

Perfil clínico e tumoral de pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante de câncer de mama no Hospital Erasto Gaertner

Clinical and tumor profile of patients undergoing neoadjuvant treatment of breast cancer at Erasto Gaertner Hospital

Carini Dagnoni¹, Larissa Maria Macedo¹, Cristiano Argenti¹, João Estevam Abelha Januário¹, Thais Abreu de Almeida¹, Nils Gunnar Skare¹

Descritores

Neoplasias da mama
Quimioterapia
Terapia neoadjuvante
Imuno-histoquímica
Estadiamento de neoplasias

Keywords

Breast neoplasms
Drug therapy
Neoadjuvant therapy
Immunohistochemistry
Neoplasm staging

RESUMO

Objetivo: Avaliar o perfil clínico e tumoral das pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante de câncer de mama, no ano de 2011, no Hospital Erasto Gaertner, em Curitiba, Paraná. **Métodos:** Realizado um estudo retrospectivo, com levantamento e análise de dados quantitativos de 135 pacientes com câncer de mama que estavam em quimioterapia neoadjuvante, no ano de 2011, no Hospital Erasto Gaertner. As variáveis estudadas foram: idade, *status* menopausal, Índice de Massa Corporal (IMC) na ocasião do diagnóstico, subtipo histológico, TNM ao diagnóstico, perfil imuno-histoquímico, esquema de quimioterapia realizado, datas de início e de término da quimioterapia, data da cirurgia, e tipo de cirurgia. **Resultados:** A idade mediana foi 51 anos; 48,88% das pacientes estavam na pós-menopausa; 65,91% apresentavam excesso de peso ou obesidade grau I ou II; 43,70% das pacientes tinham câncer de mama em estágio clínico IIB e 37,86% em estágio III; mais de 92,59% dos tumores era carcinoma ductal invasor. O receptor de estrogênio era positivo em 65,18% das pacientes e o de progesterona em 50,37%. A proteína HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*) era superexpressa em 25,92% das pacientes. O esquema de quimioterapia neoadjuvante mais utilizado era composto por doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel semanal. A quadrantectomia foi realizada em 71 pacientes e a mastectomia em 52. O esvaziamento axilar foi realizado em 119 pacientes. **Conclusão:** As características clínicas e tumorais das pacientes do Hospital Erasto Gaertner se assemelham às descritas na literatura, exceto pelo estágio clínico ser menos avançado.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical and tumor profile of patients undergoing neoadjuvant treatment of breast cancer in 2011, at Erasto Gaertner Hospital, in Curitiba, Paraná. **Methods:** A retrospective study was done, with quantitative data survey and analysis of 135 patients with breast cancer who were on neoadjuvant chemotherapy, in 2011, at Erasto Gaertner Hospital. The variables studied were age, menopausal status, Body Mass Index (BMI) at diagnosis, histological subtype, TNM diagnosis, immunohistochemical profile, chemotherapy regimen, dates of start and end of chemotherapy, date of surgery, and type of surgery. **Results:** The median age was 51 years; 48.88% of patients were postmenopausal; 65.91% were overweight or obese grade I or II; 43.70% of patients had breast cancer with clinical stage IIB and 37.86% in stage III; 92.59% of the tumors were invasive ductal

Trabalho realizado no Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

¹Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Carini Dagnoni – Rua Sebastião Cruz, 90 – Jardim Blumenau – CEP: 89010-340 – Blumenau (SC), Brasil –

E-mail: carini.dagnoni@terra.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 02/03/2016. **Aceito em:** 08/09/2016

carcinoma. The estrogen receptor was positive in 65.18% of patients and the progesterone receptor was positive in 50.37% of them. Human Epidermal growth factor Receptor-type 2 (HER2) was overexpressed in 25,92% of patients. The neoadjuvant chemotherapy regimen most used consisted of doxorubicin, cyclophosphamide and weekly paclitaxel. Quadrantectomy was performed in 71 patients and mastectomy in 52. Axillary dissection was performed in 119 patients. Conclusion: The clinical and tumor characteristics of the patients in Erasto Gaertner Hospital are similar to those described in the literature, except for clinical stage being less advanced.

Introdução

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo, sem considerar os tumores de pele não melanoma, seja em países em desenvolvimento, seja em países desenvolvidos. Cerca de 1,67 milhão de casos novos dessa neoplasia foram esperados para o ano de 2012 em todo o mundo, o que representa 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados nas mulheres. Em 2014, o número esperado de casos novos, no Brasil, era de 57.120, sendo 3.490 apenas no estado do Paraná¹.

O tratamento sistêmico neoadjuvante é uma das estratégias para manejo de pacientes com câncer de mama localmente avançado. Essa terapia consiste na administração de quimioterapia ou hormonioterapia antes do procedimento cirúrgico (quadrantectomia ou mastectomia). A neoadjuvância, além de já proporcionar uma abordagem sistêmica necessária, permite que as pacientes possam se beneficiar de uma redução na extensão da cirurgia e fornece informações sobre o comportamento biológico do tumor e padrões de resposta à quimioterapia².

As neoplasias da mama têm apresentação clínico-patológica e comportamento biológico extremamente heterogêneo. Entre os fatores histopatológicos com valor prognóstico, o tamanho do tumor e o envolvimento linfonodal são as variáveis de maior impacto na definição do risco individual, mas a avaliação da expressão de receptores de estrogênio, de progesterona e do HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*) é fundamental para a classificação das neoplasias mamárias, além de orientar a escolha do tratamento^{3,4}.

Os resultados da quimioterapia neoadjuvante podem ser avaliados antes da cirurgia através do exame físico da paciente e por métodos de imagem, como mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética. Dessa forma, é possível avaliar ao longo do tratamento se o esquema de tratamento quimioterápico em uso está sendo eficaz na redução do volume tumoral. Outra forma de avaliar o resultado da quimioterapia neoadjuvante é através dos dados anatomopatológicos da peça cirúrgica, que mostram a presença ou não de doença residual na mama ou em linfonodos avaliados. Além disso, pode-se investigar a eficácia de marcadores biológicos conhecidos que são utilizados como fatores preditivos e prognósticos específicos para as pacientes em questão.

Marcadores clínicos e moleculares capazes de prever uma resposta patológica completa foram avaliados após o tratamento

neoadjuvante em câncer de mama. Variáveis convencionais, tais como tamanho do tumor, estado nodal e grau histológico, não se correlacionam bem com a sensibilidade a tipos específicos de medicamentos de quimioterapia^{5,6}. Vários estudos retrospectivos de câncer de mama têm sugerido que as expressões tumorais de receptor de estrogênio (RE), de receptor de progesterona (RP), de receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), de receptor do fator de crescimento humano epidérmico 2 (HER2), de Ki-67 e de p53 podem ser associados com sensibilidade ou resistência à quimioterapia^{7,8}.

Os estudos mais antigos, com regimes quimioterápicos baseados em antraciclinas e ciclofosfamida, de forma isolada, atingiam uma taxa de resposta patológica completa que variava de 4 a 29%^{9,10}. Com a adição dos taxanos, houve um aumento significativo na taxa de resposta e na resposta patológica completa, sendo atualmente os regimes de escolha baseados em antracíclicos, ciclofosfamida e taxanos^{9,11-13}.

Com o advento de pesquisas com drogas alvo-moleculares, consolidou-se o uso do anticorpo monoclonal trastuzumabe, após os resultados de ganho de sobrevida, quando adicionado aos esquemas de quimioterapia no cenário das pacientes com câncer de mama com hiperexpressão do HER2. Esse benefício foi real para os casos em estágio inicial, tanto para uso neoadjuvante quanto para adjuvante, e também para aquelas com doença avançada¹⁴.

Alguns estudos têm explorado a relação do peso, sua mudança durante o tratamento e índice de massa corporal (IMC) com a evolução do câncer de mama. Entre as mulheres na pós-menopausa, a maior adiposidade está associada a um maior risco de desenvolver câncer de mama. Como o tecido adiposo é a maior fonte de estrogênio após a menopausa, essa relação é devida, em parte, às maiores concentrações de estrogênio circulante em mulheres obesas^{15,16}.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil clínico e tumoral das pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante de câncer de mama, no Hospital Erasto Gaertner, no ano de 2011.

Métodos

A pesquisa seguiu o modelo de estudo do tipo descritivo, retrospectivo, com levantamento e análise de dados quantitativos. Para a realização da coleta de dados, foi feito pelo setor de informática um levantamento das pacientes cadastradas no Hospital Erasto

Gaertner e que foram submetidas a tratamento quimioterápico neoadjuvante no ambulatório de quimioterapia, no ano de 2011.

Excluíram-se os pacientes do sexo masculino, para obtenção de uma população homogênea, e as pacientes que apresentavam doença metastática ao diagnóstico.

As variáveis investigadas foram: idade ao diagnóstico; IMC ao diagnóstico; status da menopausa; subtipo histológico; TNM (*American Joint Committee on Cancer* – AJCC, 2010) ao diagnóstico; *status* do receptor de estrogênio, do receptor de progesterona e do HER2; valor de Ki67 ao diagnóstico; esquema de quimioterapia realizado [AC (Doxorrubicina 60 mg/m² e Ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 21 dias, por 4 ciclos) seguido de Paclitaxel (175 mg/m² a cada 21 dias, por 4 ciclos, ou 80 mg/m² semanal por 12 semanas consecutivas) ou de Docetaxel (75–100 mg/m² a cada 21 dias, por 4 ciclos)]; datas de início e de término da quimioterapia; data da cirurgia; tipo de cirurgia; pesquisa de linfonodo sentinela realizado ou não (se sim, positivo ou negativo); esvaziamento axilar realizado ou não (se sim, quantos linfonodos ressecados e quantos positivos).

O TNM ao diagnóstico foi obtido durante a primeira consulta, na instituição mencionada, realizada pelo serviço de mastologia por meio do exame físico. Os *status* dos receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) e o valor de Ki67 foram descritivos. A proteína HER2 foi considerada superexpressa se o escore de positividade era 3+, pelo método de imuno-histoquímica ou escore de positividade 2+ com amplificação positiva pelo método DDISH (*dual-color dual-hapten brightfield in situ hybridization*).

As pacientes foram classificadas como luminal A (RE e/ou RP positivo, HER2 negativo, Ki67 menor que 14%), luminal B (RE e/ou RP positivo, HER2 negativo, Ki67 igual ou maior que 14%), luminal B símile (RE e/ou RP positivo, HER2 positivo, qualquer Ki67), HER positivo (RE e RP negativos, HER2 positivo, qualquer Ki67), basal símile (RE, RP e HER2 negativos, qualquer Ki67).

Analisou-se um banco de dados das pacientes nos prontuários existentes nos registros do Serviço Médico Estatístico (SAME) do Hospital Erasto Gaertner, tanto no físico como no digital (Sistema Tasy).

Os dados foram coletados em tabelas de frequência. As medidas de tendência central foram expressas em médias e desvio padrão nas amostras gaussianas, e medianas e intervalos interquartis (IIQ) nas amostras não gaussianas.

O estudo foi registrado na Plataforma Brasil com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) de número 43669015.5.0000.0098 e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner.

Resultados

No ano de 2011, foram encaminhados 148 pacientes para tratamento quimioterápico neoadjuvante no ambulatório de oncologia

clínica do Hospital Erasto Gaertner. Desse total, 13 pacientes foram excluídos [2 por serem homens e 11 por apresentarem doença metastática (fígado, pulmão, pleura, ossos)].

Das 135 pacientes que iniciaram quimioterapia neoadjuvante, 12 não realizaram cirurgia como tratamento definitivo da neoplasia de mama. Os motivos pelos quais tais pacientes não foram submetidas à cirurgia foram: cinco pacientes evoluíram com aparecimento de metástases como progressão da doença; duas pacientes não aceitaram a cirurgia (uma delas evoluiu com metástases hepática e óssea sete meses após o término da quimioterapia neoadjuvante, e a outra está com doença estável até o presente momento); dois pacientes foram a óbito por sepse durante o tratamento; três pacientes perderam o seguimento. Ao todo, 123 pacientes completaram a quimioterapia neoadjuvante proposta e foram submetidas à cirurgia.

A idade das 135 pacientes analisadas variou de 24 a 71 anos, sendo a mediana de 51 anos, IIQ 42-56. A Tabela 1 descreve a faixa etária das pacientes.

Em relação ao *status* menopausal: 62 (42,92%) pacientes foram classificadas como pré-menopausa; 66 (48,88%) como pós-menopausa; 4 (2,96%) haviam realizado histerectomia; e de 3 (5,24%) pacientes essa informação não estava disponível.

Quanto ao IMC ao diagnóstico, variou de 15,1 a 39,2 com média de 27,19±5,08 kg/m². Pouco mais de 30% das pacientes apresentavam valor normal e quase 66% apresentavam excesso de peso ou obesidade grau I ou II. Nenhuma paciente se enquadrava no grau III de obesidade e cinco pacientes estavam abaixo do peso (Gráfico 1).

Pouco mais de 60% das pacientes avaliadas apresentavam câncer de mama em estágio clínico IIA ou IIB e foram encaminhadas para neoadjuvância por opção cirúrgica (tamanho da mama pequeno em relação ao do tumor, por exemplo). Em aproximadamente 38% das pacientes o estágio clínico era III (Gráfico 2).

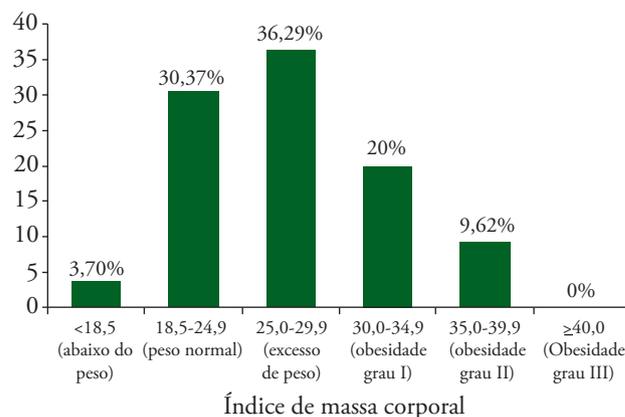


Gráfico 1. Índice de massa corporal na ocasião do diagnóstico de mulheres em tratamento quimioterápico neoadjuvante para câncer de mama, em 2011, no Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR.

Totalizam 92,59% os tumores classificados histologicamente como carcinoma ductal invasor, sendo os demais rotulados como carcinoma lobular invasor (1,48%), ducto-lobular invasor (2,96%), carcinoma tubular invasor (0,74%), carcinoma mucinoso invasor (1,48%), e carcinoma infiltrante indiferenciado (0,74%).

O RE foi positivo em 65,18% das pacientes e o RP em 50,37%. Quanto à expressão da proteína HER2, em 25,92% das pacientes havia hiperexpressão. Em uma paciente o perfil imuno-histoquímico era desconhecido.

Na análise dos subtipos moleculares das pacientes do estudo, notou-se que quase 50% delas possuíam tumores classificados como luminal B. Os subtipos moleculares das demais pacientes, em ordem de frequência, eram: basal símile, luminal A e HER2 positivo (Gráfico 3). Em uma paciente o subtipo molecular era desconhecido.

O esquema de quimioterapia neoadjuvante mais utilizado era composto por doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel semanal (51,11%), seguido por doxorrubicina, ciclofosfamida e docetaxel (36,30%); doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel a cada 3 semanas (7,40%) e outros (4,44%). Apenas 1 paciente

realizou o esquema de quimioterapia composto por doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel e trastuzumabe (0,75%), pois no período estudado esta última medicação ainda não era disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Com relação ao término do tratamento de quimioterapia, 91,8% das pacientes receberam 4 ciclos de doxorrubicina; 37,0% das pacientes receberam 12 infusões de paclitaxel semanal; 83,3% das pacientes receberam 4 ciclos de paclitaxel a cada 21 dias; e 53,7% das pacientes receberam 4 ciclos de docetaxel. O principal motivo que justifica a baixa dose de taxanos atingida pelas pacientes deste estudo é o tempo de seis meses da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC-SUS) para quimioterapia neoadjuvante.

O tempo entre o término da quimioterapia neoadjuvante e a cirurgia variou entre 8 e 242 dias, com uma média de 68,87 dias e mediana de 61 dias.

Das 123 pacientes que foram submetidas à cirurgia, 71 realizaram quadrantectomia e 52 mastectomia. Em cinco pacientes houve pesquisa de linfonodo sentinela, sendo este positivo para malignidade em uma paciente, a qual foi encaminhada para esvaziamento axilar. O esvaziamento axilar foi realizado em 119 das 123 pacientes que realizaram cirurgia e o número de linfonodos ressecados variou de 1 a 68, com uma mediana de 13. Já o número de linfonodos ressecados positivos para malignidade variou de 0 a 60, com uma mediana de 0.

Discussão

Foram estudadas 135 pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante, durante o ano de 2011, no Hospital Erasto Gaertner.

A mediana de idade das pacientes foi 51 anos, IIQ 42–56 anos. Apesar de ser raro o aparecimento da doença antes dos 35 anos — grande parte dos casos é diagnosticada após a menopausa —, são nítidas as diferenças de prognóstico em função da idade: mulheres jovens evoluem, em geral, pior quando comparadas a mulheres mais idosas mesmo quando os dois grupos etários recebem assistência semelhante¹⁷. Dados na literatura afirmam que apenas cerca de 4% dos casos diagnosticados de câncer de mama ocorrem nessa faixa etária¹⁸.

Em estudo que analisou as pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional do Câncer, na cidade do Rio de Janeiro, a média de idade das mulheres estudadas foi de 56,6 anos, e a mediana foi de 58 anos¹⁹. Da mesma forma, em trabalho de Eisenberg et al.²⁰, a média e a mediana de idade foram 57 anos. Em estudo paraense de pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento neoadjuvante, observou-se que a faixa etária mais acometida foi a de 40 a 49 anos, seguida pela de 50 a 59 anos²¹. Já em estudo das pacientes com câncer de mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante, no Hospital de Câncer de Barretos, a idade mediana era 49,4 anos²².

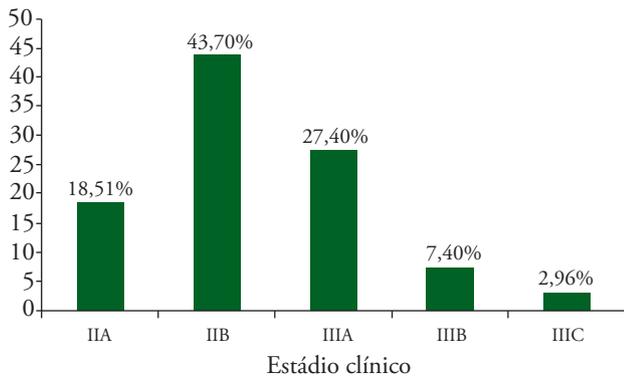


Gráfico 2. Estádio clínico na ocasião do diagnóstico de mulheres em tratamento quimioterápico neoadjuvante para câncer de mama, em 2011, no Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR.

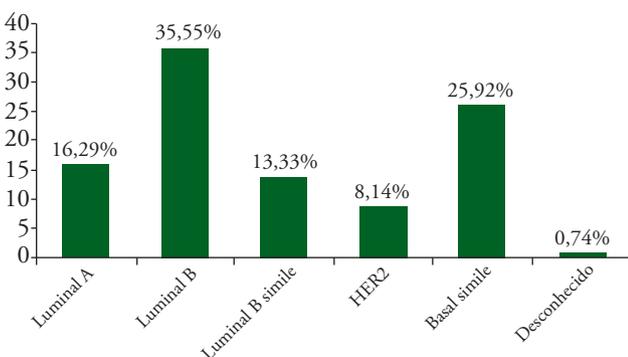


Gráfico 3. Subtipos moleculares de mulheres em tratamento quimioterápico neoadjuvante para câncer de mama, em 2011, no Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR.

Quase metade das pacientes estudadas foram diagnosticadas no estado pós-menopáusicas, semelhante ao observado no estudo de Andrade et al.²² Esse valor foi menor do que o revelado no estudo do Rio de Janeiro, no qual 170 pacientes foram analisadas e 131 (77%) delas diagnosticadas na menopausa¹⁹.

No presente estudo, o IMC médio foi $27,19 \pm 5,08$ kg/m². Dois terços das pacientes apresentavam excesso de peso ou obesidade grau I ou II. O IMC mediano no estudo de Andrade et al.²² também foi 27, ou seja, excesso de peso. Esses dados são condizentes com o estudo de Eliassen et al.¹⁶, cujos achados evidenciaram que as mulheres que ganhavam peso antes ou após a menopausa possuíam um aumento significativo no risco de desenvolver câncer de mama.

A maioria das pacientes apresentava câncer de mama em estágio IIB (43,7%), diferente do estudo realizado por Andrade et al.²², no qual a quase totalidade das pacientes tinham tumor em estágio clínico III.

O tamanho tumoral é o fator prognóstico mais importante quando a axila é negativa, relacionado com menores índices de sobrevida e fator preditor de recorrência. Pacientes com carcinomas de até 1 cm têm melhor prognóstico, com 96% de sobrevida sem recidiva da doença aos 5 anos de seguimento e 86% de sobrevida sem evidência de neoplasia após 20 anos de seguimento. Já pacientes com tumores maiores que 2 cm apresentam risco maior de recidiva e de metástase²³. Nesta análise, 54% das pacientes tinham tumor de mama T2, sendo esse tamanho o mais comum também no estudo de Mendonça et al.¹⁹ No trabalho de Brito et al.²¹, uma porcentagem significativa das pacientes (59,1%) eram T4, sendo que a maioria (93,2%) apresentava doença localmente avançada (T3 ou T4) ao diagnóstico. Essa porcentagem nesta casuística foi de 42,9%.

Outro fator importante para o prognóstico das pacientes com câncer de mama é o comprometimento linfonodal, que revela, além da metástase local, uma elevada probabilidade de metástase à distância, sendo por isso a terapêutica sistêmica indicada com intuito de destruir doença subclínica. Existe, portanto, uma relação inversa entre o número de linfonodos acometidos e as taxas de sobrevida e recidiva local da doença²⁴. Neste trabalho, 71,83% das pacientes apresentaram comprometimento neoplásico em linfonodo. Ainda maior foi o número de linfonodos clinicamente acometidos no estudo de Brito et al.²¹: 93,20% das pacientes. O estadiamento linfonodal da maioria (58,51%) das pacientes, avaliadas nesta pesquisa, era N1.

Cerca de 92,59% dos tumores foram classificados histologicamente como carcinoma ductal invasor, sendo os demais rotulados como carcinoma lobular invasor, ducto-lobular invasor, carcinoma tubular invasor, carcinoma mucinoso invasor e carcinoma infiltrante indiferenciado. De modo semelhante, foi descrito o tipo histológico no estudo de Mendonça et al.¹⁹, no qual 157 (91,8%) tumores eram do tipo carcinoma ductal infiltrante, 7 (4,1%) eram lobulares e 6 (4,1%) se dividiram entre

os tipos medular, mucinoso e metaplásico. No estudo realizado com pacientes atendidas no Hospital do Câncer de Barretos, 85,9% dos tumores eram carcinoma ductal, 9,1% carcinoma lobular e 3% outros²².

Nos tumores mamários, os receptores de estrogênio e os de progesterona parecem ser importantes indicadores prognósticos. A positividade para ambos geralmente se correlaciona com um melhor prognóstico e uma melhor resposta à hormonioterapia²⁵. Neste estudo, o receptor de estrogênio era positivo em 65,18% das pacientes e o de progesterona em 50,37%. Valores um pouco maiores do que foram evidenciados no estudo de Mendonça et al.¹⁹, no qual o receptor de estrogênio era positivo em 45,88% das pacientes e o de progesterona em 41,18%. Quanto à expressão da proteína HER2, em aproximadamente 25,92% das pacientes deste estudo havia amplificação, assim como no estudo de Andrade et al.²². Já entre as pacientes estudadas por Brito et al.²¹, apenas 6,80% apresentaram superexpressão dessa proteína.

Neste estudo, a quadrantectomia (57,72%) e o esvaziamento axilar (96,74%) foram os procedimentos mais realizados, com uma mediana de linfonodos comprometidos por neoplasia de 0. Da mesma forma, no estudo de Andrade et al.²² a mastectomia foi a cirurgia mais empregada (79,5%) e todas as pacientes foram submetidas à dissecação axilar linfonodal, com uma mediana de linfonodos comprometidos de 1.

Conclusão

As pacientes que realizaram tratamento quimioterápico neoadjuvante, no ano de 2011, no Hospital Erasto Gaertner, tinham entre 24 e 71 anos e 66% das pacientes apresentavam excesso de peso ou obesidade. Os números de pacientes na pré e pós-menopausa quase se igualavam. Com relação às características do tumor, a maioria era carcinoma ductal invasor, tinha estágio clínico IIB, receptores hormonais positivos e expressão de HER2 negativa. O esquema de quimioterapia mais empregado foi doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel semanal. O intervalo médio entre o término da quimioterapia e a cirurgia foi 68,87 dias. Os procedimentos cirúrgicos mais empregados foram mastectomia e esvaziamento axilar.

O conhecimento e análise do perfil clínico e tumoral das pacientes com câncer de mama é essencial para determinar seu prognóstico, traçar o melhor manejo terapêutico de forma individualizada e definir o seguimento necessário.

Referências

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil. 2014. [Internet]. [citado 2016 jan. 26]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/outros-destaques/estimativa-de-incidencia-de-cancer-2014/estimativa_cancer_24042014.pdf

2. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1508-16.
3. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207.
4. Danova M, Delfanti S, Manzoni M, Mariucci S. Tissue and soluble biomarkers in breast cancer and their applications: ready to use? *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2011;2011(43):75-8.
5. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, Liu P, Pusztai L, Symmans WF, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1821-8.
6. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2012;48(18):3342-54.
7. Zhang GC, Qian XK, Guo ZB, Ren CY, Yao M, Li XR, et al. Pre-treatment hormonal receptor status and Ki67 index predict pathologic complete response to neoadjuvant trastuzumab/taxanes but not disease-free survival in HER2-positive breast cancer patients. *Med Oncol*. 2012;29(5):3222-31.
8. Magkou C, Nakopoulou L, Zoubouli C, Karali K, Theohari I, Bakarakos P, et al. Expression of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the phosphorylated EGFR in invasive breast carcinomas. *Breast Cancer Res*. 2008;10(3):R49.
9. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26(16):2793.
10. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-94.
11. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five year update of the Aberdeen trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;82(suppl 1):S6.
12. Cuppone F, Bria E, Carlini P, Milella M, Felici A, Sperduti I, et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2008;113(2):238-46.
13. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2019-27.
14. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-84.
15. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Baron JA, Storer BE, et al. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 2000;11(6):533-42.
16. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006;296(2):193-201.
17. Braud AC, Asselain B, Scholl S, De La Rochefordière A, Palangie T, Dieras V, et al. Neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: correlation between response and relapse? *Eur J Cancer*. 1999;35(3):392-7.
18. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer*. 1996;77(1):97-103.
19. Mendonça GAS, Silva AM, Caula WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2004;20(5):1232-9.
20. Eisenberg ALA, Koifman S, Rezende LMMC. Predictive factors to lymph node involvement on breast cancer. *Rev Bras Cancerol*. 2001;47(4):389-96.
21. Brito NMB, Sampaio PCM, Castro AAH, Oliveira MR. Características clínicas de mulheres com carcinoma mamário ductal invasivo submetidas à quimioterapia neoadjuvante. *Rev Para Med*. 2007;21(4):37-41.
22. Andrade DAP, Zucca-Matthes G, Vieira RAC, Andrade CTAE, Costa AM, Monteiro AJC, et al. Quimioterapia neoadjuvante e resposta patológica: coorte retrospectiva. *Einstein (São Paulo)*. 2013;11(4):446-50.
23. Ramos Filho AOA, Castro TWN, Rêgo MAV, Alves FO, Almeida LC, Sousa MV, et al. Fatores preditivos de recidiva do carcinoma mamário axila-negativo. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(4):499-503.
24. Palmeira HT, Naidu S, Juaçaba S, Ferreira MVP, Rabenhorst SHB, et al. Características anatomopatológicas e dados epidemiológicos de pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento cirúrgico na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand. *Rev Bras Mastol* 2002; 12(1):31-4.
25. Sheri A, Dowsett M. Developments in Ki67 and other biomarkers for treatment decision making in breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(10):x219-27.