

# Avaliação do tempo de início do tratamento, estadiamento histopatológico e positividade dos biomarcadores (RE, RP, HER-2) em 3.566 pacientes tratadas pelo SUS no período de 2012 a 2014, no Hospital Pérola Byington

*Evaluation of starting treatment time, histopathological staging and positivity of biomarkers (ER, PR, HER-2) in 3,566 patients treated by SUS from 2012 to 2014, at Perola Byington Hospital*

Luiz Henrique Gebrim<sup>1</sup>, Jorge Yoshinori Shida<sup>2</sup>, Roberto Hegg<sup>3</sup>, Tania Topis<sup>4</sup>, André Mattar<sup>5</sup>

## Descritores

Neoplasias da mama  
Diagnóstico  
Estadiamento de Neoplasias  
Biomarcadores Farmacológicos

## Keywords

Breast neoplasms  
Diagnosis  
Neoplasm Staging  
Biomarkers, Pharmacological

## RESUMO

A finalidade do estudo foi avaliar o tempo para início de tratamento, idade, estadiamento cirúrgico e a positividade dos biomarcadores (ER, PR e HER-2) em 3.566 pacientes com carcinoma de mama atendidas pelo SUS no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, no Hospital Pérola Byington (SP). O tempo mediano para o início da terapêutica foi de 32 dias. A idade das pacientes variou de 12 a 98 anos, sendo 49 pacientes (1,4%) com menos de 30 anos, 396 (11,1%) entre 30 e 39 anos, 1.002 (28,1%) entre 40 e 49 anos, 1.737 (48,7%) entre 50 e 69 anos e 382 (10,7%) acima de 70 anos. Quanto ao estadiamento, 8,1% dos tumores tratados foram “*in situ*”, 17,2% encontravam-se no Estádio I, 43,1% no II, 28,6% no III e apenas 3% no Estádio IV. A positividade dos receptores de estrogênio e/ou progesterona foi de 72,9% e a de HER-2 de 17,4%. Os tumores luminais A e B representaram, respectivamente, 23 e 46%; e os triplo-negativos, 17,5% dos casos. Os dados mostram um expressivo número de pacientes com tumores *in situ* e predomínio de pacientes nos Estádios I e II.

## ABSTRACT

The purpose of the study was the time to start treatment, age, surgical staging and the positivity of biomarkers (ER, PR and HER-2) in 3,566 patients with breast carcinoma served by SUS from January 2012 to December 2014 in Perola Byington Hospital (SP), Brazil. The median time to initiation of therapy was 32 days. The age of patients ranged from 12 to 98 years with 49 patients (1.4%) with less than 30 years, 396 (11.1%) between 30 and 39 years, 1,002 (28.1%) between 40 and 49 years, 1,737 (48.7%) between 50 and 69 years and 382 (10.7%) over 70 years. As to staging, 8.1% of the tumors were treated “*in situ*”, 17.2% were in stage I, 43.1% in II, III and 28.6% in only 3% in Stage IV. The positivity of the estrogen receptor and/or progesterone was 72.9% and the HER-2 17.4%. Tumors luminal A and B represented by 23 and 46% and triple-negative, 17.5% of cases. The data show a significant number of patients with tumors *in situ* and prevalence of patients in Stage I and II.

Trabalho realizado no Centro de Referência da Saúde da Mulher (Hospital Pérola Byington) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Professor Livre-Docente da Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Diretor do Centro de Referência da Saúde da Mulher (Hospital Pérola Byington) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Doutor pela UNIFESP e Responsável pelo Núcleo de Mastologia do Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Doutor pela USP e Responsável pelo Núcleo de Oncologia Clínica do CRSM – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Bolsista do PIBIC da Disciplina de Mastologia da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup>Doutor pela UNIFESP e Responsável pelo Núcleo de Lesões não palpáveis do CRSM – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Luiz Henrique Gebrim – Rua Mato Grosso, 306, conj. 1611 – Higienópolis – CEP 01239-040 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: lgebrim@uol.com.br

Conflitos de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 26/02/2015. Aceito em: 03/03/2015

## Introdução

O carcinoma de mama representa um dos principais problemas de saúde do mundo ocidental, ocupando hoje, no Brasil, o primeiro lugar entre as neoplasias malignas na mulher. Trata-se de doença complexa e multifatorial de longo período pré-clínico e complexa detecção precoce. Acomete, principalmente, mulheres com idade superior a 50 anos, sendo, nesta população, a principal causa de morte pela neoplasia.

No Brasil, são raras as publicações que retratam a atual realidade da assistência às pacientes pertencentes ao Sistema Único de Saúde (SUS). Segundo estimativas do Ministério da Saúde em 2014, cerca de 57.000 novos casos foram diagnosticados no país, sendo cerca de 55% em estádios avançados. A terapêutica dos casos avançados, além de mais onerosa, apresenta chances de cura inferiores a 30%. Desta maneira, a detecção precoce e principalmente o tratamento em estágios iniciais aumenta substancialmente as chances de cura, diminuindo também o gasto com o tratamento<sup>1,2</sup>.

No Estado de São Paulo, foram diagnosticados, em 2014, cerca de 16.500 casos novos, sendo 6.300 na Capital. A maior concentração de recursos materiais e humanos e o melhor acesso à terapêutica de alta complexidade, contribuem para que o Município de São Paulo tenha cerca de 12% dos casos novos diagnosticados do Brasil<sup>3</sup>.

Apesar dos esforços para aumentar o número de mamógrafos no Brasil e detectar tumores não palpáveis, o tempo médio para diagnóstico e início do tratamento das pacientes com tumores palpáveis supera 180 dias em grande parte do país. O atendimento na rede primária de saúde é deficiente, faltam diretrizes para encaminhamentos e solicitação de exames subsidiários ao profissional de saúde que atende estas pacientes<sup>4,5</sup>. Outro aspecto importante é falta de referências secundárias para realização da biópsia ambulatorial dos casos suspeitos, contribuindo, assim, para o retardo da biópsia diagnóstica e longo tempo para agendamento da consulta especializada nos Centros de Referências (Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACONs, ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACONs).

As formas avançadas da doença podem ser explicadas pelos tumores de rápido crescimento (triplo-negativos ou lobulares), pelo longo tempo do sintoma (>3 meses) negligenciado pela paciente por falta de conhecimento ou medo da doença, dificuldade de acesso ao atendimento médico nas unidades básicas de saúde (UBS), tempo excessivo em agendar os exames diagnósticos, e retardo no encaminhamento dos casos suspeitos. Nos Hospitais de Referência, há longo tempo para agendamento de consulta e realização da biópsia, espera para o resultado anatomopatológico e excessivo tempo para início do tratamento (cirúrgico ou quimioterápico)<sup>6,7</sup>.

Com intuito de avaliar a assistência às pacientes atendidas exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde no Hospital Pérola Byington de São Paulo (SP) no período de janeiro de 2012 a

dezembro de 2014, foram compilados prospectivamente os dados das pacientes atendidas na Instituição, avaliando-se o tempo mediano para início do tratamento, estadiamento cirúrgico e a positividade dos biomarcadores: receptores de estrogênio (RE), progesterona (RP) e HER-2.

## Material e métodos

Foram prospectivamente coletados dados clínicos e anatomopatológicos de 3.566 pacientes tratadas no Hospital Estadual Pérola Byington de São Paulo no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014. As pacientes foram referenciadas ao Centro de Alta Resolutividade (CARE) para atendimento especializado e os exames complementares, quando necessários (mamografia, ultra-som ou biópsia ambulatorial) realizados no mesmo dia.

Os nódulos (palpáveis ou ultrassonográficos) suspeitos foram submetidos à biópsia per cutânea (core) orientada pelo ultrassom pelo próprio Mastologista. As pacientes com alterações mamográficas (microcalcificações agrupadas) foram agendadas para realizar posteriormente a biópsia vácuo-assistida (mamotomia).

Foram mensurados o tempo mediano para início do tratamento das 3.566 pacientes com carcinoma, o estadiamento histopatológico e a positividade dos biomarcadores (receptores de estrogênio e progesterona e HER-2) utilizando-se a técnica imunistoquímica semi-quantitativa. A positividade do HER-2 foi considerada pela imunistoquímica quando houve forte positividade 3(+) ou pelo teste de FISH nos casos com moderada imunoreação 2(+).

## Resultados

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, foram tratadas 3.566 pacientes com carcinoma de mama. O atendimento resolutivo (em único dia) permitiu concluir o diagnóstico em 85,7% das pacientes com alterações clínicas suspeitas (nódulo, fluxo papilar, ou alteração cutânea). Os dados coletados permitiram identificar que 61% das pacientes tratadas residiam na Capital do Estado, 24% nos municípios da Grande São Paulo e 15% eram provenientes do Interior ou outros Estados.

O tempo mediano (dias) para início do tratamento foi respectivamente de 35 dias em 2012, 32 em 2013 e 28 dias em 2014.

Ao avaliar a idade das pacientes com câncer no momento do diagnóstico, observou-se que 49 pacientes (1,4%) tinham menos de 30 anos, 396 (11,1%) entre 31 e 39 anos, 1.002 (28,1%) entre 40 e 49 anos, 1.737 (48,7%) entre 50 e 69 anos, e 382 (10,7%) acima de 70 anos (Gráfico 1). O câncer de mama masculino foi diagnosticado em apenas três pacientes, representando 0,1% dos casos.

A distribuição quanto ao estadiamento cirúrgico das pacientes, revelou que 289 casos (8,1%) de pacientes com tumores *in situ*, 614 (17,2%) no estágio I, 1.538 (43,1%) no II, 1.019 (28,6%) no III, e apenas 106 (3%) no estágio IV (Gráfico 2).

A positividade dos receptores de estrogênio e progesterona foi, respectivamente, de 74,6 e 64,5%. Os tumores classificados como Luminais A representaram 23,2%; os Luminais B, 46,1%; os Triplo-negativos, 16,1%; e os HER-2 Positivos, 17,4%. A positividade do HER-2 foi de 17,4%, sendo que, em 68 casos, houve necessidade de realizar o teste de FISH (Gráfico 3).

## Discussão

A escassez de dados situacionais das diferentes regiões do Brasil dificulta o planejamento de ações estratégicas que visem, a curto prazo, uma redução efetiva da mortalidade por câncer. Apesar dos grandes avanços na terapêutica sistêmica específica, sua efetividade na redução da mortalidade é menor e o custo elevado. O rastreamento mamográfico permite reduzir a mortalidade em até 30%, mas necessita de uma rede hierarquizada e integrada com recursos materiais e humanos capaz de atingir de forma ágil, as etapas que visam a elucidação das alterações mamográficas não palpáveis (biópsia estereotáxica ambulatorial), e terapêutica das neoplasias (cirurgia, rádio, quimio e hormonioterapias)<sup>5-7</sup>.

O tempo mediano para início do tratamento nos três anos estudados variou de 28 a 35 dias. Esse resultado não considerou o tempo gasto com exames ou atendimento nas Unidades Básicas de Saúde. Numa avaliação prévia de 300 pacientes sintomáticas (nódulos) tratadas em 2012 no Hospital Pérola Byington, o tempo mediano da consulta e realização dos exames de imagem na Região Metropolitana da São Paulo foi de 72 dias. Vale aqui ressaltar que a capacitação dos profissionais das Unidades Básicas para a otimização dos exames solicitados, priorizando a biópsia nos casos suspeitos e o resultado anatomopatológico, podem reduzir o tempo de diagnóstico para 30 dias.

Inúmeros relatos mostram que a associação das formas avançadas da neoplasia ocorrem em populações onde o tempo médio para início do tratamento superou 200 dias. Recentes publicações relatam uma piora no prognóstico dos tumores pouco diferenciados e triplo-negativos nas pacientes que iniciaram a terapêutica após 60 dias do diagnóstico<sup>8-10</sup>. Apesar do tempo de início do tratamento preconizado ser de 15 a 45 dias, a mediana de 32 dias das pacientes encontra-se dentro das recomendações do Ministério da Saúde. O principal motivo da demora foram as consultas e exames especializados necessários para o rastreamento de metástases, liberação de autorização para medicamentos de alto custo (APACS), avaliação pré-anestésica nas pacientes idosas ou pós-quimioterapia, portadoras de obesidade mórbida, diabetes, cardiopatias, etc. Com intuito de reduzir o tempo, instituiu-se em 2013 a consulta anestésica pré-operatória no mesmo dia da biópsia. Nas pacientes assintomáticas, preconizamos os exames rastreadores de metástases após o início do tratamento, evitando retardo na terapêutica.

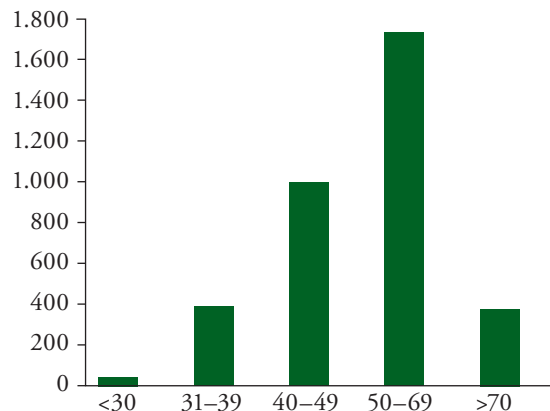


Gráfico 1. Idade (anos) das 3.566 pacientes com carcinoma de mama

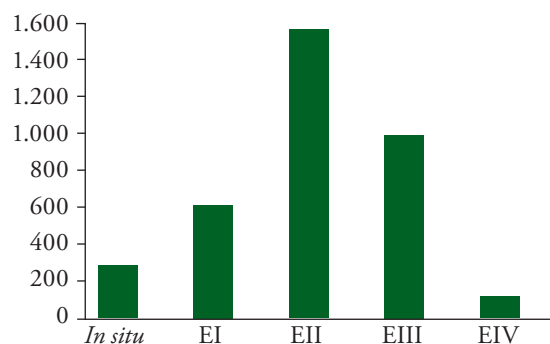


Gráfico 2. Estadiamento pós-cirúrgico das 3.566 pacientes

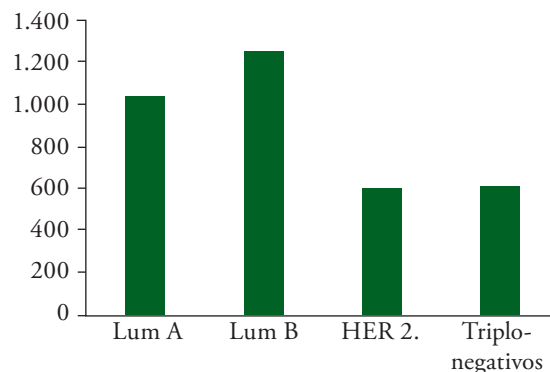


Gráfico 3. Classificação molecular conforme a positividade dos biomarcadores (ER, PR e HER 2) das 3.566 pacientes

Nos países como o Brasil, onde há predomínio de tumores palpáveis em estádios avançados, a melhor estratégia para redução imediata de mortalidade seria, antes do rastreamento mamográfico, reduzir o tempo de diagnóstico (biópsia) e início do tratamento (cirúrgico ou quimioterápico) visando reduzir o número de casos avançados (*downstage*). A análise situacional de países com elevada proporção de casos avançados decorre do baixo grau de conscientização da população e, principalmente, das dificuldades de acesso, resolutividade diagnóstica e início do tratamento<sup>2,4-6</sup>.

Só 10% dos casos decorrem de desconhecimento da importância dos sintomas e negação pela paciente, mais observada em mulheres idosas ou de menor poder aquisitivo.

Alguns autores consideram o tempo para primeira consulta superior a 90 dias como retardo no diagnóstico<sup>6-9</sup>. Segundo Eramah et al.<sup>10</sup>, a mediana para consulta na Líbia foi de 4 meses e de diagnóstico de 7,5 meses. Como consequência, apenas 9% dos tumores foram diagnosticados no Estádio I, 25,5% no II, 54% no III e 11,6% no IV<sup>10</sup>.

Estudos realizados no Canadá e Alemanha revelam um tempo médio de consulta e o início do tratamento entre 15 e 61 dias<sup>11,12</sup>. Entretanto, na África, Oriente e Leste Europeu, o tempo para início do tratamento supera 7 meses.

Apesar do expressivo número de casos de carcinoma em pacientes jovens (9,8%), os dados se superpõem aos da literatura que não evidencia aumento na incidência neste grupo etário<sup>12</sup>. Ressalte-se que 21% dos tumores foram diagnosticados em pacientes na faixa etária compreendida entre 40 e 50 anos, período em que o rastreamento mamográfico possui menor custo-benefício. Ao avaliar a distribuição do estadiamento dos tumores invasivos nas pacientes mais jovens (idade inferior a 39 anos) e grupo com idade acima de 50 anos, não houve diferenças significativas nos estádios II, III e IV. Entretanto, houve menor proporção de pacientes mais jovens no Estádio I (10,2 versus 23,8%) pela dificuldade de rastreamento da neoplasia neste grupo etário e maior proporção de tumores mais agressivos com rápido crescimento nesta população.

A distribuição quanto ao estadiamento cirúrgico das pacientes revelou 289 casos (8,1%) de pacientes com tumores *in situ*, 614 (17,2%) no estágio I, 1.538 (43,1%) no II, 1.019 (28,6%) no III e apenas 106 (3%) no estágio IV.

Houve predomínio de pacientes (71,7%) nos Estádios I e II, contrariando as estimativas do Ministério da Saúde, que aponta predomínio, no Brasil, das formas avançadas (Estádios III e IV). Estes dados mostram que a Capital de São Paulo, apesar de ser um importante polo de migração, vem apresentando uma melhora dos indicadores pela redução no número de casos avançados e um expressivo aumento de neoplasia *in situ* decorrente do rastreamento oportunístico complementado pela investigação das alterações mamográficas suspeitas (Bi-Rads 4 e 5) que permitiram diagnosticar e tratar 289 pacientes com carcinoma *in situ*, o que representou 8,1% das pacientes tratadas. Destas, 93,1% tinha mais de 50 anos.

Até que se estruture a rede secundária de referências em Mastologia, as Referências (Cacons e Unacons) que possuem recursos humanos e infraestrutura especializados precisam criar condições para realizar a biópsia das lesões suspeitas, inclusive as não palpáveis para dar suporte a um futuro rastreamento mamográfico. Tal evidência pode ser responsável pelo elevado número de casos avançados nos CACONS e baixa proporção de lesões *in situ*.

O estudo dos biomarcadores revelou positividade dos receptores de estrogênio e progesterona de 74,6 e 64,5%, respectivamente, mostrando mais uma vez que os achados de nossa população são semelhantes aos dos europeus e norte-americanos, com positividade entre 60 e 81%. Os tumores classificados como Luminais A representaram 23,2%, os Luminais B 46,1% e os Triplo-negativos 16,1%. A positividade para HER-2, incluindo os casos duvidosos, complementados pelo FISH foi de 17,4%, superpondo-se aos dados de literatura<sup>13-16</sup>.

Os dados aqui relatados são expressivos pois, dos 6.000 casos novos do Município de São Paulo, cerca de 50% (aproximadamente 3.000) são tratados na rede SUS. Nossa casuística representa cerca de 30% da população usuária do Sistema Único de Saúde da Capital paulista. A presença de 31,6% de pacientes com doença em estágio avançado, embora elevada, é inferior aos dados referidos pelo Ministério da Saúde<sup>1</sup>. Tal evidência pode ser explicada por uma redução no tempo para diagnóstico e início do tratamento, pois grande parte das pacientes encontram-se nos Estádios I e II. Conclui-se que cerca de 70% das pacientes tratadas na rede SUS possuem tumores palpáveis com mais de 2 cm de diâmetro. Neste contexto, há necessidade também de incentivar o auto-exame como auto-cuidado no Brasil, juntamente com o exame clínico das mamas pelo ginecologista e clínico geral na consulta periódica pois a redução no tempo para diagnóstico e tratamento e consequente “*downstage*” permitirá ao país uma redução na mortalidade estimada de até 19,8%, sem gasto adicional<sup>4,7</sup>.

## Conclusão

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, foram tratadas 3.566 pacientes com carcinoma de mama. O tempo mediano para o início da terapêutica foi de 32 dias. A idade das pacientes variou de 12 a 98 anos, sendo 49 pacientes (1,4%) com menos de 30 anos, 396 (11,1%) entre 30 e 39 anos, 1.002 (28,1%) entre 40 e 49 anos, 1.737 (48,7%) entre 50 e 69 anos e 382 (10,7%) acima de 70 anos. Quanto ao estadiamento, 8,1% dos tumores tratados foram “*in situ*”, 17,2% encontravam-se no Estádio I, 43,1% no II, 28,6% no III e apenas 3% no Estádio IV. A positividade dos receptores de estrogênio e/ou progesterona foi de 72,9% e a de HER-2 de 17,4%. Os tumores luminais A e B representaram respectivamente 23 e 46%; e os triplo-negativos, 17,5% dos casos.

## Agradecimentos

Aos colegas do Núcleo de Mastologia e Informática do Centro de Referência da Saúde da Mulher (Hospital Pérola Byington) pela importante contribuição ao aprimoramento do Sistema Único de Saúde.

## Referências

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer no Brasil: Dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
2. Brito C, Portela MC, Vasconcelos MTL. Assistência oncológica pelo SUS a mulheres com câncer de mama no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública*. 2005;39(6):874-81.
3. Rezende MC, Koch HA, Figueiredo JA, Thuler LC. Factors leading to delay in obtaining definitive diagnosis of suspicious lesions for breast cancer in a dedicated health unit in Rio de Janeiro. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(2):75-81.
4. Fundação Oncocentro de São Paulo. Boletim RHC: Nova versão do SISRHC. [cited 2014 Mar 25]. Available from: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br:443/docs/boletins/rhc49.pdf>
5. Gebrim LH, Shida JY. Importância do atendimento integrado em Mastologia para redução da mortalidade por câncer de mama. In: Gebrim LH. *Mastologia de Consultório*, São Paulo: Atheneu; 2012. p. 37-43.
6. Burgess CC, Ramirez AJ, Richards MA, Love BB. Who and what influences delayed presentation in breast cancer? *Br J Cancer*. 1998;77(8):1343-8.
7. Trufelli DC, Miranda VC, Santos MB, Fraile NM, Pecoroni PG, Gonzaga SF, et al. [Analysis of delays in diagnosis and treatment of breast cancer patients at a public hospital]. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):72-6.
8. Gebrim LH. Breast cancer screening and stage. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(5):216-8.
9. Smith EC, Ziogas A, Anton-Culver H. Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ethnicity. *JAMA Surg*. 2013;148(6):516-23
10. Eramah E, Abdalla F, Buhmeida A, Larbesh E, Pyrhonen S, Collan Y. Diagnosis delay in Libyan female breast cancer. *BMV Res Notes*. 2012;5:452-6.
11. Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G, Brenner H. Patient delay and stage of diagnosis among breast cancer patients in Germany- a population based study. *Br J Cancer*. 2002;86(7):1034-40
12. Canadian Cancer Society's Steering Committee on Cancer Statistics. *Canadian Cancer Statistics 2011*. Toronto (ON): Canadian Cancer Society; 2011.
13. Cintra JRD, Teixeira MTB, Diniz RW, Gonçalves Jr H, Florentino TM, Freitas GF, et al. Immunohistochemical profile and clinical-pathological variables in breast cancer. *Rev Ass Med Bras*. 2012;58(2):178-87.
14. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parisw CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER), Progesterone (PR) and HER2 in invasive breast cancer: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007;109(9):1721-8.
15. El-Hawary AK, Abbas AS, Elsayed AA, Zalata KR. Molecular subtypes of breast carcinoma in Egyptian women clinicopathological features. *Pathol Res Prat*. 2012;208(7):382-6.
16. Mamani-Cancino AD, Veloz-Martinez FG, Casasolas Busteros I, Moctezuma-Meza C, García-Cebada JM. [Frequency factor of Her-2 Neu overexpression in patients with breast cancer]. *Ginecol Obstet Mex*. 2014;82(6):369-76.