<b>Category 3:</b> Probably Benign	
<b>Category 4:</b> Suspicious	Mammography & Ultrasound: Category 4A: Low suspicion for malignancy Category 4B: Moderate suspicion for malignancy Category 4C: High suspicion for malignancy
<b>Category 5:</b> Highly Suggestive of Malignancy	
<b>Category 6:</b> Known Biopsy-Proven Malignancy	

**Anexo 9** – Proposta do Projeto de investigação no Centro Hospitalar e Universitário do Algarve, E.P.E - Portimão

**Proposta de tema de Dissertação/Projeto/Estágio de Mestrado**  
Ano letivo 2021/2022

- **Unidade Curricular a realizar:** Estágio
- **Designação do Mestrado:** Mestrado em Ciências Biomédicas – Mecanismos de Doenças
- **Título da Dissertação:**  
Neoadjuvância e metastização no carcinoma da mama – Estudo de marcadores numa série do Algarve
- **Resumo/Abstract (250 palavras):**  
O carcinoma da mama é uma neoplasia maligna, com potencial para desencadear metástases. É uma das neoplasias mais prevalentes, sendo das mais diagnosticadas em mulheres. O risco do despoletar desta patologia está associado a diversos fatores como causas genéticas, idade, história familiar e pessoal, sendo que a sua incidência aumenta com o avançar da idade. Um bom prognóstico desta neoplasia é comum, se existir uma deteção precoce com a lesão ainda em estádios iniciais. Porém, se já houver metastização, é teoricamente incurável, sendo uma das principais causas de morte por neoplasia (principalmente em mulheres). Doença caracterizada pela sua causalidade complexa e heterogeneidade clínica, morfológica e molecular vasta, é dividida em diferentes subtipos consoante três sistemas de classificação: anátomo-patológica (com complementaridade à classificação molecular), histológica e estágio/sistema TNM. O uso da neoadjuvância no carcinoma da mama é frequente, não estando, no entanto, caracterizada quais as lesões que melhor responderão a esta quimioterapia e aquelas onde a doença vai progredir no decurso terapêutico, levando mesmo à metastização.  
  
Esta dissertação terá, por objetivo, fazer uma revisão do estado da arte no carcinoma da mama metastizado, através da literatura, com enfoque nos diferentes fatores de prognóstico avaliados (tipo e grau histológico, tamanho do tumor, invasão linfovascular, envolvimento axilar, entre outros) e caracterizar uma série de casos de carcinoma da mama com terapêutica neoadjuvante com o estudo dos principais marcadores analisados (receptores hormonais, índice de proliferação, status HER2) verificando eventuais padrões nos casos onde a doença metastizou.

- **Local/Location:** Centro Hospitalar e Universitário do Algarve – E.P.E Portimão
- **Calendarização/Time-planning:**
  - Abril a julho – Recolha de dados dos diversos casos da série;
  - Agosto – Trabalho estatístico e preparação do trabalho escrito;
  - 20 de setembro – Data prevista para entrega da dissertação escrita;
- **Nome do Aluno:** Líliana Maria Ferreira Susana
- **Número do Aluno:** 60834
- **Nome do orientador:** Dr. Daniel Cartucho
- **Nome do coorientador:** Dr. Pedro Santos
- **Instituição do Orientador:** Centro Hospitalar e Universitário do Algarve – E.P.E Portimão / Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas da Universidade do Algarve (FMCB-UAIG)
- **E-mail do orientador:** [dcartucho@gmail.com](mailto:dcartucho@gmail.com)
- **E-mail do coorientador:** [pedrovascomathias@hotmail.com](mailto:pedrovascomathias@hotmail.com)
- **E-mail do aluno:** [lilianafusana@gmail.com](mailto:lilianafusana@gmail.com) / [a60834@uajg.pt](mailto:a60834@uajg.pt)

**Anexo 10** – Distribuição dos pacientes submetidos a QTNA por anos de diagnóstico e tratamento neoadjuvante.

<b>Características</b>	<b>Total</b> (n=254)
<b>Ano de diagnóstico e de tratamento de QTNA<sup>1</sup>, %</b>	
2001	1 (0,4%)
2002	1 (0,4%)
2003	1 (0,4%)
2004	4 (1,6%)
2005	6 (2,4%)
2006	4 (1,6%)
2007	5 (2,0%)
2008	8 (3,2%)
2009	6 (2,4%)
2010	12 (4,7%)
2011	16 (6,3%)
<b>2012</b>	<b>25 (9,8%)</b>
2013	11 (4,3%)
2014	14 (5,5%)
2015	16 (6,3%)
<b>2016</b>	<b>19 (7,5%)</b>
2017	10 (3,9%)
2018	15 (5,9%)
2019	9 (3,5%)
2020	11 (4,3%)
<b>2021</b>	<b>39 (15,4%)</b>
<b>2022*</b>	<b>21 (8,3%)</b>

**Legenda:** <sup>1</sup>Quimioterapia neoadjuvante; \*Dados obtidos e analisados até agosto de 2022

**Anexo 11** – Distribuição dos pacientes submetidos a QTNA por classificação BI-RADs, antes e após a administração de QTNA.

<b>Caraterísticas</b>	<b>Pré-QTNA<sup>4</sup></b> (n=254)	<b>Pós-QTNA<sup>4</sup></b> (n=254)
<b>BI-RADS<sup>1</sup>, %</b>		
<b>MD<sup>2</sup> e ME<sup>3</sup>: Sem registo</b>	-	<b>58 (22,8%)</b>
MD <sup>2</sup> : Sem registo; ME <sup>3</sup> -1	-	2 (0,8%)
<b>MD<sup>2</sup>: Sem registo; ME<sup>3</sup>-2</b>	-	<b>37 (14,6%)</b>
MD <sup>2</sup> : Sem registo; ME <sup>3</sup> -3	-	2 (0,8%)
MD <sup>2</sup> : Sem registo; ME <sup>3</sup> -5	5 (2,0%)	-
MD <sup>2</sup> : Sem registo; ME <sup>3</sup> -6	2 (0,8%)	-
MD <sup>2</sup> : Sem registo; ME <sup>3</sup> -4B	1 (0,4%)	-
MD <sup>2</sup> -4C e ME <sup>3</sup> -2	1 (0,4%)	-
MD <sup>2</sup> -4C e ME <sup>3</sup> -6	1 (0,4%)	-
MD <sup>2</sup> -1; ME <sup>3</sup> : Sem registo	-	2 (0,8%)
MD <sup>2</sup> -1 e ME <sup>3</sup> -5	1 (0,4%)	-
<b>MD<sup>2</sup>-1 e ME<sup>3</sup>-6</b>	<b>14 (5,5%)</b>	-
MD <sup>2</sup> -1 e ME <sup>3</sup> -4A	1 (0,4%)	-
<b>MD<sup>2</sup>-2; ME<sup>3</sup>: Sem registo</b>	-	<b>35 (13,8%)</b>
MD <sup>2</sup> -2 e ME <sup>3</sup> -2	-	70 (27,6%)
MD <sup>2</sup> -2 e ME <sup>3</sup> -5	10 (3,9%)	-
<b>MD<sup>2</sup>-2 e ME<sup>3</sup>-6</b>	<b>45 (17,7%)</b>	17 (6,7%)
MD <sup>2</sup> -2 e ME <sup>3</sup> -4C	6 (2,4%)	-
MD <sup>2</sup> -3; ME <sup>3</sup> : Sem registo	-	1 (0,4%)
MD <sup>2</sup> -3 e ME <sup>3</sup> -2	1 (0,4%)	-
MD <sup>2</sup> -3 e ME <sup>3</sup> -5	2 (0,8%)	-
MD <sup>2</sup> -3 e ME <sup>3</sup> -6	3 (1,2%)	-
MD <sup>2</sup> -4; ME <sup>3</sup> : Sem registo	1 (0,4%)	-
MD <sup>2</sup> -4 e ME <sup>3</sup> -2	1 (0,4%)	-
MD <sup>2</sup> -4 e ME <sup>3</sup> -6	1 (0,4%)	-
MD <sup>2</sup> -5; ME <sup>3</sup> : Sem registo	6 (2,4%)	1 (0,4%)
MD <sup>2</sup> -5 e ME <sup>3</sup> -1	3 (1,2%)	-
<b>MD<sup>2</sup>-5 e ME<sup>3</sup>-2</b>	<b>9 (3,5%)</b>	-
MD <sup>2</sup> -5 e ME <sup>3</sup> -5	1 (0,4%)	-
MD <sup>2</sup> -5 e ME <sup>3</sup> -4A	1 (0,4%)	-
MD <sup>2</sup> -6; ME <sup>3</sup> : Sem registo	4 (1,6%)	-
MD <sup>2</sup> -6 e ME <sup>3</sup> -1	8 (3,1%)	5 (2,0%)
<b>MD<sup>2</sup>-6 e ME<sup>3</sup>-2</b>	<b>59 (23,2%)</b>	<b>23 (9,1%)</b>
<b>MD<sup>2</sup>-6 e ME<sup>3</sup>-3</b>	<b>9 (3,5%)</b>	-
MD <sup>2</sup> -6 e ME <sup>3</sup> -6	1 (0,4%)	1 (0,4%)
MD <sup>2</sup> -6 e ME <sup>3</sup> -4C	1 (0,4%)	-
MD <sup>2</sup> -R3B e ME <sup>3</sup> -R2	1 (0,4%)	-
MD <sup>2</sup> -R3E3 e ME <sup>3</sup> -R1	1 (0,4%)	-

**Legenda:** <sup>1</sup>Breast Imaging-Reporting and Data System; <sup>2</sup>Mama direita; <sup>3</sup>Mama esquerda; <sup>4</sup>Quimioterapia neoadjuvante

**Anexo 12** – Distribuição dos pacientes submetidos a QTNA por utilização dos diversos tratamentos adjuvantes disponíveis, com valores médios associados para a duração e ciclos de cada terapia avaliada.

<b>Terapias adjuvantes</b>	<b>Total</b> (n=254)
<b>QTA<sup>3</sup>, %</b>	
Sim	52 (25,1%)
Não	155 (74,9%)
<b>Ciclos de QTA<sup>3</sup></b>	
Média, DP <sup>1</sup>	4,62 (± 2,79)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	4,00 (4,00)
<b>Duração de QTA<sup>3</sup>, meses</b>	
Média, DP <sup>1</sup>	2,26 (± 2,05)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	2,00 (2,00)
<b>HTA<sup>4</sup>, %</b>	
Sim	143 (69,1%)
Não	64 (30,9%)
<b>Duração de HTA<sup>4</sup>, anos</b>	
Média, DP <sup>1</sup>	4,00 (± 2,94)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	4,00 (5,00)
<b>RTA<sup>5</sup>, %</b>	
Sim	173 (84%)
Não	33 (16%)
<b>Duração de RTA<sup>5</sup>, meses</b>	
Média, DP <sup>1</sup>	1,14 (± 0,46)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	1,00 (0,00)
<b>Anticorpos Monoclonais, %</b>	
Sim	60 (29,1%)
Não	146 (70,9%)
<b>Ciclos de Anticorpos Monoclonais</b>	
Média, DP <sup>1</sup>	17,54 (± 1,39)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	18,00 (0,00)
<b>Duração de Anticorpos Monoclonais, anos</b>	
Média, DP <sup>1</sup>	0,61 (± 0,60)
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	1,00 (1,00)

**Legenda:** <sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Amplitude interquartis; <sup>3</sup>Quimioterapia adjuvante; <sup>4</sup>Hormonoterapia adjuvante; <sup>5</sup>Radioterapia adjuvante

**Anexo 13** – Distribuição de pacientes submetidos a QTNA por mortes associadas com recorrências (n=62)

Mortes associadas com recorrências	Total de óbitos (n=62)
Presença de recorrência, %	
Sim	47 (75,8%)
Não	15 (24,2%)

**Anexo 14** – Base de dados de Duarte Próspero. Retirado de: Próspero D, Valadas G, Morera JL, Castelo-Branco P. Avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante no cancro da mama numa amostra de doentes do Algarve. Em: Comunicação Módulo de Escolha do Estudante II. Faro: UAlg; 2022.<sup>(85)</sup>

Características	Total	Resposta Completa	Resposta Parcial	p value
<b>n (%)</b>	89 (100%)	33 (37,08%)	56 (62,92%)	
<b>Idade diagnóstica</b> (anos), média (SD <sup>1</sup> ) mediana (AIQ <sup>2</sup> )	49,84 (±11,792) 49,00 (±17,00)	46,70 (±11,318) 47,00 (±21,00)	51,70 (±11,769) 50,50 (±16,00)	0,053
<b>Status hormonal do tumor</b>				
Ki67 (%) média (SD <sup>1</sup> )	41,22 (±23,520)	42,79 (±21,939)	40,00 (±24,965)	0,667
RE <sup>3</sup> (%) média (SD <sup>1</sup> )	44,99 (±46,029)	33,33 (±43,403)	51,86 (±46,521)	0,019
RP <sup>4</sup> (%) média (SD <sup>1</sup> )	32,56 (±40,832)	24,55 (±36,814)	37,29 (±42,636)	0,096
HER2, n (%)				0,024
Pos.	30 (33,7%)	16 (48,5%)	14 (25,0%)	
Neg.	59 (66,3%)	17 (51,5%)	42 (75,00%)	
<b>Status menstrual</b> , n (%)				
Menopausa	41 (47,1%)	14 (34,1%)	27 (65,9%)	0,630
Pré-menopausa	46 (52,9%)	18 (39,1%)	28 (60,9%)	0,630
<b>Tamanho do tumor primário</b> (mm), média (SD <sup>1</sup> ), mediana (AIQ <sup>2</sup> )				
Antes da QTNA	39,53 (±19,543)	33,11 (±16,414)	45,16 (±20,551)	0,016
Depois da QTNA	36,50 (±32,75) 10,56 (±13,692) 3,00 (±18,00)	28,50 (±26,50) - -	43,50 (±31,00) 19,52 (±13,087) 18,00 (±19,00)	<0,001
<b>Status multifocal do tumor</b> , n (%)				0,037
Sim	25 (28,1%)	5 (20,0%)	20 (80,0%)	
Não	64 (71,9%)	28 (43,8%)	36 (56,3%)	
<b>Status axilar pré-QTNA</b> , n (%)				0,097
Pos.	75 (90,4%)	32 (42,7%)	43 (57,3%)	
Neg.	8 (9,6%)	1 (12,5%)	7 (87,5%)	
<b>Status axilar pós-QTNA</b> , n (%)				<0,001
Pos.	31 (35,2%)	-	31 (100%)	
Neg.	57 (64,8%)	31 (54,4%)	26 (45,6%)	
<b>Recorrência tumoral</b> , n (%)				0,040
Sim	11 (12,5%)	1 (9,1%)	10 (90,9%)	
Não	78 (87,5%)	32 (41,0%)	46 (59,0%)	
<b>Morte</b> , n (%)				0,116
Sim	12 (13,5%)	2 (16,7%)	10 (83,3%)	
Não	77 (86,5%)	31 (40,3%)	46 (59,7%)	

**Anexo 15** – Resultados do teste do Qui-Quadrado e Mann-Whitney e *p-value* respetivos entre as características gerais da população analisada e o tipo de resposta terapêutica à QTNA.

<b>Caraterísticas</b>	<b>Total</b>	<b>Resposta completa</b>	<b>Resposta parcial</b>	<b><i>p-value</i></b>
<i>n</i> , %	254 (100%)	56 (24,4%)	173 (75,6%)	
<b>Género, %</b>				
Feminino	253 (99,6%)	56 (24,6%)	172 (75,4%)	0,559 <sup>3</sup>
Masculino	1 (0,04%)	0 (0,0%)	1 (100%)	
<b>Tipo de menopausa, %</b>				
Normal	85 (85,9%)	26 (35,1%)	48 (64,9%)	0,063 <sup>3</sup>
Cirúrgica	14 (14,1%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)	
<b>Idade da Menopausa</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	48,78 (±4,82)	49,33 (±4,824)	48,62 (±4,978)	0,440 <sup>4</sup>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	50 (6)	50 (5,75)	(6,50)	
<b>Concelho de Residência, %</b>				
Albufeira	19 (7,5%)	6 (42,9%)	8 (57,1%)	0,144 <sup>3</sup>
Aljezur	6 (2,4%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
Almodôvar	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Estremoz	2 (0,8%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Faro	2 (0,8%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
Grândola	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Lagoa	30 (11,9%)	2 (6,9%)	27 (93,1%)	
Lagos	51 (20,2%)	13 (27,7%)	34 (72,3%)	
Monchique	8 (3,2%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	
Odemira	4 (1,6%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)	
Palmela	1 (0,4%)	-	-	
Portimão	83 (32,9%)	24 (31,2%)	53 (68,8%)	
São Brás de Alportel	1 (0,4%)	-	-	
Silves	32 (12,7%)	6 (20,7%)	23 (79,3%)	
Sintra	1 (0,4%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Vila do Bispo	10 (4,0%)	2 (20,0%)	8 (80,0%)	
<b>Status Alta, %</b>				
Sim	34 (15,5%)	9 (28,1%)	23 (71,9%)	-
Não	186 (73,2%)	40 (24,2%)	125 (75,8%)	
<b>Serviço que deu alta, %</b>				
Oncologia	28 (82,4%)	7 (25,9%)	20 (74,1%)	0,520 <sup>3</sup>
Senologia	6 (17,6%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)	
<b>Em seguimento, %</b>				
Sim	128 (58,7%)	36 (32,7%)	74 (67,3%)	<b>0,010<sup>3</sup></b>
Não	90 (41,3%)	14 (16,5%)	71 (83,5%)	
<b>Serviços em consulta, %</b>				
Oncologia	113 (88,3%)	33 (32,4%)	69 (67,6%)	0,174 <sup>3</sup>
Senologia	5 (3,9%)	1 (20,0%)	4 (80,0%)	
Enfermagem de Oncologia	7 (2,8%)	-	-	
Oncologia e Ginecologia Oncológica	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Senologia e Oncologia	2 (1,6%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	

**Legenda:** <sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Amplitude interquartis; <sup>3</sup>Teste de Qui-Quadrado de Pearson; <sup>4</sup>Teste de Mann-Whitney; (p<0,05)

**Anexo 16**– Resultados do teste do Qui-Quadrado e *p-value* respectivos entre a localização do tumor e a resposta terapêutica à QTNA.

<b>Caraterísticas</b>	<b>Total</b>	<b>Resposta completa</b>	<b>Resposta parcial</b>	<b><i>p-value</i></b>
<i>n</i> , %	254 (100%)	56 (24,4%)	173 (75,6%)	
<b>Localização tumoral (PréQTNA<sup>2</sup>), %</b>				
ME <sup>3</sup>	115(45,5%)	24 (23,8%)	77 (76,2%)	0,844 <sup>1</sup>
MD <sup>4</sup>	135(53,4%)	33 (26,6%)	91 (73,4%)	
Ambas	3 (1,2%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
<b>Localização tumoral (PósQTNA<sup>2</sup>), %</b>				
ME <sup>3</sup>	99 (44,4%)	24 (24,2%)	75 (75,8%)	0,889 <sup>1</sup>
MD <sup>4</sup>	121(54,3%)	32 (26,4%)	89 (73,6%)	
Ambas	3 (1,3%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
<b>Localização tumoral por quadrante (PréQTNA<sup>2</sup>),%</b>				
Mamilo-areolar	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0,712 <sup>1</sup>
Central	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100%)	
Periareolar superior	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100%)	
QExt <sup>5</sup>	13 (5,5%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
QExt <sup>5</sup> e QIE <sup>6</sup>	2 (0,9%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
QExt <sup>5</sup> e QSup <sup>7</sup>	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QExt <sup>5</sup> , QSE <sup>8</sup> e QSup <sup>7</sup>	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QIE <sup>6</sup>	7 (3,0%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
QII <sup>9</sup>	8 (3,4%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
QSE <sup>8</sup>	80(34,0%)	27 (37,0%)	46 (63,0%)	
QSE <sup>8</sup> e transição axilar	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSE <sup>8</sup> e QSup <sup>7</sup>	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSE <sup>8</sup> , QSup <sup>7</sup> e central	1 (0,4%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
QSE <sup>8</sup> e central	2 (0,9%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
QSE <sup>8</sup> e periareolar	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSE <sup>8</sup> e QIE <sup>6</sup>	4 (1,7%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)	
QSE <sup>8</sup> e retroareolar	2 (0,9%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
QSE <sup>8</sup> , QIE <sup>6</sup> e retroareolar	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSE <sup>8</sup> e QExt <sup>5</sup>	6 (2,6%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)	
QSE <sup>8</sup> , QSup <sup>7</sup> e QInt <sup>10</sup>	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSE <sup>8</sup> , Central, QInt <sup>10</sup> e QInf <sup>11</sup>	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QInt <sup>10</sup>	8 (3,4%)	4 (50,0%)	4 (50,0%)	
Qinf <sup>11</sup>	6 (2,6%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)	
Qinf <sup>11</sup> e QSE <sup>8</sup>	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Qinf <sup>11</sup> e QSE <sup>8</sup>	20 (8,5%)	4 (25,0%)	12 (75,0%)	
QSI <sup>12</sup> e retroareolar	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSI <sup>12</sup> e central	2 (0,9%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
QSI <sup>12</sup> e QSE <sup>8</sup>	4 (1,7%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	
QSI <sup>12</sup> e QSup <sup>7</sup>	4 (1,7%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
QSI <sup>12</sup> , central e QExt <sup>5</sup>	1 (0,4%)	-	-	
QSI <sup>12</sup> , QSE <sup>8</sup> e QSup <sup>7</sup>	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSup <sup>7</sup>	27 (11,5%)	3 (12,5%)	21 (87,5%)	

QSup <sup>7</sup> e central	3 (1,3%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
QSup <sup>7</sup> e periareolar	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QInt <sup>10</sup> e QExt <sup>5</sup>	1 (0,4%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Retroareolar	14 (6,0%)	3 (23,1%)	10 (76,9%)	
Retroareolar e QExt <sup>5</sup>	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Retroareolar e central	4 (1,7%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	
<b>Localização tumoral por quadrante (PósQTNA<sup>2</sup>),%</b>				
Todos os quadrantes	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,587 <sup>1</sup>
Central	4 (2,1%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	
Periareolar superior	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QExt <sup>5</sup>	24 (12,8%)	6 (25,0%)	18 (75,0%)	
QSup <sup>7</sup> e QExt <sup>5</sup>	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Pré-peitoral	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QExt <sup>5</sup> e QIE <sup>6</sup>	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSE <sup>8</sup> e justamamilar	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSI <sup>12</sup> e periareolar	1 (0,5%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
QIE <sup>6</sup>	5 (2,7%)	1 (20,0%)	4 (80,0%)	
QII <sup>9</sup>	6 (3,2%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
QSE <sup>8</sup>	72 (38,5%)	21 (29,6%)	50 (70,4%)	
QSE <sup>8</sup> e central	2 (1,1%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
QSE <sup>8</sup> e retroareolar	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSE <sup>8</sup> e QExt <sup>5</sup>	2 (1,1%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
QInt <sup>10</sup>	6 (3,2%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
QInf <sup>11</sup>	5 (2,7%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)	
QInf <sup>11</sup> e QSE <sup>8</sup>	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSI <sup>12</sup>	16 (8,6%)	4 (25,0%)	12 (75,0%)	
QSI <sup>12</sup> e central	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSI <sup>12</sup> e QSE <sup>8</sup>	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
QSI <sup>12</sup> e QSup <sup>7</sup>	1 (0,5%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
QSup <sup>7</sup>	16 (8,6%)	2 (12,5%)	14 (87,5%)	
QSup <sup>7</sup> e central	4 (2,1%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	
Retroareolar	10 (5,3%)	2 (20,0%)	8 (80,0%)	
Retroareolar e central	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Retroareolar e QIE <sup>6</sup>	2 (1,1%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	

**Legenda:** <sup>1</sup>Teste de Qui-Quadrado de Pearson; <sup>2</sup>Quimioterapia neoadjuvante; <sup>3</sup>Mama esquerda; <sup>4</sup>Mama direita; <sup>5</sup>Transição dos quadrantes externos; <sup>6</sup>Quadrante infero-externo; <sup>7</sup>Transição dos quadrantes superiores; <sup>8</sup>Quadrante supero-externo; <sup>9</sup>Quadrante infero-interno; <sup>10</sup>Transição dos quadrantes internos; <sup>11</sup>Transição dos quadrantes inferiores; <sup>12</sup>Quadrante supero-interno; (p<0,05)

**Anexo 17** – Resultados do teste do Qui-Quadrado e *p-value* respectivos entre a classificação BI-RADs, antes e após a administração de QTNA, e o tipo de resposta terapêutica à QTNA.

<b>Caraterísticas</b>	<b>Total</b>	<b>Resposta completa</b>	<b>Resposta parcial</b>	<b><i>p-value</i></b>
<i>n, %</i>	254 (100%)	56 (24,4%)	173 (75,6%)	
<b>BI-RADS<sup>2</sup>: ME<sup>4</sup> (PréQTNA<sup>3</sup>), %</b>				
ME <sup>4</sup> -1	11 (5,8%)	4 (40,0%)	6 (60,0%)	0,449 <sup>1</sup>
ME <sup>4</sup> -R1	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
ME <sup>4</sup> -2	71 (37,6%)	20 (31,3%)	44 (68,8%)	
ME <sup>4</sup> -R2	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
ME <sup>4</sup> -3	9 (4,8%)	1 (12,5%)	7 (87,5%)	
ME <sup>4</sup> -4A	2 (1,1%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
ME <sup>4</sup> -4B	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
ME <sup>4</sup> -4C	7 (3,7%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	
ME <sup>4</sup> -5	20 (10,6%)	5 (29,4%)	12 (70,6%)	
ME <sup>4</sup> -6	66 (34,9%)	13 (22,4%)	45 (77,6%)	
<b>BI-RADS<sup>2</sup>: ME<sup>4</sup> (Follow-up), %</b>				
ME <sup>4</sup> -1	7 (4,5%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0,166 <sup>1</sup>
ME <sup>4</sup> -2	130 (82,8%)	36 (27,7%)	94 (72,3%)	
ME <sup>4</sup> -3	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
ME <sup>4</sup> -6	18 (11,5%)	9 (50,0%)	9 (50,0%)	
<b>BIRADS<sup>2</sup>: MD<sup>4</sup> (PréQTNA<sup>3</sup>), %</b>				
MD <sup>5</sup> -1	16 (8,3%)	7 (46,7%)	8 (53,3%)	0,468 <sup>1</sup>
MD <sup>5</sup> -2	61 (31,8%)	11 (22,4%)	38 (77,6%)	
MD <sup>5</sup> -3	6 (3,1%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	
MD <sup>5</sup> -R3B	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
MD <sup>5</sup> -R3E3	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
MD <sup>5</sup> -4	3 (1,6%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)	
MD <sup>5</sup> -4C	2 (1,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
MD <sup>5</sup> -5	20 (10,4%)	6 (30,0%)	14 (70,0%)	
MD <sup>5</sup> -6	82 (42,7%)	18 (25,0%)	54 (75,0%)	
<b>BIRADS<sup>2</sup>: MD<sup>5</sup> (Follow-up), %</b>				
MD <sup>5</sup> -1	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0,404 <sup>1</sup>
MD <sup>5</sup> -2	122 (78,8%)	33 (27,0%)	89 (73,0%)	
MD <sup>5</sup> -3	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
MD <sup>5</sup> -5	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
MD <sup>5</sup> -6	29 (18,7%)	12 (41,4%)	17 (58,6%)	

**Legenda:** <sup>1</sup>Teste de Qui-Quadrado de Pearson; <sup>2</sup>Breast Imaging-Reporting and Data System; <sup>3</sup>Quimioterapia neoadjuvante; <sup>4</sup>Mama esquerda; <sup>5</sup>Mama direita; (p<0,05)

**Anexo 18** – Resultados do teste do Qui-Quadrado e *p-value* respetivos entre estágio tumoral e grau histológico e o tipo de resposta terapêutica à QTNA.

<b>Caraterísticas</b>	<b>Total</b>	<b>Resposta completa</b>	<b>Resposta parcial</b>	<b><i>p-value</i></b>
<i>n, %</i>	254 (100%)	56 (24,4%)	173 (75,6%)	
<b>Grau Histológico – ME<sup>3</sup> (PréQTNA<sup>2</sup>), %</b>				
Sem tumor	134 (65,0%)	32 (26,0%)	91 (74,0%)	<b>0,048<sup>1</sup></b>
G1	9 (4,4%)	1 (11,1%)	8 (88,9%)	
G2	33 (16,0%)	8 (29,6%)	19 (70,4%)	
G3	30 (14,6%)	12 (52,2%)	11 (47,8%)	
<b>Grau Histológico – ME<sup>3</sup> (PósQTNA<sup>2</sup>), %</b>				
Sem tumor	158 (78,2%)	55 (37,4%)	92 (62,6%)	<b>0,000<sup>1</sup></b>
G1	12 (5,9%)	0 (0,0%)	12 (100,0%)	
G2	19 (9,4%)	0 (0,0%)	19 (100,0%)	
G3	13 (6,4%)	1 (7,7%)	12 (92,3%)	
<b>Grau Histológico – MD<sup>4</sup> (PréQTNA<sup>2</sup>), %</b>				
G0	117 (59,4%)	25 (24,3%)	78 (75,7%)	0,331 <sup>1</sup>
G1	12 (6,1%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)	
G2	40 (20,3%)	12 (34,3%)	23 (65,7%)	
G3	28 (14,2%)	7 (28,0%)	18 (72,0%)	
<b>Grau Histológico – MD<sup>4</sup> (PósQTNA<sup>2</sup>), %</b>				
G0	143 (71,9%)	51 (39,5%)	78 (60,5%)	<b>0,000<sup>1</sup></b>
G1	16 (8,0%)	0 (0,0%)	16 (100,0%)	
G2	23 (11,6%)	1 (4,3%)	22 (95,7%)	
G3	17 (8,5%)	0 (0,0%)	17 (100,0%)	
<b>Estádio do Tumor (PréQTNA<sup>2</sup>), %</b>				
IA	14 (6,3%)	2 (16,7%)	10 (83,3%)	0,774 <sup>1</sup>
IB	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
IIA	55 (24,6%)	14 (29,2%)	34 (70,8%)	
IIB	70 (31,3%)	20 (30,3%)	46 (69,7%)	
IIIA	47 (21,0%)	10 (25,0%)	30 (75,0%)	
IIIB	28 (12,5%)	5 (19,2%)	21 (80,8%)	
IIIC	9 (4,0%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
<b>Estádio do Tumor (PósQTNA<sup>2</sup>), %</b>				
0 (Sem tumor)	16 (23,5%)	16 (100,0%)	0 (0,0%)	<b>0,000<sup>1</sup></b>
IA	9 (13,2%)	0 (0,0%)	9 (100,0%)	
IIA	15 (22,1%)	0 (0,0%)	15 (100,0%)	
IIB	13 (19,1%)	2 (15,4%)	11 (84,6%)	
IIIA	13 (19,1%)	0 (0,0%)	11 (100,0%)	
IIIB	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
IIIC	1 (1,5%)	18 (27,3%)	48 (72,7%)	

**Legenda:** <sup>1</sup>Teste de Qui-Quadrado de Pearson; <sup>2</sup>Quimioterapia neoadjuvante; <sup>3</sup>Mama esquerda; <sup>4</sup>Mama direita; (p<0,05)

**Anexo 19** – Resultados do teste do Qui-Quadrado e Mann-Whitney e *p-value* respectivos entre as terapias adjuvantes utilizadas e o tipo de resposta terapêutica à QTNA.

<b>Caraterísticas</b>	<b>Total</b>	<b>Resposta completa</b>	<b>Resposta parcial</b>	<b><i>p-value</i></b>
<i>n</i> , %	254 (100%)	56 (24,4%)	173 (75,6%)	
<b>QTA<sup>5</sup>, %</b>				
Sim	52 (25,1%)	1 (1,9%)	51 (98,1%)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Não	155 (74,9%)	48 (31,4%)	105 (68,6%)	
<b>Ciclos de QTA<sup>5</sup></b>				
Média, DP <sup>1</sup>	4,62 (± 2,79)	-	4,62 (± 2,79)	-
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	4,00 (4,00)		4,00 (4,00)	
<b>Duração de QTA<sup>5</sup>, meses</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	2,26 (± 2,05)	-	2,26 (± 2,05)	-
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	2,00 (2,00)		2,00 (2,00)	
<b>HTA<sup>6</sup>, %</b>				
Sim	143 (69,1%)	21 (14,7%)	122 (85,3%)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Não	64 (30,9%)	30 (50,0%)	30 (50,0%)	
<b>Duração de HTA<sup>6</sup>, anos</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	4,00 (± 2,94)	2,89 (±2,62)	4,19 (±2,96)	0,069 <sup>3</sup>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	4,00 (5,00)	3,00 (5,00)	4,50 (4,00)	
<b>RTA<sup>6</sup>, %</b>				
Sim	173 (84%)	42 (24,6%)	129 (75,4%)	0,885 <sup>3</sup>
Não	33 (16%)	7 (23,3%)	23 (76,7%)	
<b>Anticorpos monoclonais, %</b>				
Sim	60 (29,1%)	28 (46,7%)	32 (53,3%)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Não	146 (70,9%)	24 (16,8%)	119 (83,2%)	
<b>Ciclos de Anticorpos monoclonais</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	17,54 (± 1,39)	18,00 (±0,0)	17,14 (±1,83)	0,231 <sup>3</sup>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	18,00 (0,00)	18,00 (0,00)	18,00 (1,75)	
<b>Duração de Anticorpos monoclonais, anos</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	0,61 (± 0,60)	0,54 (±0,58)	0,68 (±0,61)	-
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	1,00 (1,00)	1,00 (1,00)	1,00 (1,00)	

**Legenda:** <sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Amplitude interquartis; <sup>3</sup>Teste de Qui-Quadrado de Pearson; <sup>4</sup>Teste de Mann-Whitney; <sup>5</sup>Quimioterapia adjuvante; <sup>6</sup>Hormonoterapia adjuvante; <sup>7</sup>Radioterapia adjuvante; (p<0,05)

**Anexo 20** – Resultados do teste do Qui-Quadrado e *p-value* respectivos entre os diferentes tipos de progressão tumoral locorregionais e disseminadas e o tipo de resposta terapêutica à QTNA.

<b>Caraterísticas</b>	<b>Total</b>	<b>Resposta completa</b>	<b>Resposta parcial</b>	<b><i>p-value</i></b>	
<i>n, %</i>	254 (100%)	56 (24,4%)	173 (75,6%)		
<b>Tipos de Recorrências Locais, %</b>					
Cutânea (leito da mastectomia direita)	2 (5,9%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0,271 <sup>1</sup>	
GG <sup>2</sup> axilares direitos	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
GG <sup>2</sup> axilares e subclávios direitos	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
GG <sup>2</sup> axilares, subclávios e apicais direitos	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
GG <sup>2</sup> axilares e supraclaviculares direitos	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
GG <sup>2</sup> supraclaviculares e da mama interna direita	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
GG <sup>2</sup> intraclaviculares direitos	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
GG <sup>2</sup> axilares esquerdos	3 (8,8%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)		
GG <sup>2</sup> supraclaviculares esquerdos	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
MD <sup>3</sup>	6 (17,6%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)		
MD <sup>3</sup> e GG <sup>2</sup> axilares direitos	3 (8,8%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)		
MD <sup>3</sup> e GG <sup>2</sup> axilares contralaterais	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
ME <sup>4</sup>	7 (20,6%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)		
ME <sup>4</sup> (com infiltração cutânea e do músculo grande peitoral esquerdo)	1 (2,9%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)		
ME <sup>4</sup> e GG <sup>2</sup> axilares esquerdos	2 (5,9%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)		
ME <sup>4</sup> , GG <sup>2</sup> axilares e supraclaviculares esquerdos	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
MD <sup>3</sup> , ME <sup>4</sup> e cutânea (leito da mastectomia)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
<b>Tipos de Recorrências à Distância, %</b>					
Cutânea (parede torácica) e derrame pleural	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		0,023 <sup>1</sup>
Hepática	5 (7,5%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)		
Hepática e GG <sup>2</sup> cervical	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
Óssea	7 (10,4%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)		
Óssea e derrame peritoneal	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
Óssea e GG <sup>2</sup> cervical	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
Óssea e GG <sup>2</sup> lomboaórtico	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
Óssea e hepática	9 (13,4%)	0 (0,0%)	9 (100,0%)		
Óssea e pulmonar	4 (6,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)		
Óssea e SNC <sup>5</sup>	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
Óssea, hepática e derrame pleural	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
Óssea, hepática e GG <sup>2</sup> mediastínicos (latero-traqueal direito)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
Óssea, hepática e GG <sup>2</sup> mesentéricos	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
Óssea, hepato e pulmonar	4 (6,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)		
Óssea, hepática e SNC <sup>5</sup>	2 (3,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)		
Óssea, hepática e tecidos moles (extracranianos)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
Óssea, hepática, ovárica e GG <sup>2</sup> cervical	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
Óssea, hepática, pulmonar e derrame pleural	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		
Óssea, hepática, pulmonar, derrame pleural e GG <sup>2</sup> lomboaórtico	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		

Óssea, hepática, pulmonar, derrame pleural, GG <sup>2</sup> (vários – mediastínicos, latero-cava, interaórticos e latero-aórticos) e glândulas suprarrenais	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Óssea, hepática, pulmonar e GG <sup>2</sup> cervical	2 (3,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
Óssea, hepática, pulmonar, cutânea e do pericárdio	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Óssea, hepática, pulmonar, SNC <sup>5</sup> e GG <sup>2</sup> mediastínicos	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Óssea, pulmonar e derrame pleural	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Óssea, pulmonar, derrame pleural, GG <sup>2</sup> mediastínicos e carcinomatose meníngea	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Óssea, SNC <sup>5</sup> e carcinomatose meníngea	1 (1,5%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
Óssea, SNC <sup>5</sup> e GG <sup>2</sup> infraclavicular e cervical	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Óssea, SNC <sup>5</sup> , anexos uterinos e peritoneu	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Ovária	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Pulmonar	3 (4,5%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
Pulmonar e cutânea	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Pulmonar e GG <sup>2</sup> mediastínicos (hilares)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Pulmonar e hepática	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Pulmonar e SNC <sup>5</sup>	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Retroperitoneu e glândula suprarrenal	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
SNC <sup>5</sup>	4 (6,0%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)

**Legenda:** <sup>1</sup>Teste de Qui-Quadrado de Pearson; <sup>2</sup>Gânglio(s); <sup>3</sup>Mama direita; <sup>4</sup>Mama esquerda; <sup>5</sup>Sistema nervoso central; (p<0,05)

**Anexo 21** - Resultados do teste de Mann-Whitney e *p-value* respectivos entre os intervalos de tempo desde o diagnóstico de cancro da mama até ao diagnóstico da recorrência posterior e o tipo de resposta terapêutica à QTNA.

Características	Resposta terapêutica à QTNA			<i>p-value</i>
	Total (n=78)	Resposta Completa (n=56)	Resposta Parcial (n=173)	
<b>Recorrências locais (n=34)</b>				
<b>1ª recorrência</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	45,94 (± 28,25)	16,50 (±9,19)	47,7813 (±28,05954)	0,089 <sup>3</sup>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	37,50 (38,75)	16,50 (n.d)	39,50 (41,50)	
<b>2ª recorrência</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	35,57 (± 20,02)	-	35,57 (± 20,02)	-
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	28 (38)	-	28 (38)	
<b>3ª recorrência</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	26 (n.d)	-	26 (n.d)	-
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	26 (0)	-	26 (0)	
<b>Recorrências à distância (n=67)</b>				
<b>1ª recorrência</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	43,44 (± 31,01)	15,7500 (±5,38)	45,3220 (±31,14)	<b>0,010<sup>3</sup></b>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	37 (39)	16,50 (10,25)	37 (38)	
<b>2ª recorrência</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	48,2903 (± 28,67)	36 (n.d)	48,70 (±29,07)	1,000 <sup>3</sup>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	35 (41)	36 (0)	35 (43,75)	
<b>3ª recorrência</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	52,67 (± 37,37)	-	52,67 (± 37,37)	-
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	35 (50,50)	-	35 (50,50)	
<b>4ª recorrência</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	38,33 (± 21,72)	-	38,33 (± 21,72)	-
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	35 (32,50)	-	35 (32,50)	
<b>5ª recorrência</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	47 (n.d)	-	47 (n.d)	-
Mediana, AIQ <sup>2</sup>	47 (0)	-	47 (0)	

**Legenda:** <sup>1</sup> Desvio-padrão; <sup>2</sup> Amplitude interquartis; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney; (p<0,05)

**Anexo 22** - Resultados do teste de Mann-Whitney e *p-value* respectivos entre o intervalo de tempo desde o diagnóstico de cancro da mama até à data de óbito e o tipo de resposta terapêutica à QTNA.

Características	Resposta à Terapia Neoadjuvante			<i>p-value</i>
	Total (n=78)	Resposta Completa (n=56)	Resposta Parcial (n=173)	
<b>Tempo Diagnóstico x Óbito, meses</b>				
Média, DP <sup>1</sup>	-	44,56 (±39,057)	111,00 (±61,745)	<b>0,013<sup>3</sup></b>
Mediana, AIQ <sup>2</sup>		40,00 (59,00)	123,00 (90,00)	

**Legenda:** <sup>1</sup> Desvio-padrão; <sup>2</sup> Amplitude interquartis; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney; (p<0,05)