

SOBREVIDA GLOBAL EM PACIENTES COM SEGUNDO CARCINOMA PRIMÁRIO DA MAMA

ARIANE SILVA DA ROCHA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências
Área de concentração: Oncologia**

Orientadora: Dra. Maria Paula Curado

Coorientadora: Dra. Gisele Aparecida Fernandes

São Paulo

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

R672s Rocha, Ariane Silva da
 Sobrevida global em pacientes com segundo carcinoma primário da mama / Ariane Silva da Rocha - São Paulo, 2022.
 32p.
 Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente
 Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
 Orientador: Maria Paula Curado

Descritores: 1. Sobrevida/Survival. 2. Neoplasia de mama/Breast neoplasm.
3. Segundo carcinoma primário de mama/Second primary breast

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

DEDICATÓRIA

À minha mãe e ao meu pai pela educação, dedicação e amor!

*Ao meu marido e amigo que nos momentos de dificuldade tornou tudo mais leve com suas
palavras de apoio!*

Aos meus irmãos Adriana e Abner pelo carinho e incentivo!

*Obrigada por todo apoio e compreensão,
por compartilharem os meus sonhos e
me ajudarem a alcançá-los!*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelo dom da vida e por me possibilitar alcançar esse objetivo, sem Ele nada seria possível!

As minhas orientadoras Dra. Maria Paula Curado e Dra. Gisele Aparecida Fernandes, pela orientação, paciência e pelos valiosos ensinamentos, fazendo possível esse sonho tornar-se realidade.

Aos meus familiares e amigos pela convivência e por compartilhar esse trabalho comigo.

À minha amiga Karen pelas palavras de apoio e incentivo no início dessa jornada.

Aos meus colegas da equipe de navegação do A.C. Camargo Cancer Center...por toda paciência e compreensão.

RESUMO

Rocha AS. **Sobrevida global em pacientes com segundo carcinoma primário da mama.** [Dissertação] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2022.

INTRODUÇÃO: O câncer de mama é o tumor mais incidente entre as mulheres. Em 2020, foram estimados 2.26 milhões de casos novos dessa neoplasia no mundo. O segundo câncer primário de mama é o mais frequente em mulheres com neoplasia maligna de mama.

OBJETIVOS: Analisar a sobrevida global das pacientes com segundo carcinoma primário da mama sincrônico e metacrônico. **MATERIAL E MÉTODO:** Estudo de coorte que incluiu

mulheres com segundo carcinoma primário de mama, diagnosticadas no período de 2000 a 2015, no A.C.Camargo Cancer Center. Os casos foram extraídos do registro hospitalar, segundo as regras estabelecidas para registro hospitalar de segundo primário. As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. O teste de log-rank foi aplicado para comparar as curvas de sobrevida e selecionar as variáveis com $p < 0,20$ para o modelo de risco proporcional semiparamétrico de Cox. O Hazard Ratio (HR) e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados para todas as variáveis. **RESULTADOS:** Foram diagnosticadas 11,922 mulheres com câncer de mama de 2000 a 2015, destas 3,24% (375) eram portadoras de segundo câncer primário de mama, 60,8% (228) tumores sincrônicos e 39,2% (147) metacrônicos. A sobrevida global de cinco anos em mulheres com câncer de mama sincrônico foi 86,5% (IC 79,69% - 91,21%) e no metacrônico 82,1% (IC 73,71% - 88,10%), e, aos dez anos, 69 % para ambos. Nos tumores sincrônicos, observou-se aumento de risco de óbito nos estadiamentos clínicos I, II, III e IV e redução de risco de óbito para tratamento combinado (hormônio, radioterapia e quimioterapia), enquanto nos tumores metacrônicos observou-se aumento no risco de óbito em pacientes cuja primeira consulta foi na oncologia clínica, e redução para os tratamentos combinados (hormônio, radioterapia e quimioterapia) e (hormônio, radioterapia, quimioterapia e cirurgia). **CONCLUSÃO:** Não houve diferença na sobrevida entre o segundo câncer primário de mama sincrônicos e metacrônicos. Nos metacrônicos, o tratamento multimodal associado à cirurgia teve melhor prognóstico e maior sobrevida global. Os dados do registro hospitalar de câncer não incluem o perfil molecular e genético o que limita a interpretação desses resultados, portanto, sugere-se um estudo com base no perfil molecular e genético para dar maior acurácia na classificação do segundo primário de mama.

Palavras-chave: Sobrevida. Neoplasia de mama. Segundo carcinoma primário de mama.

ABSTRACT

Rocha AS. [Overall survival in patients with second primary breast carcinoma]. [Dissertação] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2022.

INTRODUCTION: Breast cancer is the most incident tumor among women. In 2020, 2.26 million new cases of this neoplasm were estimated in the world. The second primary breast cancer is the most frequent in women with malignant breast neoplasm. **OBJECTIVES:** To analyze the overall survival of patients with synchronous and metachronous second primary breast carcinoma. **MATERIAL AND METHODS:** A cohort study that included women with second primary breast carcinoma diagnosed from 2000 to 2015 at the A.C.Camargo Cancer Center. Cases were extracted from the hospital registry, according to the rules established for hospital registry of second primary. Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method. The log-rank test was applied to compare the survival curves and select the variables with $p < 0.20$ for the semiparametric Cox proportional hazards model. Hazard Ratio (HR) and 95% confidence interval (95% CI) were calculated for all variables. **RESULTS:** A total of 11.922 women with breast cancer were diagnosed from 2000 to 2015, of these 3.24% (375) had second primary breast cancer, 60.8% (228) synchronous, and 39.2% (147) metachronous tumors. The overall survival at five years in women with synchronous breast cancer was 86.5% (CI 79.69% - 91.21%) and metachronous 82.1% (CI 73.71% - 88.10%), and at ten years 69 % for both. In synchronous tumors, we observed increased risk of death in clinical staging I, II, III and IV, and reduced risk of death for combined treatment (hormone, radiotherapy and chemotherapy), while in metachronous tumors there was increased risk of death in patients whose first consultation was in clinical oncology and reduced for combined treatments (hormone, radiotherapy and chemotherapy), and (hormone, radiotherapy, chemotherapy and surgery) **CONCLUSION:** There was no difference in survival between synchronous and metachronic second primary breast cancers. In metachronous patients, multimodal treatment associated with surgery had a better prognosis and greater overall survival. The data from the hospital cancer registry do not include the molecular and genetic profile, which limits the interpretation of these results, therefore, a study based on the molecular and genetic profile is suggested to give greater accuracy in the classification of the second primary breast.

Keywords: Survival. Breast neoplasm. Second primary breast.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Classificação do segundo câncer primário de mama	2
Figura 2	Fluxograma de identificação das pacientes com segundo câncer primário de mama sincrônico e metacrônico no A.C. Camargo Cancer Center de 2000 a 2015	6
Figura 3	Probabilidade de sobrevida global de pacientes com segundo câncer primário de mama sincrônico e metacrônico diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015	17
Figura 4	Probabilidade de sobrevida global segundo estadiamento (a), tratamentos (b), cirurgia (c), morfologia (d) categoria de atendimento (e) de pacientes com segundo câncer primário de mama sincrônico e metacrônico diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015.	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação dos Subtipos Moleculares do Câncer de Mama segundo Serrano-Gómes et al. 2018 e Goldhirsch et al. 2011 e 2013	8
Tabela 2	Características sociodemográficas e clínicas de mulheres com segundo câncer de mama sincrônico e metacrônico diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015.....	10
Tabela 3	Características clínicas e patológicas de pacientes com segundo câncer de mama primário diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015.	11
Tabela 4	Características clínicas das pacientes com segundo câncer primário de mama diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015.	12
Tabela 5	Sobrevida de pacientes com segundo câncer primário de mama sincrônico e metacrônico diagnosticadas no A.C.Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015.....	14
Tabela 6	Fatores associados à sobrevida global e HR (Risco de morte) em pacientes com segundo câncer primário sincrônico de mama, no A.C.Camargo Cancer Center 2000 – 2015.	19
Tabela 7	Fatores associados à sobrevida global e HR (Risco de morte) em pacientes com segundo câncer primário metacrônico de mama, no A.C.Camargo Cancer Center 2000 – 2015	19

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATM	Ataxia-telangiectasia mutada (do inglês Ataxia-telangiectasia mutated)
BRCA	Gene do câncer de mama (do inglês Breast Cancer gene)
BARD1	(do inglês associated RING domain protein 1)
BRIP1	(do inglês BRCA1 Interacting Protein)
BAP1	proteína-1 associada a BRCA (do inglês associated protein-1)
CHEK2	checkpoint cinase 2
CDH1	Gene Caderina 1 (do inglês Gene Cadherin 1)
CKEN2	serina/treonina quinase (do inglês serine/threonine kinase)
CDK4	quinase 4 dependente de ciclina (do inglês cyclin dependent kinase 4)
CDIS	carcinoma ductal in situ
ER	Receptor de estrógeno
FGFR2	Receptor 2 do fator de crescimento de fibroblastos (do inglês Fibroblast growth factor receptor 2)
ESR1	receptor de estrógeno (do inglês estrogen receptor 1)
EC	Estadiamento Clínico
HER-2	Receptor de fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (do inglês Human epidermal growth factor Receptor-type 2)
IMC	Índice de massa corpórea
LSP	Proteína específica de linfócitos (do inglês Lymphocyte-specific protein)
MAP3K1	proteína quinase ativada por mitógeno (do inglês mitogen-activated protein kinase)
M	Metástase
N	Linfonodos
PR	Receptor de progesterona
PTEN	fosfatase e homólogo de tensina (do inglês phosphatase and tensin homologue)
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2
QT	Quimioterapia
RDT	Radioterapia
STK11	Inibidores de quinase dependente de ciclina (do inglês Cyclin-dependent Kinase Inhibitors)

TP53	Proteína do tumor 53
TNRC9	(do inglês trinucleotide-repeat-containing 9)
T	Tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS	4
2.1	Objetivo geral	4
2.2	Objetivos específicos	4
3	MATERIAIS E MÉTODOS	5
3.1	Tipo de estudo.....	5
3.2	População do estudo	5
3.3	Fluxograma do estudo.....	6
4	VARIÁVEIS.....	7
4.1	Análise estatística	8
4.2	Aspectos éticos	9
5	RESULTADOS	10
6	DISCUSSÃO	20
7	CONCLUSÃO.....	23
8	REFERÊNCIAS.....	24

APÊNDICE

Apêndice 1 Tabela e gráficos suplementares

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Banco de dados do REDcap

Anexo 3 Declaração de revisão de texto

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tumor mais incidente e uma das principais causas de morte em mulheres no mundo. Em 2020, foram estimados 2.26 milhões de novos casos dessa neoplasia no mundo (International Agency for Research on Cancer-IARC 2022). No Brasil, no triênio de 2020-2022, estimou-se 66.280 novos casos por ano e 17.825 óbitos (Ministério da Saúde, 2021).

O câncer de mama contralateral foi descrito pela primeira vez em 1921 (Kilgore 1921), e estudado com mais profundidade em 1956 (Kilgore et al. 1956) foi observado que mulheres tratadas de câncer de mama tinham risco três a quatro vezes maior de um novo câncer de mama em comparação com a população em geral. Robbins e Berg (1964) demonstraram que mulheres com câncer de mama têm risco cinco vezes maior de um segundo primário.

Os fatores de risco para o segundo câncer primário de mama são: status de mutação BRCA1 e BRCA2, história familiar, tratamento do primeiro tumor, status do receptor hormonal, índice de massa corporal (IMC) aumentado e histologia lobular. A idade avançada no diagnóstico do câncer de mama foi associada ao menor risco para o segundo câncer de mama. As mutações em BRCA1 e BRCA2 são os preditores de maior impacto no risco do segundo câncer de mama (Akdeniz et al. 2019).

Existem mutações genéticas associadas ao câncer de mama que ocorrerem em genes de alta penetrância como *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *STK11* e *CDHI*, e conferem risco relativo maior ou igual a cinco vezes, como também o *TP53* que está associado à síndrome de Li-Fraumeni e o câncer de mama em mulheres jovens (Shiovitz e Korde 2015; Fitarelli-Kiehl et al. 2015; Wendt e Margolin 2019). Alguns genes de moderada penetrância, como *CKEN2*, *ATM*, *BARD1* e *PALB2*, possuem risco relativo duas a três vezes maior para o câncer da mama (Wang et al. 2018; Zavala et al. 2019), e os de baixa penetrância *FGFR2*, *TNRC9*, *MAP3K1*, *BRIP1*, *BAP1*, *CDK4* e *LSP* podem ter um risco relativo entre 1,01 e 1,5 (Foulkes et al. 2008; Slavin et al. 2015).

O segundo câncer primário de mama é a neoplasia mais frequente em mulheres com câncer de mama (Evans et al. 2001; Soerjomataram et al. 2001). O carcinoma ductal in situ (CDIS) é um importante precursor deste segundo câncer primário na mama (Elshof et al. 2016; Giardiello et al. 2020). O componente CDIS pode estar associado ao carcinoma ductal invasivo, devido às alterações genéticas nas células do tumor *in situ*, permitindo que ocorra a invasão da membrana basal resultando em carcinoma invasivo (Almeida et al. 2004). Um estudo, que

avaliou a modificação de CDIS para o câncer invasivo, demonstrou que, neste processo, as células tumorais passam por pequenas alterações na expressão gênica, que não são detectadas por métodos convencionais como os exames de imagem da mama (Castro et al. 2008). Entretanto, um estudo observou uma assinatura de expressão gênica com potencial para prever a invasão tumoral e oferecer melhor conduta de tratamento (Elias et al. 2016).

O segundo câncer primário de mama pode ser classificado em sincrônico e/ou metacrônico, dependendo do momento em que o tumor é diagnosticado. Os autores definem como sincrônicos tumores diagnosticados um mês após o primeiro tumor (Gollamoid et al. 1997), três meses (Hartman et al. 2007), um ano (Kheirleiseid et al. 2011), seis meses ou simultâneo ao tumor inicial (Newman et al. 2001; Khalil et al. 2016). O tumor metacrônico de mama é considerado como aquele diagnosticado seis meses ou um ano após o tumor inicial (Newman et al. 2001; Kim e Song 2015; Ibrahim et al. 2015; Ozturk et al. 2018; Chhatrala et al. 2019). Neste estudo adotamos a definição para câncer de mama sincrônico aqueles cujo segundo primário foi diagnosticado em até seis meses após o primeiro tumor e o metacrônico, seis meses após o diagnóstico do primeiro tumor (Newman et al. 2001). (Figura 1).

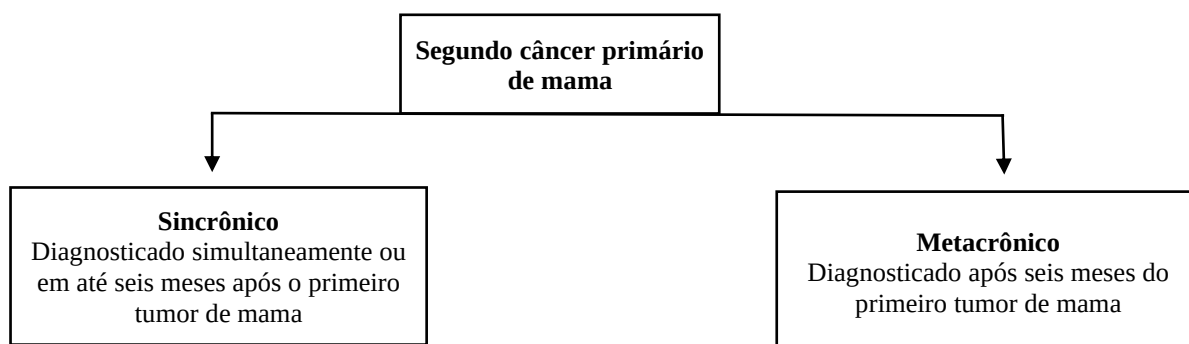


Figura 1 - Classificação do segundo câncer primário de mama (Newman et al 2001).

A sobrevida relativa do câncer de mama em cinco anos é maior que 80% na maior parte do mundo; no Brasil, foi de 76% de 2000-2005 e 75,2% entre 2010 -2014 (Allemani et al. 2018). No estado de São Paulo, a sobrevida específica de câncer de mama foi de 76,1% em cinco anos e 64,8%, em dez anos (2002 e 2012) (Almeida 2017). A sobrevida global num centro de câncer em São Paulo foi de 82,7% entre 2000-2004, e 89,9% em 2010-2012 (Makdissi et al. 2019).

Em uma revisão sistemática, foi observado que o intervalo utilizado para definir os tumores em sincrônico e metacrônico teve influência na sobrevida; quanto maior o intervalo,

pior sobrevida tiveram os tumores sincrônicos. Quando utilizado período de seis meses para distinguir entre sincrônico e metacrônico, a sobrevida foi semelhante (Pan et al. 2019). As estimativas de sobrevida global do câncer de mama sincrônico e metacrônico não são consistentes na literatura. Pacientes com tumores de mama sincrônicos tiveram menor sobrevida em comparação aos metacrônicos (Qiu et al. 2019; Kim et al. 2021). Numa coorte australiana, a sobrevida foi de 88% para os sincrônicos e, 79%, nos metacrônico (Beckmann et al. 2011).

As neoplasias mamárias são hormônio-dependentes, portanto a imunomarcagem de receptores para estrogênio (RE), progesterona (RP), HER-2 (*Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*), Ki-67 e E-caderina são importantes no diagnóstico e planejamento terapêutico (Nagini et al. 2017). Na membrana da célula tumoral, existem proteínas chamadas receptores, o status destes (positivo ou negativo) tem implicações no diagnóstico, tratamento e sobrevida (Padmanaban et al. 2019; Maranta et al. 2020). Por meio desses biomarcadores, as neoplasias mamárias são classificadas quanto ao subtipo molecular em Luminal A, Luminal B, HER2 Superexpresso e Triplo negativo (Perou et al. 2000; Sørlie et al. 2001).

O receptor de estrogênio (RE) alfa é um fator de transcrição induzível por ligação codificado pelo gene ESR1, sendo um mediador chave da sinalização de estrogênio no câncer de mama receptor de estrogênio positivo (Chen et al. 2008). Os receptores de progesterona (RP) da família de receptores de esteroides estão ligados à progressão do câncer de mama e levam a uma divisão celular descontrolada (Carroll et al. 2017; Ogara et al. 2019). O HER2 é um receptor transmembrana, presente em torno de 20% das células do carcinoma de mama (Del et al. 2019).

Foi incorporada na análise imuno-histoquímica a porcentagem do Ki-67, que se refere à taxa de proliferação das células malignas (Fulawka e Halon 2017; Skálová et al. 2019). O Ki-67 é utilizado na avaliação de mulheres com câncer de mama bem como na diferenciação dos subtipos moleculares luminal A e luminal B (Tendl-Schulz et al. 2020; Holm et al. 2020; Thomssen et al. 2021; Nielsen et al. 2021). Em geral, quanto maior a taxa de proliferação, mais agressivo é o tumor (Fulawka e Halon 2017). A e-caderina exerce importante papel na regulação da adesão intercelular em tecidos epiteliais (Skálová et al. 2019).

A presença de segundo tumor primário de mama sincrônico e metacrônico é notificada pelos registros hospitalares de câncer (RHC), sendo possível, assim, investigar a sobrevida global dessas pacientes. Assim sendo, este estudo investiga a probabilidade de sobrevida em uma coorte de pacientes com segundo câncer primário de mama no período de 2000 a 2015.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a probabilidade de sobrevida global das pacientes com segundo carcinoma primário.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar sobrevida global das pacientes com carcinoma primário da mama sincrônico e metacrônico aos cinco e dez anos após o diagnóstico.
- Verificar os fatores prognósticos e associados à sobrevida global das pacientes com segundo carcinoma primário da mama sincrônico e metacrônico.
- Analisar a sobrevida global segundo os subtipos moleculares em tumores sincrônicos e metacrônicos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte de mulheres diagnosticadas com um segundo carcinoma primário de mama no A.C. Camargo Cancer Center.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo são mulheres com segundo carcinoma primário de mama diagnosticadas no período de 2000 a 2015. Os casos foram extraídos do Registro Hospitalar de Câncer do A.C. Camargo Cancer Center, os dados de imuno-histoquímica foram coletados de prontuários, como também de laudos patológicos e adicionados ao banco de dados do Redcap.

O segundo tumor primário de mama foi classificado em sincrônico ou metacrônico, sendo bilateral e/ou ipsilateral, identificados e classificados segundo as regras para tumores primários múltiplos, adotada pelos Registros Hospitalares de Câncer – (Ministério da Saúde 2010), seguindo os seguintes critérios para os múltiplos primários: Observado à localização topográfica onde o tumor teve início; se o novo caso de mesma histologia for diagnosticado após dois meses, considera-se um novo tumor; são tumores separados, aparentemente sem continuidade com outros tumores primários, originários da mesma localização primária ou tecido; os tumores sincrônicos e bilaterais de mama, se de mesmo tipo histológico, devem ser considerados como tumores múltiplos e os tumores multicêntricos com ocorrência simultânea ou não de tumores considerados primários independentes.

3.3 FLUXOGRAMA DO ESTUDO

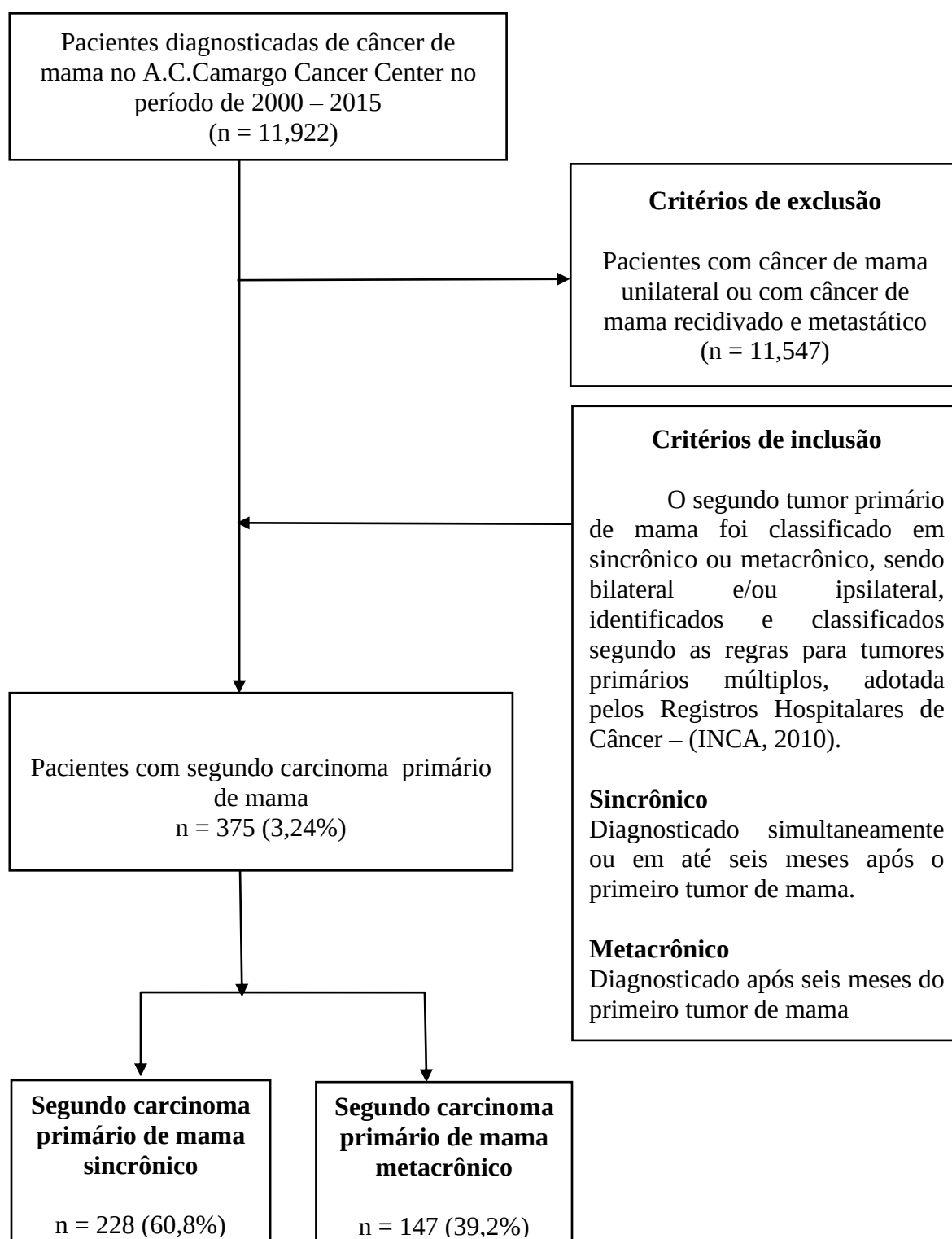


Figura 2 - Fluxograma de identificação das pacientes com segundo câncer primário de mama sincrônico e metacrônico no A.C. Camargo Cancer Center de 2000 a 2015.

4 VARIÁVEIS

As variáveis analisadas foram faixa etária estratificada em anos (26 - 39; 40 - 50; 51 - 59 anos e ≥ 60 anos), escolaridade (ensino fundamental/analfabeto, ensino médio e ensino superior), clínica de atendimento (mastologia, oncologia clínica e outras especialidades), categoria de atendimento (convênio/ particular e SUS). O Índice de Massa Corporal (IMC) para adultos foi categorizado em desnutrição ($<16 \text{ Kg/m}^2 < 18.5 \text{ Kg/m}^2$), eutrofia ($\geq 18.5 \text{ IMC} < 24.9 \text{ Kg/m}^2$), sobrepeso ($\geq 25 \text{ IMC} < 29.9 \text{ Kg/m}^2$), obesidade ($\geq 30 \text{ IMC}$) (World Health Organization, - WHO 2000). Para idosos acima de 65 anos, foram consideradas a desnutrição ($<23 \text{ Kg/m}^2$), eutrofia ($\geq 23 \text{ IMC} < 28 \text{ Kg/m}^2$), sobrepeso ($\geq 28 \text{ IMC} < 30 \text{ Kg/m}^2$), obesidade ($\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$) (Organización Panamericana de la Salud-OPAS, 2002), agrupados em eutróficos (desnutrido e eutrófico) e sobrepeso (sobrepeso e obesidade).

O tratamento foi agrupado em quatro categorias: 1) cirurgia, 2) cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia), 3) hormonioterapia, quimioterapia e radioterapia) e 4) nenhum tratamento. Os tratamentos cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia foram analisados em duas categorias sim e não. O grau histológico foi classificado como GX - não descrito, G1 - Score de 3-5 pontos, G2 - Score de 6-7 pontos, G3 - Score de 8-9 pontos e grau nuclear em 1, 2 e 3 (Elston e Ellis 1991).

A topografia foi agrupada em (lesão sobreposta da mama C50.8; mamilo C50.0; porção central C50.1 e prolongamento axilar C50.6), (quadrante superior interno C50.2 e quadrante inferior interno C50.3), (quadrante superior C50.4 e quadrante inferior C50.5) e mama SOE (excluída pele da mama). Os tipos histológicos foram classificados em carcinoma ductal *in situ*, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo e outros tipos histológicos, sendo que foram incluídas apenas neoplasias malignas epiteliais.

O estadiamento clínico e patológico foi descrito segundo o *AJCC Cancer Staging Manual*: Os casos diagnosticados até 2005 – TNM 5ª edição, os casos de 2006 a 2013 – TNM 6ª edição, e, a partir de 2014 – TNM 7ª edição (Edge et al. 2010; Hortobagyi et al. 2017). O estadiamento clínico foi agrupado em EC0, EC I – II (I, Ia e Ib, IIa e IIb), EC III – IV. Os casos foram descritos quanto ao T (tumor), N (linfonodo) e M (metástase), TNM clínico e patológico N (linfonodos) N0 e NX, N1-2-3, M (metástase) MX, M0 e M1 e T (tumor), sendo Tis (Carcinoma *in situ*), T1-2 e T3-4.

Segundo Serrano-Gómez et al. (2018), a identificação dos receptores hormonais RE e PR, somada ao HER-2, tornou possível classificar os subtipos moleculares desta amostra. A

seguir, a classificação dos subtipos moleculares do câncer de mama de Serrano-Gómez et al. (2018) e Goldhirsch et al. (2011 e 2013).

Tabela 1 - Classificação dos subtipos moleculares do câncer de mama segundo Serrano-Gómez et al. (2018) e Goldhirsch et al. (2011 e 2013).

Referência	Critérios de classificação
Serrano-Gómez et al. (2018)	<u>Luminal A</u> : RE+ e/ou RP+, HER2-; <u>Luminal B</u> : RE+ e/ou RP+, HER2+; <u>HER2 + (não luminal)</u> : RE- e RP-, HER2 +; <u>Triplo negativo</u> : RE-, RP-, HER2-.
Goldhirsch et al. (2013)	<u>Luminal A</u> : RE+, RP $\geq$ 20%, HER2-; Ki-67 <20%; <u>Luminal B HER2-</u> : RE+, RP<20%, HER2-; Ki-67 $\geq$ 20% <u>Luminal B HER2+</u> : RE+, HER2+, qualquer Ki-67; <u>HER2 + (não luminal)</u> : RE- e RP-, HER2 +, qualquer Ki-67; <u>Triplo negativo</u> : RE-, RP-, HER2-, qualquer Ki-67;
Goldhirsch et al. (2011)	<u>Luminal A</u> : RE+ e/ou RP+, HER2-; Ki-67 <14%; <u>Luminal B HER2-</u> : RE+ e/ou RP+, HER2-; Ki-67 $\geq$ 14% <u>Luminal B HER2+</u> : RE+, HER2+, qualquer Ki-67; <u>HER2 + (não luminal)</u> : RE- e RP-, HER2 +, qualquer Ki-67; <u>Triplo negativo</u> : RE-, RP-, HER2-, qualquer Ki-67;

4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva das variáveis e apresentadas as distribuições por frequência absoluta (n) e relativa (%), e o teste qui-quadrado de Pearson para verificar a associação entre as variáveis com nível de significância de 0,05.

O tempo de sobrevida foi calculado subtraindo-se a data da última informação (vivo ou óbito) pela data do diagnóstico, o tempo de seguimento mínimo foi de cinco anos entre as pacientes do estudo. As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. O teste de log-rank foi aplicado para comparar as curvas de sobrevida em cada variável e selecionar as variáveis com $p < 0,20$ para o modelo de risco proporcional semiparamétrico de Cox, as variáveis foram inseridas no modelo utilizando a técnica *Stepwise forward*. Para avaliar o potencial papel prognóstico das características clínicas e sociodemográficas na sobrevida global, usamos o modelo de riscos proporcionais de Cox. Hazard Ratio (HR) e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados para todas as variáveis. Permaneceram no modelo as variáveis que apresentaram $p \leq 0,05$ e que contribuíram para o bom ajuste do modelo. A suposição de riscos proporcionais baseou-se nos resíduos de Schoenfeld. Todas as análises estatísticas foram realizadas no STATA 15 (*College Station*, Texas, 2017).

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center e aprovado em 05/11/2019 (nº 2795/19). (Anexo 1).

5 RESULTADOS

No período de 2000 a 2015, foram tratadas 11,922 mulheres com câncer de mama, destas, 3,24% (375) eram portadoras de segundo câncer primário de mama, 60,8% (228) sincrônicos e 39,2% (147) metacrônicos, 88,1% (201) dos tumores sincrônicos estavam localizados na mama contralateral, assim como 91,1% (134) dos tumores metacrônicos. O tempo médio de seguimento foi de 45,19 meses para as pacientes com tumores sincrônicos e 60,33 meses nos tumores metacrônicos. A faixa etária mais frequente foi ≥ 60 39,9% (91) sincrônicos e 48,3% (71) metacrônicos, com idade média de 55 anos no grupo sincrônico e 59 anos no metacrônico. O tratamento mais frequente nos tumores sincrônicos 48,3% (110) foi o combinado (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia), enquanto nos metacrônicos foram a cirurgia isolada e tratamento combinado (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia) com 27,2 % (40) iguais (Tabela 2).

Tabela 2 - Características sociodemográficas e clínicas de mulheres com segundo câncer de mama sincrônico e metacrônico diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015.

		Sincrônico n = 228 (60,8%)	Metacrônico n = 147 (39,2%)	P
Faixa Etária				
26 - 39 anos		17 (7,5%)	9 (6,1%)	0,447*
40 - 50 anos		60 (26,3%)	35 (23,8%)	
51 - 59 anos		60 (26,3%)	32 (21,8%)	
≥ 60 anos		91 (39,9%)	71 (48,3%)	
Escolaridade				
Ensino Superior		19 (20,9%)	25 (27,5%)	0,577*
Ensino Médio		21 (23,1%)	20 (22,0%)	
Ens. Fundamental		51 (56,0%)	46 (50,5%)	
Ignorada	137		56	
Categoria de Atendimento				
Convênio		178 (78,1%)	116 (78,9%)	0,847*
Sus		50 (21,9%)	31 (21,1%)	
Índice de Massa Corpórea				
Desnutrição		19 (8,8%)	11 (7,7%)	0,679*
Eutrofia		97 (45,1%)	74 (51,7%)	
Sobrepeso		46 (21,4%)	27 (18,9%)	
Obesidade		53 (24,7%)	31 (21,7%)	
Sem Informação	13		4	
Especialidade				
Mastologia		202 (88,5%)	130 (88,4%)	0,293*
Oncologia Clínica		9 (4,0%)	10 (6,8%)	
Outras Especialidades		17 (7,5%)	7 (4,8%)	

Cont./ Tabela 2

Cont./ Tabela 2	Sincrônico n = 228 (60,8%)	Metacrônico n = 147 (39,2%)	P
Lateralidade			
Ipsilateral***	27 (11,8%)	13 (8,8%)	0,358*
Contralateral	201 (88,1%)	134 (91,1%)	
Tratamentos			
Cirurgia	40 (17,5%)	40 (27,2%)	0,001**
Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia + Hormonio	110 (48,3%)	40 (27,2%)	
Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia	19 (8,3%)	31 (21,1%)	
Radioterapia + Quimioterapia	7 (3,1%)	5 (3,4%)	
Cirurgia + Hormonio	34 (14,9%)	19 (12,9%)	
Hormonio + Radio + Quimio	17 (7,5%)	9 (6,1%)	
Nenhum tratamento	1 (0,4%)	3 (2,1%)	

* Teste qui-quadrado de Pearson

** Teste Exato de Fischer

*** Tumores Multicêntrico

As pacientes com tumores sincrônicos 75,9% (173) fizeram mais hormonioterapia e quimioterapia 48,7% (111) em comparação aos metacrônicos 55,1% (81) e 36,7% (54) (Tabela 3).

Tabela 3 - Características clínicas e patológicas de pacientes com segundo câncer de mama primário diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015.

	Sincrônico n = 228 (60,8%)		Metacrônico n = 147 (39,2%)	P
Grau Histológico				
GX - Não descrito	82 (37,4%)		50 (36,2%)	0,773*
G1 - Score de 3-5 pontos	38 (17,4%)		22 (15,9%)	
G2 - Score de 6-7 pontos	74 (33,8%)		45 (32,6%)	
G3 - Score de 8-9 pontos	25 (11,4%)		21 (15,3%)	
Sem informação	9	9		
Grau Nuclear				
Grau 1	24 (11,0%)		24 (17,4%)	0,039*
Grau 2	88 (40,1%)		39 (28,2%)	
Grau 3	107 (48,9%)		75 (54,4%)	
Sem informação	9	9		
Cirurgia				
Não	19 (8,3%)		11 (7,5%)	0,767*
Sim	209 (91,7%)		136 (92,5%)	
Hormonioterapia				
Não	55 (24,1%)		66 (44,9%)	<0,001*
Sim	173 (75,9%)		81 (55,1%)	
Imunoterapia				
Não	226 (99,1%)		146 (99,3%)	0,660**
Sim	2 (0,9%)		1 (0,7%)	

Cont./ Tabela 3

	Sincrônico n = 228 (60,8%)	Metacrônico n = 147 (39,2%)	P
Quimioterapia			
Não	117 (51,3%)	93 (63,3%)	0,023*
Sim	111 (48,7%)	54 (36,7%)	
Radioterapia			
Não	144 (63,2%)	94 (63,9%)	0,877*
Sim	84 (36,8%)	53 (36,1%)	
Subtipo Molecular			
Luminal A	80 (38,6%)	37 (25,7%)	0,047*
Luminal B	104 (50,2%)	81 (56,2%)	
Her2 Superexpresso	11 (5,3%)	11 (7,6%)	
Triplo Negativo	12 (5,8%)	15 (10,4%)	

* Teste qui-quadrado de Pearson

** Teste Exato de Fischer

A histologia mais frequente do segundo câncer primário de mama foi o carcinoma ductal invasivo com 49,6% (113), sincrônico e 53,1% (78) metacrônico. Os estadiamentos clínicos 0 e I foram os mais frequentes em ambos os grupos, 29,0% (66) EC0 e 34,6% (79) ECI nos sincrônicos e 34,7% (51) EC0 e 35,4% (52) ECI metacrônico. A topografia mais frequente nos tumores sincrônicos foi lesão sobreposta, mamilo, porção, axilar e central (118) 51,8%, quadrante superior (60), 40,8% nos metacrônicos (Tabela 4).

Tabela 4 - Características clínicas das pacientes com segundo câncer primário de mama diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015.

	Sincrônico n = 228 (60,8%)	Metacrônico n = 147 (39,2%)	P
Morfologia			
Carcinoma Invasivo Ductal	113 (49,6%)	78 (53,1%)	0,117**
Carcinoma In Situ (Não Invasivo)	67 (29,4%)	51 (34,7%)	
Carcinoma Invasivo Lobular	47 (20,6%)	18 (12,2%)	
Outros Tipos Histológicos	1 (0,4%)	0	
Topografia			
Sobreposta-Mamilo-Porção Axilar-Central	118 (51,8%)	49 (33,3%)	0,003*
Mama Quadrante Superior Externo-Interno	65 (28,5%)	60 (40,8%)	
Mama quadrante Inferior Externo-Interno	17 (7,4%)	10 (6,8%)	
Mama SOE (Exclui Pele da Mama)	28 (12,3%)	28 (19,1%)	

Cont./ Tabela 4

		Sincrônico n = 228 (60,8%)	Metacrônico n = 147 (39,2%)	P
Estadiamento clínico				
0		66 (30,0%)	51 (36,4%)	0,467*
I		56 (25,5%)	40 (28,6%)	
IA		19 (8,6%)	12 (8,6%)	
IB		4 (1,8%)	0	
II		49 (22,3%)	25 (17,8%)	
III		17 (7,7%)	8 (5,7%)	
IV		9 (4,1%)	4 (2,9%)	
Sem informação	8		7	
TNM - T				
Tis (in situ)		66 (30,4%)	51 (36,7%)	0,431*
T1 - 2		138 (63,6%)	79 (56,8%)	
T3 - 4		13 (6,0%)	9 (6,5%)	
Sem informação	11		8	
TNM - N				
NX		11 (4,8%)	9 (6,1%)	0,133*
N0		173 (75,9%)	121 (82,3%)	
N1-2-3		44 (19,3%)	17 (11,6%)	
TNM - M				
MX		83 (36,4%)	60 (40,8%)	0,712**
M0		140 (61,4%)	86 (58,5%)	
M1		5 (2,2%)	1 (0,7%)	
TNM - T Patológico				
Tis (in situ)		72 (33,8%)	51 (37,5%)	0,917*
T1 - 2		131 (61,5%)	80 (58,8%)	
T3 - 4		10 (4,7%)	5 (3,7%)	
Sem informação	16		11	
TNM - N Patológico				
NX		47 (20,6%)	25 (17,0%)	0,069*
N0		157 (68,9%)	102 (69,4%)	
N1-2-3		24 (10,5%)	20 (13,6%)	
TNM - M Patológico				
MX		83 (36,4%)	60 (40,8%)	0,463**
M0		140 (61,4%)	86 (58,5%)	
M1		5 (2,2%)	1 (0,7%)	

* Teste qui-quadrado de Pearson

** Teste Exato de Fischer

A sobrevida global em cinco anos em mulheres com segundo câncer de mama primário sincrônico foi 86,5% (IC 79,69% - 91,21%) e metacrônico, 82,1% (IC 73,71% - 88,10%), aos dez anos 69 % para sincrônicos e metacrônicos ($p = 0,185$) (Figura 3). Nos segundos carcinomas primários sincrônicos, as variáveis que apresentaram diferenças nas probabilidades de sobrevida, em cinco e dez anos, foram: estadiamento clínico, maior probabilidade para o

EC0, carcinoma ductal *in situ*, tratamento combinado (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormônio) e pacientes que fizeram apenas cirurgia, enquanto que nos segundos carcinomas primários metacrônicos houve diferenças em cinco e dez anos para clínica de primeiro atendimento, com menor probabilidade para oncologia clínica, maior probabilidade para tratamento combinado (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormônio) e pacientes que fizeram cirurgia em cinco e dez anos (Tabela 5; Figura 4). As mulheres com tumores sincrônicos atendidos na oncologia clínica apresentaram estadiamento clínico 62,5% I – II e 37,5% III – IV; os metacrônicos, 90% foram I – II e 10% III-IV. (Apêndice 1 - Tabela Suplementar 8).

Tabela 5 - Sobrevida de pacientes com segundo câncer primário de mama sincrônico e metacrônico em mulheres diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015.

Sincrônico					Metacrônico			
Variáveis	Óbitos/ Total	SG 5 anos	SG 10 anos	p-valor**	Óbitos/ Total	SG 5 anos	SG 10 anos	p-valor**
Sexo								
Mulher	31/228	86,5	69,0		27/147	82,1	69,2	
Faixa etária								
26 – 39	02/17	78,1	78,1	0,321	02/09	75,0	75,0	0,077
40 – 50	06/60	87,2	74,7		06/35	90,5	62,4	
51 – 59	06/60	92,8	81,8		02/32	95,4	89,8	
≥ 60	17/91	83,3	57,4		17/71	72,5	63,9	
Escolaridade								
Ensino Fundamental	04/19	100,0	67,1	0,375	04/25	91,7	78,9	0,983
Ensino Médio	03/21	84,6	70,5		03/20	83,1	83,1	
Ensino Superior	03/51	94,3	88,0		07/46	87,6	66,8	
Índice de massa corporal								
Desnutrição – Eutrófico	12/116	86,7	82,1	0,673	18/85	78,3	66,3	0,648
Sobrepeso – Obesidade	12/99	87,2	67,8		09/58	87,5	71,5	
Clínica de atendimento								
Mastologia	29/202	86,2	68,0		22/130	84,2	69,9	
Oncologia Clínica	01/09	83,3	83,3	0,864	04/10	48,2	48,2	0,017
Outras especialidades	01/17	93,7	93,7		01/07	85,7	85,7	

Cont./ Tabela 5

	Sincrônico				Metacrônico			
Variáveis	Óbitos/ Total	SG 5 anos	SG 10 anos	p-valor**	Óbitos/ Total	SG 5 anos	SG 10 anos	p-valor**
Topografia								
Sobreposta/mama/axilar/central	15/118	85,7	71,3	0,579	06/49	85,6	58,4	0,429
Mama quadrante inferior	02/17	94,1	70,5		00/10	100,0	100,0	
Mama quadrante superior	10/65	76,5	63,1		14/60	78,5	65,8	
Mama SOE	04/28	96,4	76,8		07/28	77,5	72,0	
Morfologia								
CDIS	02/67	98,3	92,1	<0,001	05/51	90,4	84,4	0,164
Carcinoma Ductal Invasivo	23/113	81,1	57,4		19/78	75,4	59,8	
Carcinoma Lobular Invasivo	06/47	81,3	61,0		03/18	88,8	71,1	
Estadiamento clínico								
0	01/66	100,0	93,7	<0,001	05/51	90,4	84,4	0,258
I – II	19/128	84,8	61,2		16/77	80,2	58,8	
III - IV	07/26	62,2	62,2		03/12	75,0	75,0	
T clínico								
Tis	01/66	100,0	93,7	<0,001	05/51	90,4	84,4	0,039
T1 - T2	22/138	88,6	61,2		14/79	82,0	64,2	
T3 - 4	03/13	66,2	66,2		04/09	66,6	50,0	
N clínico								
N0	17/173	90,9	72,4	0,006	18/121	85,9	74,5	0,768
N1 - 2- 3	09/44	77,9	71,4		04/17	78,3	62,6	
M clínico								
M0	24/211	87,8	82,0	0,008	22/136	84,6	70,5	<0,001
M1	03/09	100,0	100,0		02/04	50,0	50,0	
T patológico								
T0	03/72	94,2	67,9	0,023	05/51	90,4	84,4	0,034
T1 - T2	20/131	89,1	75,0		15/80	81,2	64,4	
T3 - 4	02/09	26,6	26,6		03/05	60,0	40,0	
N patológico								
N0	15/157	90,9	72,4	0,048	13/102	87,6	76,0	0,228
N2 - N3	08/47	77,9	71,4		06/20	72,1	57,7	

Cont./ Tabela 5

Variáveis	Sincrônico				Metacrônico			
	Óbitos/ Total	SG 5 anos	SG 10 anos	p-valor**	Óbitos/ Total	SG 5 anos	SG 10 anos	p-valor**
M patológico								
M0	08/140	87,8	82,0	0,422	11/86	83,9	69,9	<0,001
M1	00/05	100,0	100,0		01/01	100,0	0	
Tratamentos								
Cirurgia	08/40	82,9	54,4	<0,001	05/40	84,0	84,0	0,013
Cirurgia/rdt/qt/ Hormônio	13/163	91,2	80,2		14/90	87,3	70,4	
Hormônio + rdt/qt	10/24	60,3	18,1		06/14	55,4	41,5	
Cirurgia								
Não	08/19	48,4	32,3	<0,001	05/11	100,0	0	<0,001
Sim	23/209	90,1	72,7		22/136	85,1	71,6	
Radioterapia								
Não	20/144	88,8	66,3	0,921	19/94	80,5	65,7	0,185
Sim	11/84	82,1	74,6		08/53	84,5	76,9	
Quimioterapia								
Não	14/117	90,5	71,2	0,472	16/93	83,2	70,1	0,891
Sim	17/111	82,7	66,6		11/54	80,3	68,2	
Hormonioterapia								
Não	11/55	80,9	48,4	0,107	13/66	75,0	75,0	0,234
Sim	20/173	88,6	76,6		14/81	87,2	68,3	
Grau histológico								
G1 - Score de 3-5 pontos	07/38	77,7	62,3	0,534	05/22	79,3	66,1	0,640
G2 - Score de 6-7 pontos	09/74	87,4	70,3		14/45	71,7	46,5	
G3 - Score de 8-9 pontos	04/25	71,5	71,5		03/21	75,1	75,1	
Grau nuclear								
1	07/24	77,4	58,0	0,611	02/24	91,2	91,2	0,304
2	10/88	89,3	70,1		09/39	76,9	72,1	
3	14/107	87,7	73,3		15/75	79,5	54,6	
Subtipo molecular								
Luminal A	08/80	87,7	78,9	0,158	09/37	75,3	68,4	0,305
Luminal B	15/104	87,7	63,6		12/81	86,7	67,5	
HER2 positivo	0/11	100,0	100,0		01/11	100,0	87,5	
Triplo negativo	04/12	66,6	44,4		04/15	62,9	62,9	
Categoria de atendimento								
Saúde suplementar	23/178	87,4	66,6	0,978	18/116	84,7	70,7	0,252
SUS	08/50	83,5	75,9		09/31	74,6	63,5	

** Teste log-rank para comparação das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier

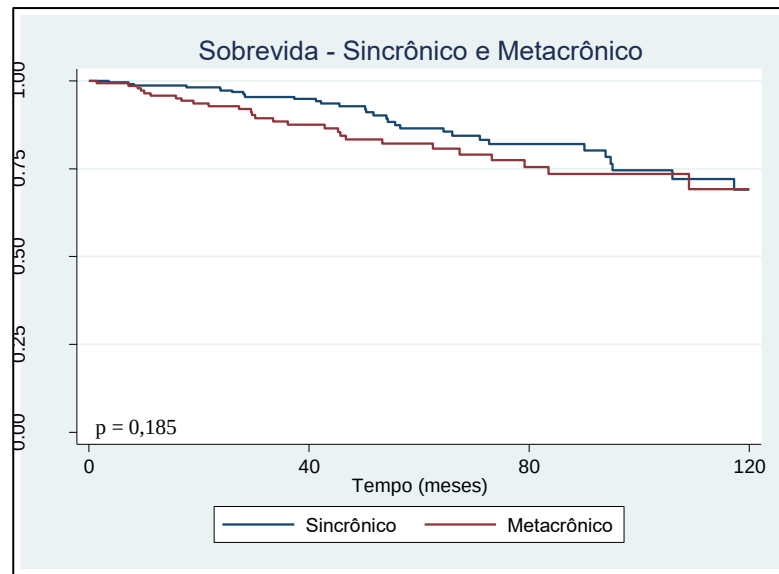
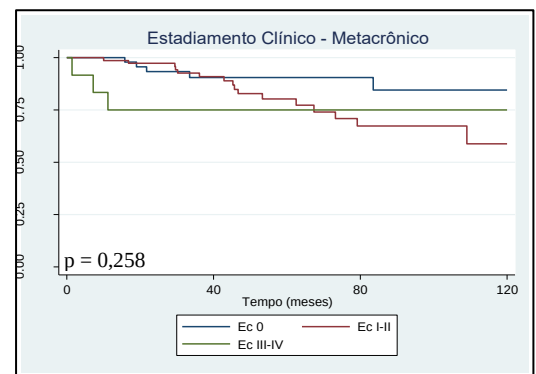
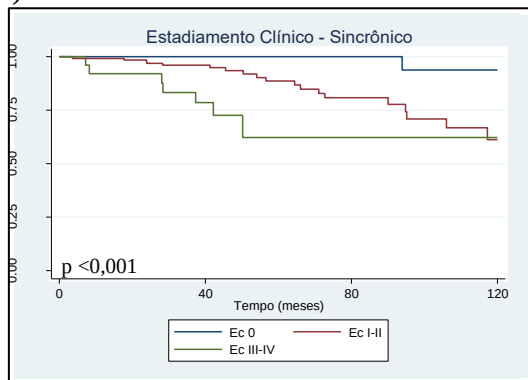
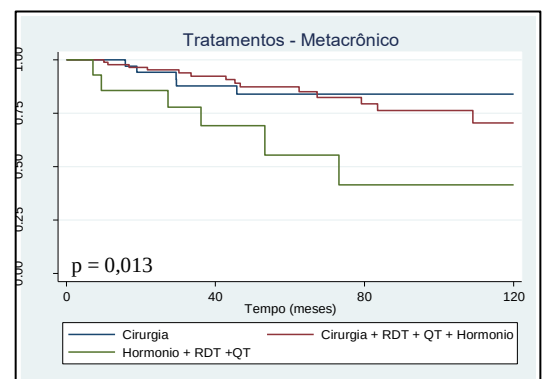
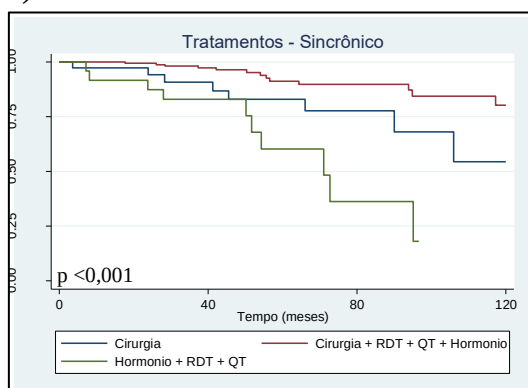


Figura 3 - Probabilidade de sobrevida global de pacientes com segundo câncer primário de mama sincrônico e metacrônico diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015.

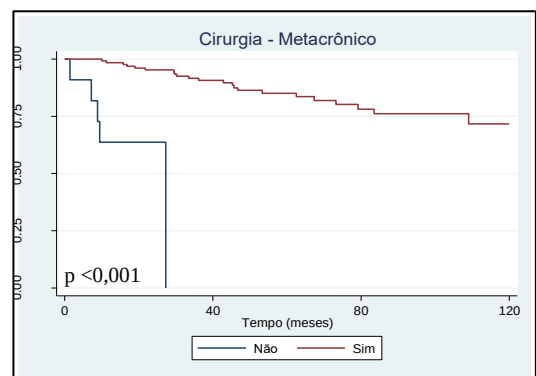
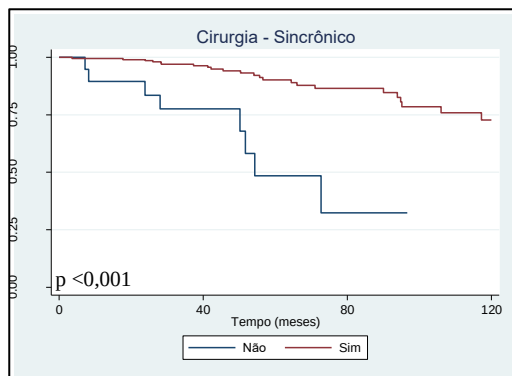
a)



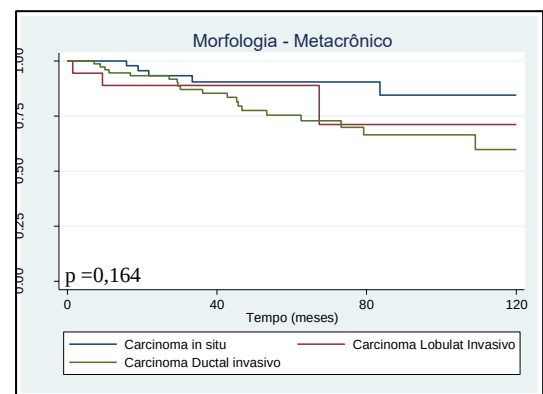
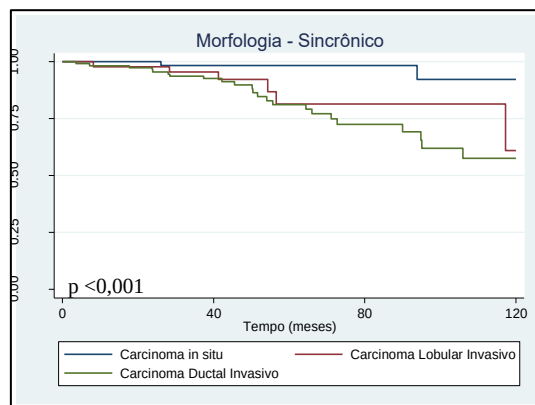
b)



c)



d)



e)

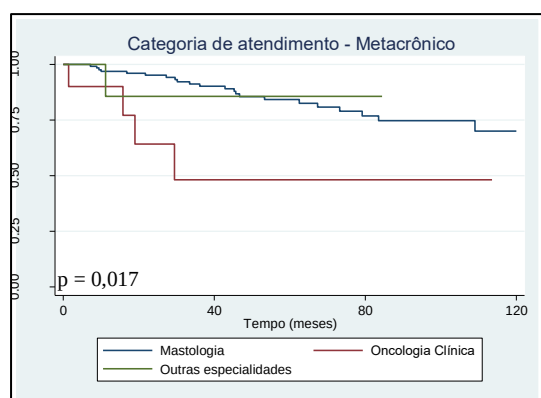
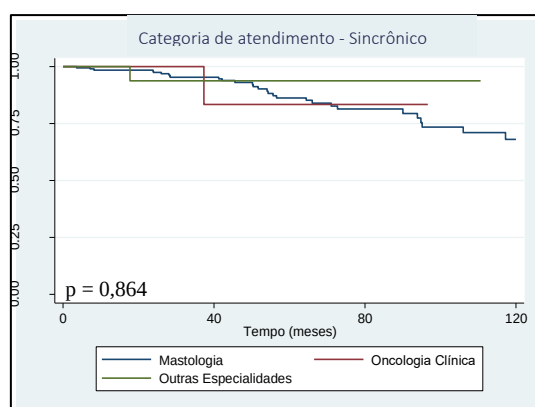


Figura 4 – Probabilidade de sobrevida global segundo estadiamento (a), tratamentos (b), cirurgia (c), morfologia (d) categoria de atendimento (e) de pacientes com segundo câncer primário de mama sincrônico e metacrônico diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015.

Os fatores prognósticos para o segundo câncer primário de mama sincrônicos mostraram um aumento de risco de óbito nos estadiamentos clínicos I, II, III e IV, redução no risco de óbito para tratamento combinado (hormônio, radioterapia e quimioterapia). No segundo câncer primário metacrônico, houve aumento no risco de óbito em pacientes cuja primeira consulta ocorreu na oncologia clínica, e redução, para os tratamentos combinados: hormônio, radioterapia e quimioterapia; e hormônio, radioterapia, quimioterapia e cirurgia. (Tabela 6 e Tabela 7).

Tabela 6 – Fatores associados à sobrevida global e HR (risco de morte) em pacientes com segundo câncer primário sincrônico de mama, no A.C. Camargo Cancer Center 2000 – 2015.

		Sincrônico (n = 228)
Variáveis	Categoria	HR múltipla (IC 95%)
Faixa etária	26 - 39	1
	40 - 50	0,46 (0,05 – 4,25)
	51 - 59	0,72 (0,08 – 6,40)
	≥ 60	1,19 (0,15 – 9,37)
Estadiamento clínico	0	1
	I - II	9,89 (1,31 – 74,41)
	III - IV	17,31 (1,97 – 151,40)
Tratamentos	Cirurgia	1
	Cirurgia + RDT + QT + Hormônio	0,61 (0,18 – 1,99)
	Hormônio + RDT + QT	0,16 (0,05 – 0,45)

Teste de riscos proporcionais de Schoenfeld: Sincrônico p = 0,295 e Metacrônico p = 0,525

Ajustada por faixa etária

HR - razão de risco, IC - intervalo de confiança

Tabela 7 - Fatores associados à sobrevida global e HR (risco de morte) em pacientes com segundo câncer primário metacrônico de mama, no A.C. Camargo Cancer Center 2000 – 2015.

		Metacrônico (n = 147)
Variáveis	Categoria	HR múltipla (IC 95%)
Faixa etária	26 - 39	1
	40 - 50	0,32 (0,06 – 1,63)
	51 - 59	0,61 (0,00 – 0,51)
	≥ 60	0,47 (0,10 – 2,16)
Clínica de primeiro atendimento	Mastologia	1
	Oncologia Clínica	10,88 (2,56 – 46,24)
	Outras especialidades	1,19 (0,15 – 9,18)
Tratamentos	Cirurgia	1
	Cirurgia + RDT + QT + Hormônio	0,14 (0,03 – 0,50)
	Hormônio + RDT + QT	0,20 (0,07 – 0,57)

Teste de riscos proporcionais de Schoenfeld: Sincrônico p = 0,295 e Metacrônico p = 0,525

Ajustada por faixa etária

HR Razão de risco, IC Intervalo de Confiança

6 DISCUSSÃO

A prevalência do segundo carcinoma primário de mama nesta coorte foi 3,24%. Em países ocidentais, varia de 1,4% a 11,8% (Hartman et al. 2007; Kheirelseid et al. 2011; Jobsen et al. 2015; Sakai et al. 2019). Entretanto, no estudo de Chen et al. (2001), realizado com dados de registro de câncer de base populacional, observou-se 14,3% no período de 1970 a 1997. No presente estudo, 60,8% das pacientes tinham tumores sincrônicos e 39,2% metacrônicos, e entretanto, não houve diferença na probabilidade de sobrevida em cinco e dez anos para o segundo primário. Estudos apontam que as mulheres com segundo câncer primário de mama metacrônico tiveram menor sobrevida global e livre de doença em comparação com aquelas com segundo primário sincrônico (Wadasadawala et al. 2018). Ibrahim et al. (2015), Ozturk et al. (2018) e Ding et al. (2021), observaram maior sobrevida nos segundos primários metacrônicos; já para O'Brien et al. (2015) e Huber et al. (2020), não houve diferença.

O carcinoma ductal invasivo foi a histologia mais frequente nos segundos primários sincrônicos e metacrônicos, achados estes similares aos descritos por Saadallah et al. (2019) e Kameo et al. (2021). Entretanto, outros autores relataram maior frequência de tumores lobulares invasivos em pacientes com metacrônicos (Jobsen et al. 2015; Oliveira et al. 2015, Jiang et al. 2021). Neste estudo, 20,6% dos tumores lobulares eram sincrônicos e 12,2%, metacrônicos, semelhante a Ibrahim et al. (2015) que mostraram 26,5% sincrônicos e 8,3% metacrônicos, assim como Qiu et al. (2019) observaram 13,9% sincrônicos e 16,4% metacrônicos. Em nossos resultados a sobrevida global das pacientes com carcinoma ductal invasivo, lobular invasivo e CDIS foi semelhante em cinco e dez anos nos segundos primários metacrônicos, enquanto que, nos sincrônicos, houve diferença na sobrevida.

As pacientes do estudo tiveram em sua maioria receptores hormonais positivos (RH+), 76,7% nos sincrônicos e 58,2% nos metacrônicos. Os resultados deste estudo são consistentes com a literatura, em que pacientes com segunda neoplasia primária de mama são mais expostas à terapia hormonal por terem receptores hormonais positivos (O'Brien et al. 2015; Huber et al. 2020). A hormonioterapia é importante no desfecho de sobrevida no longo prazo, sendo recomendada em 75% a 80% das pacientes com de câncer de mama, o que resulta na redução do risco de um segundo câncer primário de mama (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group-EBCTCG et al. 2011; Murphy et al. 2012; O'Brien et al. 2015; Guedes et al. 2017).

Os subtipos moleculares Luminal A e B foram mais frequentes com receptores hormonais positivos, que estão associados ao melhor prognóstico; em contrapartida, tumores com receptores negativos apresentam pior prognóstico, como o tumor triplo negativo, subtipo responsável por 15% a 20% dos casos diagnosticados, sendo mais comum em mulheres jovens (Millikan et al. 2008; Li et al. 2017; Howlader et al. 2018).

O tratamento quimioterápico seguido de terapia hormonal e mastectomia profilática pode diminuir os segundos primários metacrônicos, mas não os tumores sincrônicos (Qiu et al. 2019). No presente estudo, as pacientes com segundo primário sincrônico e metacrônico, em sua maioria, foram submetidas à cirurgia associada à quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia e tiveram maior sobrevida global em cinco e dez anos. A terapia combinada oferece melhor eficácia e eficiência no tratamento do câncer de mama, proporcionando maior benefício para a paciente (Fisusi et al. 2019).

Neste estudo, a maioria das pacientes com segunda neoplasia de mama sincrônico e metacrônico tinha idade acima de 50 anos, semelhante aos achados de Ozturk et al. (2018) e Sakai et al. (2019). Estudo de coorte realizado com chinesas entre 40 – 50 anos observou que 46,4% das mulheres tiveram segundo primário de mama sincrônicos e 77,8%, metacrônicos. Estas pacientes eram 10 anos mais jovens do que as ocidentais no momento do diagnóstico, cerca de 40% sincrônicos e 70%, metacrônicos, portanto, pacientes mais jovens têm maior chance de ter segundos primários de mama (Jiang et al. 2021; Kim et al. 2022). Mulheres diagnosticadas com câncer de mama antes dos 40 anos podem ter mutações germinativas em BRCA e apresentar tumores com características mais agressivas (Qiu et al. 2019; Ding et al. 2021); entretanto, neste estudo, não investigamos a presença de BRCA uma vez que esta informação não estava disponível.

O estadiamento inicial EC0 foi mais frequente nesta coorte, achado que pode estar relacionado ao diagnóstico precoce, realizado em um centro especializado em tratamento de câncer. O segundo primário sincrônico tem maior probabilidade de diagnósticos *in situ* (Sakai et al. 2019), possivelmente devido ao avanço no diagnóstico por imagem da mama, e às rotinas de consultas e exames na fase do estadiamento. Os segundos primários de mama sincrônicos e metacrônicos foram, em sua maioria, T1 e T2, N0 e M0. Jiang et al. (2021) relatam que os segundos primários sincrônicos são diagnosticados em estadiamento precoce quando comparados ao primeiro primário, enquanto Ozturk et al. (2018) referiu que os sincrônicos e metacrônicos foram diagnosticados com tamanho menor em comparação ao primeiro tumor. Esse resultado pode estar relacionado à introdução da mamografia digital e à ressonância

magnética que possibilitaram a detecção de microcalcificações frequentemente associadas a CDIS; assim tumores em estágio iniciais são mais diagnosticados (Sakai et al. 2019).

Neste estudo, pacientes com segundo câncer primário de mama metacrônico, atendidas na oncologia clínica na primeira consulta ao diagnóstico, tiveram maior risco de óbito quando comparadas àquelas atendidas por mastologista. Esse resultado pode estar associado ao longo período em que a paciente segue acompanhada pela oncologia clínica em tratamento adjuvante, ou aos maiores intervalos das consultas de seguimento. Estudos sugerem que o longo intervalo entre consultas durante o seguimento pode contribuir para apresentação tardia de um novo câncer de mama, assim como pacientes com linfonodos axilares palpáveis descobertos pela própria paciente entre os intervalos das consultas (Sim et al. 2018). Entretanto, o número de pacientes atendidas pela oncologia clínica foi pequeno, dezenove pacientes, o que nos impede de concluir que a consulta na oncologia clínica estaria associada ao pior prognóstico, uma vez que o intervalo de confiança na regressão múltipla de Cox foi amplo, resultado que pode ser devido à variação aleatória.

Pacientes com segundo carcinoma de mama metacrônicos que realizaram tratamento combinado (hormonioterapia, radioterapia e quimioterapia) tiveram melhor prognóstico em comparação à cirurgia como tratamento isolado. O tratamento multimodal associado à cirurgia demonstrou melhor prognóstico quando comparado à cirurgia isolada e maior sobrevida global. Pacientes expostas ao tratamento sistêmico inicial com quimioterapia e hormonioterapia têm risco diminuído para um segundo câncer primário de mama, redução essa que pode persistir por até 10 anos (Mruthyunjayappa et al. 2019).

Os pontos fortes deste estudo foram o período de análise (2000 a 2015) de pacientes com segundo carcinoma primário de mama. Além disso, foi possível analisar os fatores prognósticos nos tumores sincrônicos e metacrônicos. A principal limitação deste estudo foi seu caráter retrospectivo.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, foi possível descrever a prevalência e a sobrevida global de pacientes portadoras de segundo câncer primário de mama. Observamos que não houve diferença na sobrevida global entre os tumores sincrônicos e metacrônicos aos cinco e dez anos. A maioria das mulheres estavam na faixa etária acima dos 50 anos. O estadiamento inicial foi mais frequente e o tratamento combinado (hormonioterapia, radioterapia e quimioterapia). Os dados do registro hospitalar de câncer não incluem o perfil molecular e genético dos casos o que limita a interpretação desses resultados. Sugere-se um estudo com base no perfil molecular e genético para dar maior acurácia na classificação do segundo primário de mama.

8 REFERÊNCIAS

Akdeniz D, Schmidt MK, Seynaeve CM, McCool D, Giardiello D, van den Broek AJ, et al. Risk factors for metachronous contralateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2019 Apr;44:1-14.

Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1023-1075.

Almeida OJ, Zefrino LC, Alvarenga M, Souza GA, Pinto GA, Cestari ALO. Carcinoma ductal in situ associado a carcinoma invasivo na mesma mama: análise do grau nuclear e da expressão das proteínas p53 e C-erbB-2 e dos receptores de estrógeno. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014 jul; 26(6):435-439.

Almeida RJ Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de mama no Estado de São Paulo. [Dissertação]. São Paulo: Universidade Estadual Paulista UNESP; 2017.

Beckmann KR, Buckingham J, Craft P, Dahlstrom JE, Zhang Y, Roder D, et al. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort. *Breast*. 2011 Apr;20(2):158-64.

Carroll JS, Hickey TE, Tarulli GA, Williams M, Tilley WD. Deciphering the divergent roles of progestogens in breast cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017 Jan;17(1):54-64.

Castro NP, Osório CA, Torres C, Bastos EP, Mourão-Neto M, Soares FA, et al. Evidence that molecular changes in cells occur before morphological alterations during the progression of breast ductal carcinoma. *Breast Cancer Res*. 2008;10(5):R87.

Chen GG, Zeng Q, Tse GM. Estrogen and its receptors in cancer. *Med Res Rev*. 2008 Nov;28(6):954-74.

Chen Y, Semenciw R, Kliewer E, Shi Y, Mao Y. Incidence of second primary breast cancer among women with a first primary in Manitoba, Canada. *Breast Cancer Res Treat*. 2001 May;67(1):35-40.

Chhatrala HS, Khoo J, Zuberi L. A rare case of triple positive metachronous breast cancer. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019 Jan-Dec;7:2324709619892106.

Ding S, Sun X, Lu S, Wang Z, Chen X, Shen K. Association of molecular subtype concordance and survival outcome in synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *Breast*. 2021;57:71-79.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84.

Edge SB, Byrd DR, Compton C, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. Breast; p.345-76.

Elias EV, de Castro NP, Pineda PH, Abuázar CS, Bueno de Toledo Osorio CA, Pinilla MG, et al. Epithelial cells captured from ductal carcinoma in situ reveal a gene expression signature associated with progression to invasive breast cancer. *Oncotarget*. 2016 Nov 15;7(46):75672-75684.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):403-10.

Elshof LE, Schaapveld M, Schmidt MK, Rutgers EJ, van Leeuwen FE, Wesseling J. Subsequent risk of ipsilateral and contralateral invasive breast cancer after treatment for ductal carcinoma in situ: incidence and the effect of radiotherapy in a population-based cohort of 10,090 women. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Oct;159(3):553-63.

Evans HS, Lewis CM, Robinson D, Bell CM, Møller H, Hodgson SV. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *Br J Cancer*. 2001 Feb 2;84(3):435-40.

Fisusi FA, Akala EO. Drug combinations in breast cancer therapy. *Pharm Nanotechnol*. 2019;7(1):3-23.

Fitarelli-Kiehl M, Giacomazzi J, Santos-Silva P, Graudenz MS, Palmero EI, Michelli RA, et al. The breast cancer immunophenotype of TP53-p.R337H carriers is different from that observed among other pathogenic TP53 mutation carriers. *Fam Cancer*. 2015 Jun;14(2):333-6.

Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13;359(20):2143-53.

Fulawka L, Halon A. Ki-67 evaluation in breast cancer: The daily diagnostic practice. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017 Apr-Jun;60(2):177-184.

Giardiello D, Kramer I, Hooning MJ, Hauptmann M, Lips EH, Sawyer E, et al. Contralateral breast cancer risk in patients with ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2020 Nov 3;6(1):60.

Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Aug;22(8):1736-47.

Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2206-23.

Gollamoid SV, Gelman RS, Peiro G, Schneider LJ, Schnitt SJ, Recht A, et al. Breast-conserving therapy for stage I-II synchronous bilateral breast carcinoma. *Cancer*. 1997 Apr 1;79(7):1362-9.

Guedes JBR, Guerra MR, Alvim MM, Leite ICG. Factors associated with adherence and persistence to hormonal therapy in women with breast cancer. *Rev Bras Epidemiol*. 2017 Oct-Dec;20(4):636-649.

Hartman M, Czene K, Reilly M, Adolfsson J, Bergh J, Adami HO, et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4210-6.

Holm J, Yu NY, Johansson A, Ploner A, Hall P, Lindström LS, Czene K. Concordance of Immunohistochemistry-Based and Gene Expression-Based Subtyping in Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2020 Oct 7;5(1):pkaa087.

Hortobagyi GH, Connolly JL, D'Orsi CJ et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Chicago, Springer, 2017. Breast; p.589-628.

Howlander N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 Jun;27(6):619-626.

Huber A, Seidler SJ, Huber DE. Clinicopathological characteristics, treatment and outcome of 123 patients with synchronous or metachronous bilateral breast cancer in a swiss institutional retrospective series. *Eur J Breast Health*. 2020 Apr 1;16(2):129-136.

Ibrahim NY, Sroor MY, Darwish DO. Impact of bilateral breast cancer on prognosis: synchronous versus metachronous tumors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):1007-10.

International Agency for Research on Cancer-IARC. *Cancer today*. Lyon: WHO, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. [2022 19 02]

Jiang H, Zhang R, Liu X, Ran R, Zhang J, Liu Y, et al. Bilateral breast cancer in China: a 10-year single-center retrospective study (2006-2016). *Cancer Med*. 2021 Sep;10(17):6089-6098.

Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Riemersma S, Struikmans H. Bilateral breast cancer, synchronous and metachronous; differences and outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Sep;153(2):277-83.

Kameo SY, Barbosa-Lima R, Ramos MJO, Fonseca TV, Vassilievitch AC, Costa JS, et al. Clinical-epidemiological profile of women undergoing oncological treatment for invasive ductal breast carcinoma. *Res Soc Dev.* 2021; 10(1):e39110111836.

Khalil AI, Bendahhou K, Mestaghanmi H, Saile R, Benider A. Cancer du sein bilatéral synchrone: expériences du centre Mohammed VI pour le traitement des cancers CHU Ibn Rochd Casablanca [Synchronous bilateral breast cancer: experiences in the Mohammed VI Cancer Treatment Center, CHU Ibn Rochd, Casablanca]. *Pan Afr Med J.* 2016 Oct 27;25:121.

Kheirelseid EA, Jumustafa H, Miller N, Curran C, Sweeney K, Malone C, et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Feb;126(1):131-40.

Kilgore AR. The incidence of cancer in the second breast. *J Am Med Assoc.* 1921;77:454-7.

Kilgore AR, Bell HG, Ahlquist RE, Jr. Cancer in the second breast. *Am J Surg.* 1956 Aug;92(2):156-61.

Kim H, Lee H, Choi DH, Park W, Cho WK, Nam SJ, et al. Distribution of tumor subtypes in bilateral breast cancer: Comparison between synchronous and metachronous cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2022 Feb;18(1):28-34.

Kim JY, Song HS. Metachronous double primary cancer after treatment of breast cancer. *Cancer Res Treat.* 2015 Jan;47(1):64-71.

Li X, Yang J, Peng L, Sahin AA, Huo L, Ward KC, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jan;161(2):279-287.

Makdissi FB, Leite FP, Magnani P, Stela V, Mendonça S, Diego R, et al. Breast cancer survival in a Brazilian cancer center: a cohort study of 5095 patients. *Mastology*. 2019; 29(1):37-46.

Maranta AF, Broder S, Fritzsche C, Knauer M, Thürlimann B, Jochum W, et al. Do YOU know the Ki-67 index of your breast cancer patients? Knowledge of your institution's Ki-67 index distribution and its robustness is essential for decision-making in early breast cancer. *Breast*. 2020 Jun;51:120-126.

Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 May;109(1):123-39.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Registros hospitalares de câncer: planejamento e gestão. Rio de Janeiro; 2010. Disponível em: inca.gov.br/publicacoes/manuais/registros-hospitalares-de-cancer. [2022 15 04]

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa/2020 incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/incidencia>. [2022 15 04]

Mruthyunjayappa S, Zhang K, Zhang L, Eltoum IA, Siegal GP, Wei S. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: clinicopathologic characteristics and prognostic outcomes. *Hum Pathol*. 2019 Oct;92:1-9.

Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(2):459-78.

Nagini S. Breast cancer: current molecular therapeutic targets and new players. *Anticancer Agents Med Chem*. 2017;17(2):152-163.

Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NQ, Vlastos GS, et al. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer*. 2001 May 15;91(10):1845-53.

Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jul 1;113(7):808-819.

Ogara MF, Rodríguez-Seguí SA, Marini M, Nacht AS, Stortz M, Levi V. et al. The glucocorticoid receptor interferes with progesterone receptor-dependent genomic regulation in breast cancer cells. *Nucleic Acids Res.* 2019 Nov;47(20):10645-10661.

Organización Panamericana de la Salud-OPAS. División de Promoción y Protección de la Salud (HPP). Encuesta Multicentrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) em América Latina el Caribe: Informe Preliminar [Internet]. In: XXXVI Reunión del Comité asesor de investigaciones em Salud; 9-11 jun 2001; Kingston, Jamaica: OPAS, 2002.

Ozturk A, Alco G, Sarsenov D, Ilgun S, Ordu C, Koksall U, et al. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term experience. *J BUON.* 2018 Nov-Dec;23(6):1591-1600.

O'Brien JA, Ho A, Wright GP, Stempel M, Patil S, Krause K, Morrow M, Gemignani ML. Breast-conserving surgery in bilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct;22(10):3389-96.

Oliveira CA, Fernandes SS, Chaves R. Carcinoma lobular invasor bilateral: relato de caso. *Rev Bras Mastologia.* 2015;25(1):30-3.

Padmanaban V, Krol I, Suhail Y, Szczerba BM, Aceto N, Bader JS, et al. E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer. *Nature.* 2019 Sep;573(7774):439-444.

Pan B, Xu Y, Zhou YD, Yao R, Wu HW, Zhu QL, et al. The prognostic comparison among unilateral, bilateral, synchronous bilateral, and metachronous bilateral breast cancer: a meta-analysis of studies from recent decade (2008-2018). *Cancer Med.* 2019 Jun;8(6):2908-2918.

Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000 Aug 17;406(6797):747-52.

Qiu R, Zhao W, Yang J, Shen Y, Wang B, Li P, et al. Comparative analysis of outcomes and clinicopathological characteristics of synchronous and metachronous contralateral breast cancer: a Study of the SEER Database. *J Breast Cancer*. 2019 Apr 3;22(2):297-310.

Robbins GF, Berg JW. Bilateral primary breast cancer; a prospective clinicopathological study. *Cancer*. 1964 Dec; 17:1501-27.

Saadallah F, Bouraoui I, Naija L, Sakhri S, Zemni I, Hassouna JB, et al. Coexistence of invasive ductal breast carcinoma and fibroadenoma. *Pan Afr Med J*. 2019 Jun 25;33:139.

Sakai T, Ozkurt E, DeSantis S, Wong SM, Rosenbaum L, Zheng H, et al. National trends of synchronous bilateral breast cancer incidence in the United States. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Nov;178(1):161-167.

Serrano-Gómez SJ, Fejerman L, Zabaleta J. Breast cancer in latinas: a focus on intrinsic subtypes distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 Jan;27(1):3-10.

Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol*. 2015 Jul;26(7):1291-9.

Sim Y, Tan VKM, Sidek NAB, Chia DKA, Tan BKT, Madhukumar P, et al. Bilateral breast cancers in an Asian population, and a comparison between synchronous and metachronous tumours. *ANZ J Surg*. 2018 Oct;88(10):982-987.

Skálová H, Hájková N, Majerová B, Bártů M, Povýšil C, Tichá I. Impact of chemotherapy on the expression of claudins and cadherins in invasive breast cancer. *Exp Ther Med*. 2019 Oct;18(4):3014-3024.

Slavin TP, Niell-Swiler M, Solomon I, Nehoray B, Rybak C, Blazer KR, et al. Clinical application of multigene panels: challenges of next-generation counseling and cancer risk management. *Front Oncol*. 2015 Sep 29;5:208.

Soerjomataram I, Louwman WJ, de Vries E, Lemmens VE, Klokman WJ, Coebergh JW. Primary malignancy after primary female breast cancer in the South of the Netherlands, 1972-2001. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Sep;93(1):91-5.

Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74.

Tendl-Schulz KA, Rössler F, Wimmer P, Heber UM, Mittlböck M, Kozakowski N, et al. Factors influencing agreement of breast cancer luminal molecular subtype by Ki67 labeling index between core needle biopsy and surgical resection specimens. *Virchows Arch*. 2020 Oct;477(4):545-555.

Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A brief summary of the consensus discussion on customizing therapies for women with early breast cancer. *Breast Care (Basel)*. 2021 Apr;16(2):135-143.

Wadasadawala T, Lewis S, Parmar V, Budrukhar A, Gupta S, Nair N, et al. Bilateral breast cancer after multimodality treatment: a report of clinical outcomes in an Asian Population. *Clin Breast Cancer*. 2018 Aug;18(4):e727-e737.

Wang YA, Jian JW, Hung CF, Peng HP, Yang CF, Cheng HS, et al. Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. *BMC Cancer*. 2018 Mar 22;18(1):315.

Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes - a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncol*. 2019 Feb;58(2):135-146.

World Health Organization-WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>. [2022 15 04]

Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman L. Genetic epidemiology of breast cancer in Latin America. *Genes (Basel)*. 2019 Feb 18;10(2):153.

APÊNDICE 1 - Tabela e Gráficos Suplementares

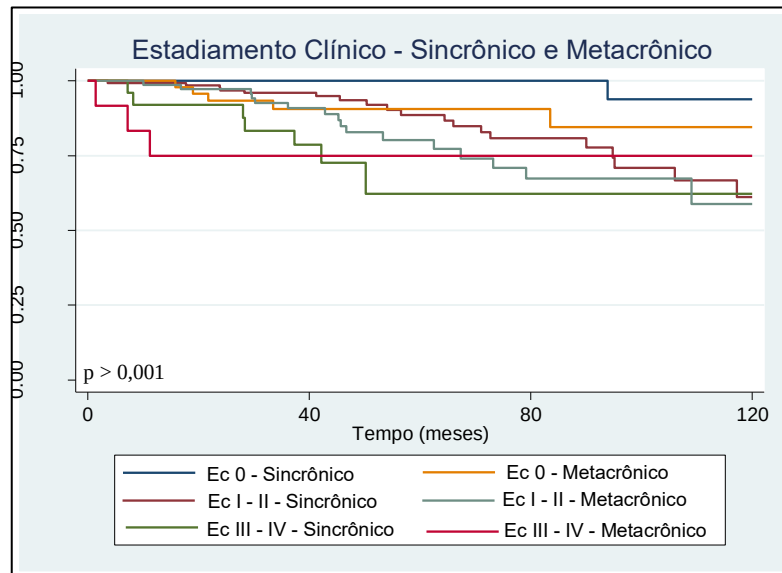
Observa-se que houve diferença no perfil das pacientes atendidas pela Oncologia clínica quanto ao estadiamento clínico.

Tabela 8 - Características do estadiamento clínico de mulheres com segundo câncer de mama sincrônico e metacrônico atendidas pela oncologia clínica no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015.

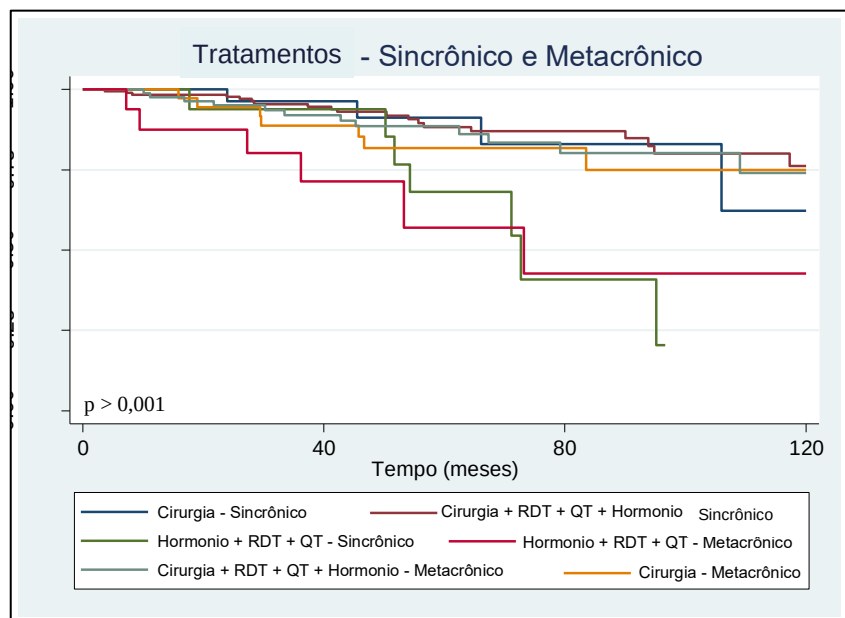
	Sincrônico n = 228 (60,8%)	Metacrônico n = 147 (39,2%)	p
Estadiamento Clínico - Oncologia			
0	-	6 (60,0%)	0,043*
I	1 (12,5%)	-	
IA	1 (12,5%)	1 (10,0%)	
IB	1 (12,5%)	2 (20,0%)	
II	2 (25,0%)	-	
III	2 (25,0%)	-	
IV	1 (12,5%)	1 (10,0%)	

* Teste Exato de Fischer

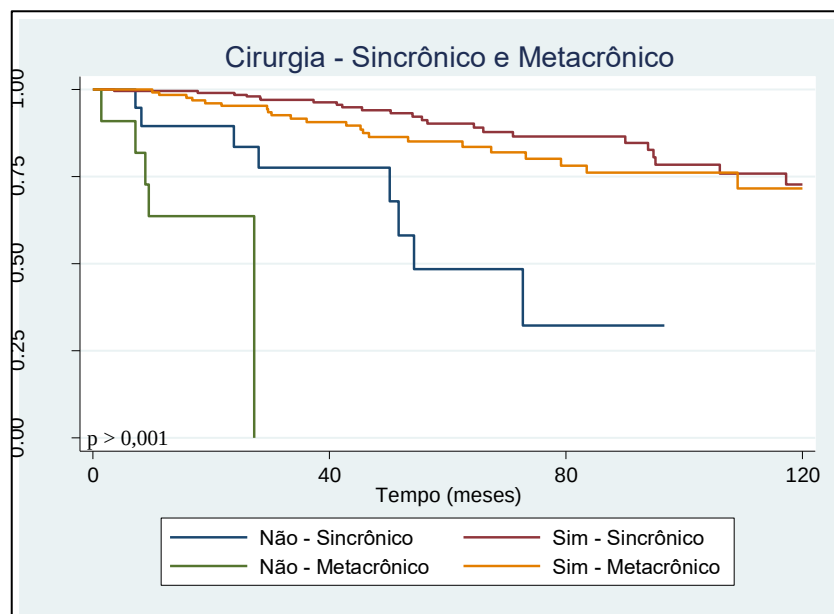
a)



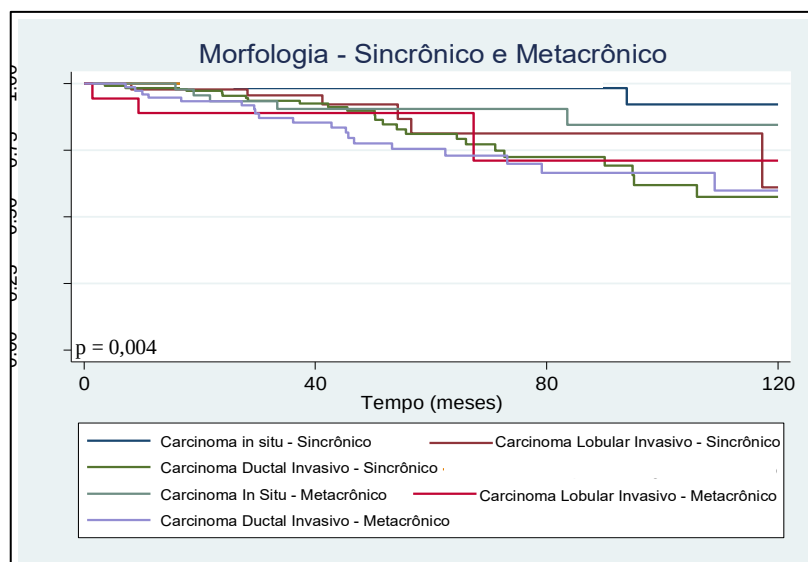
b)



c)



d)



e)

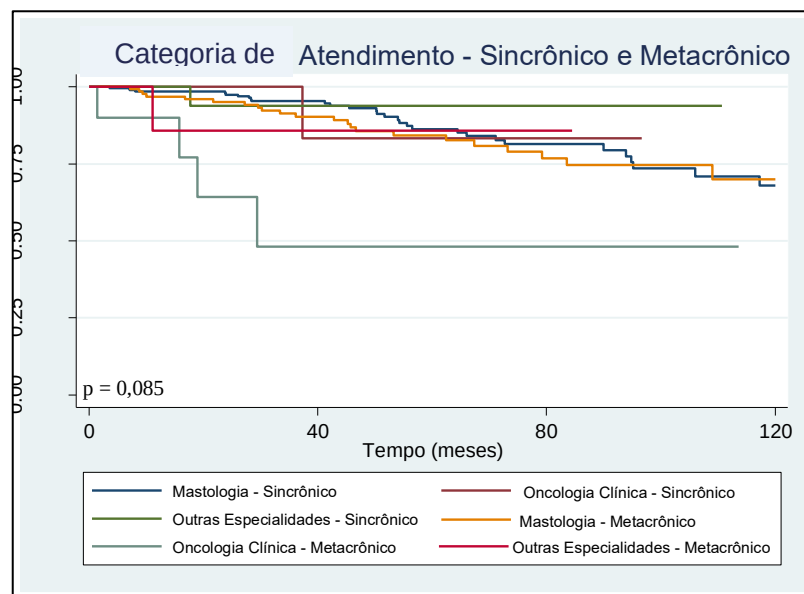
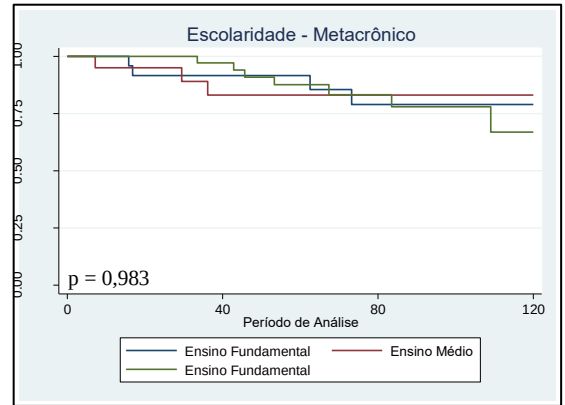
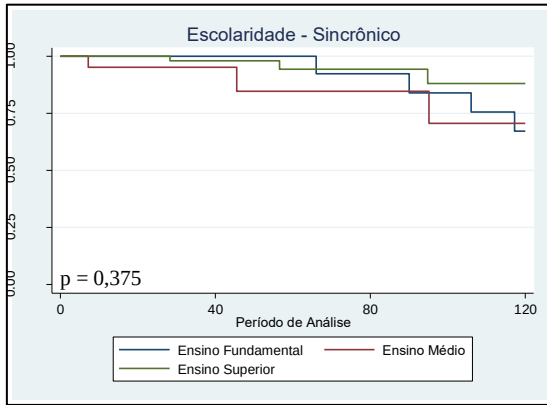
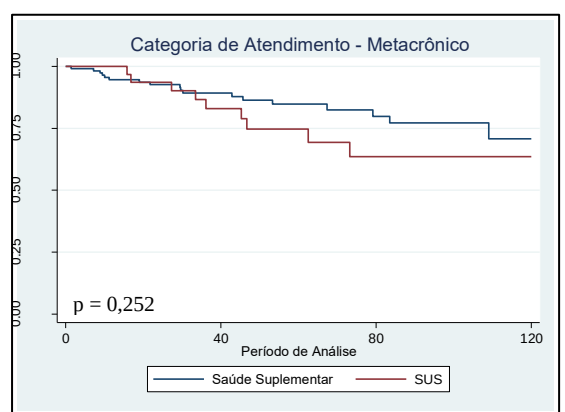
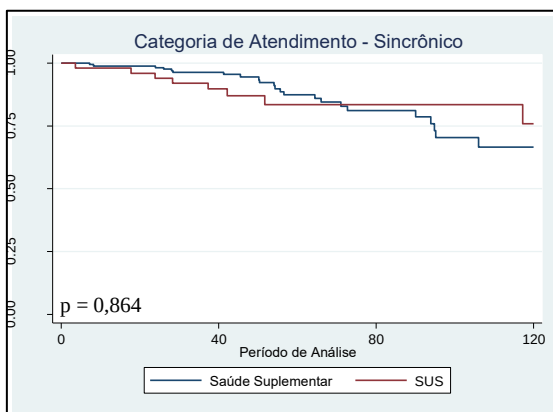


Figura 5 - Probabilidade de sobrevida global em pacientes com segundo câncer primário de mama sincrônico e metacrônico (analisados em conjunto) diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015; (a) estadiamento clínico - Observamos diferença na probabilidade de sobrevida global, onde o estadiamento clínico 0 obteve maior sobrevida em ambos os grupos; (b) tratamentos - O tratamento combinado no grupo sincrônico teve maior sobrevida. (c) cirurgia - Houve maior sobrevida nos casos tratados com cirurgia; (d) morfologia - Os casos de carcinoma ductal in situ tiveram maior sobrevida em ambos os grupos; (e) categoria de atendimento - Não houve diferença na sobrevida segundo a categoria de atendimento.

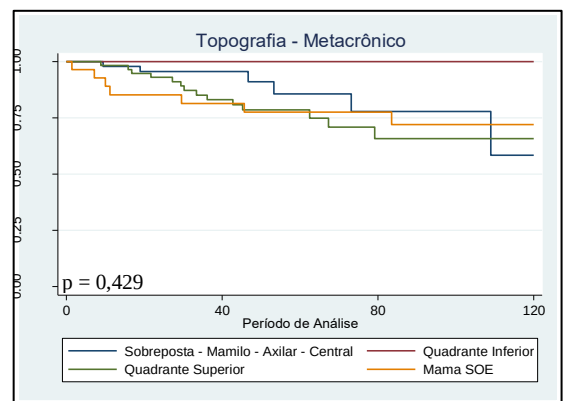
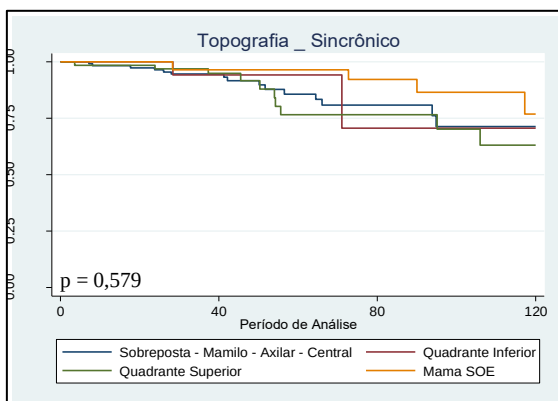
a)



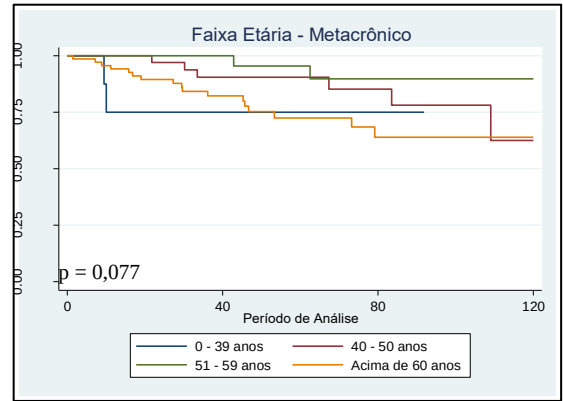
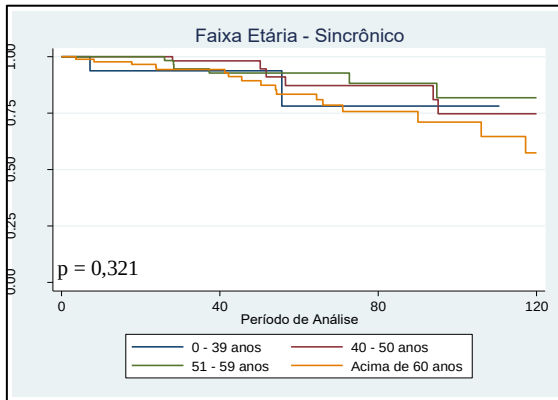
b)



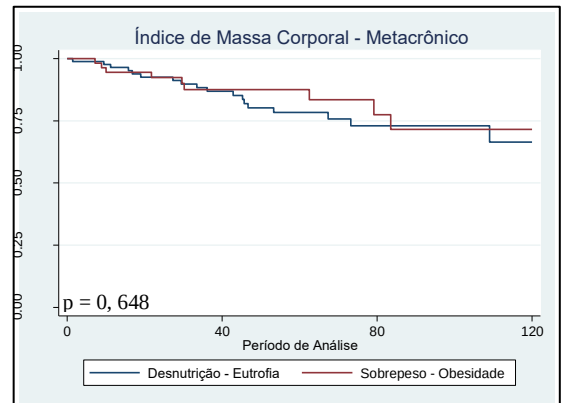
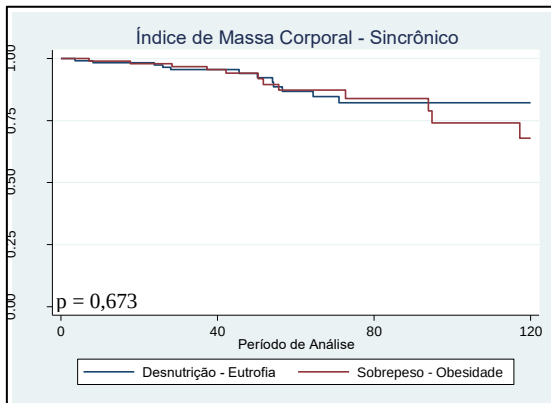
c)



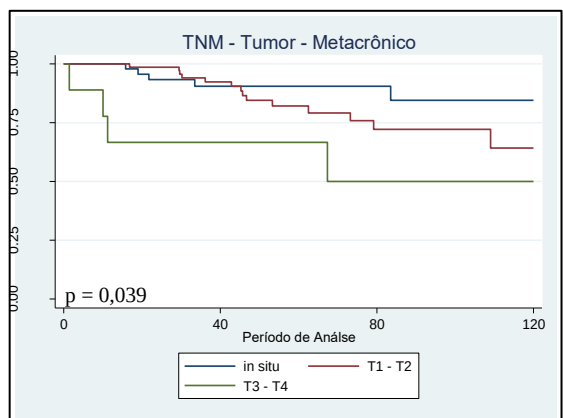
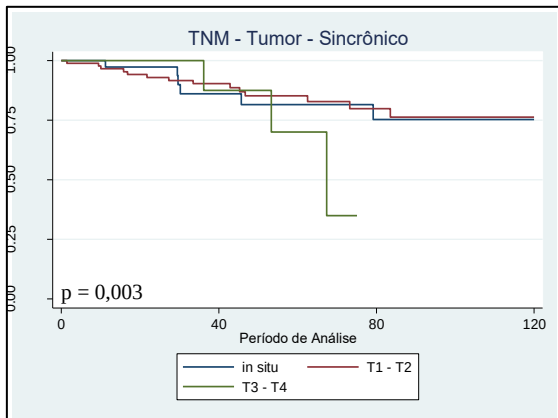
d)



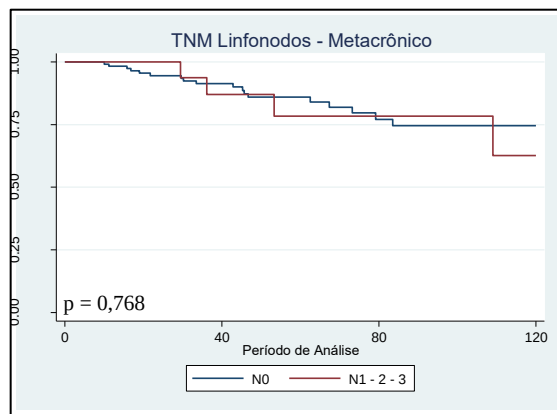
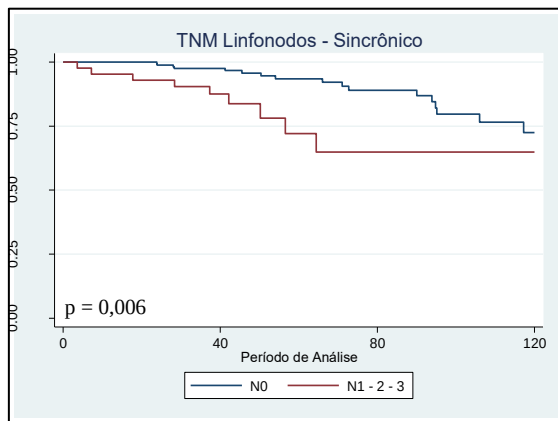
e)



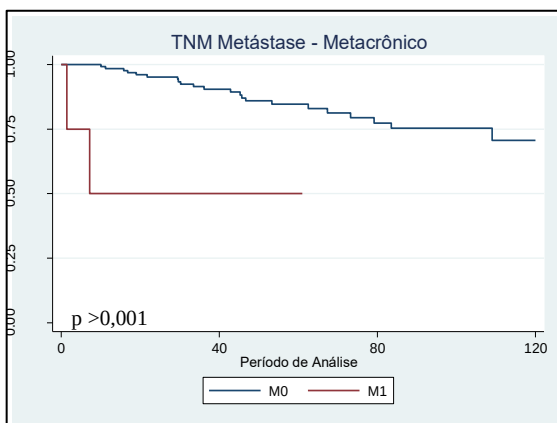
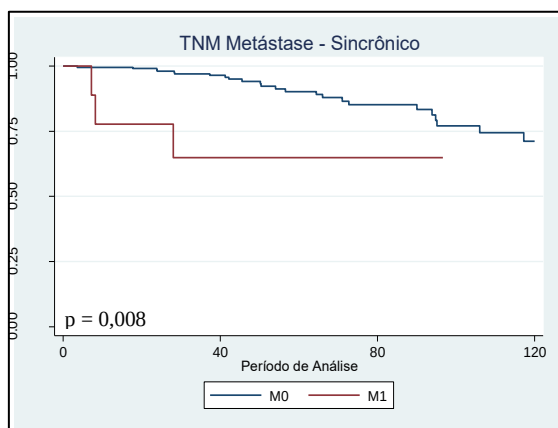
f)



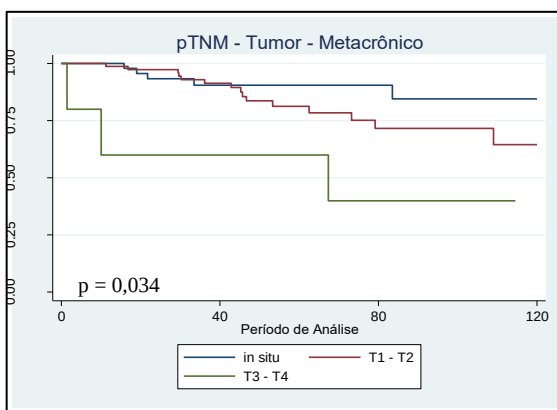
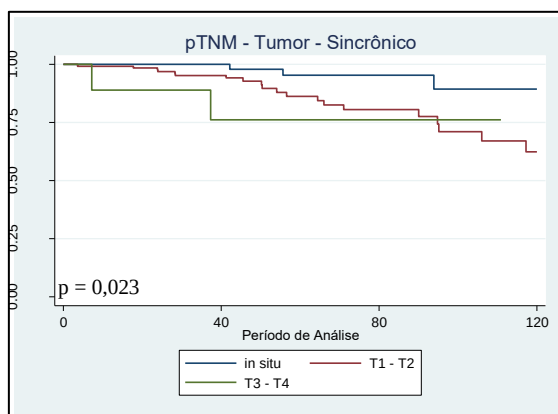
g)



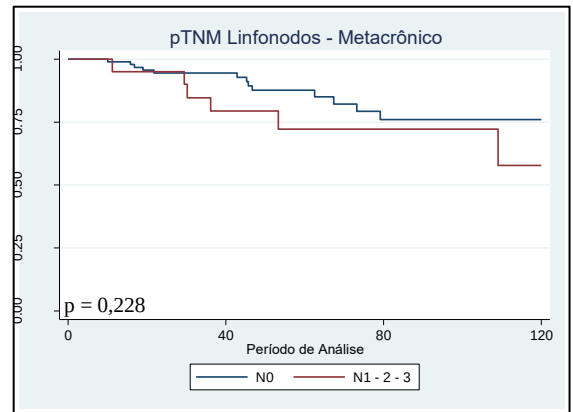
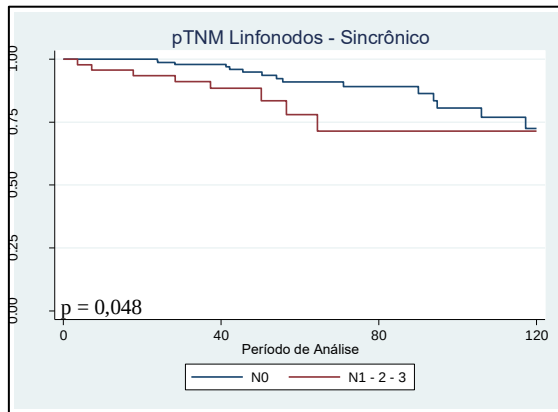
h)



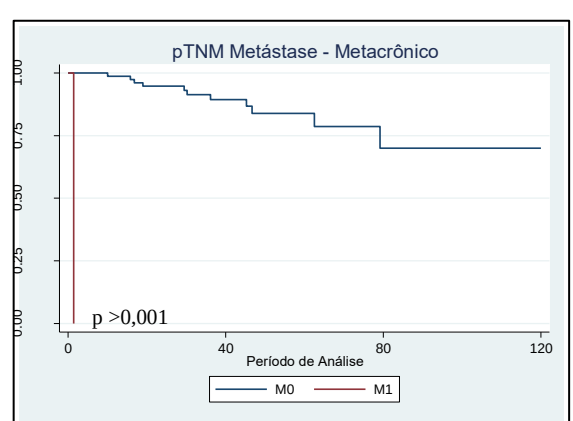
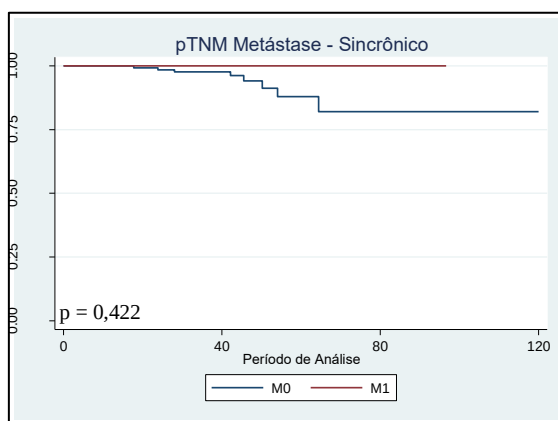
i)



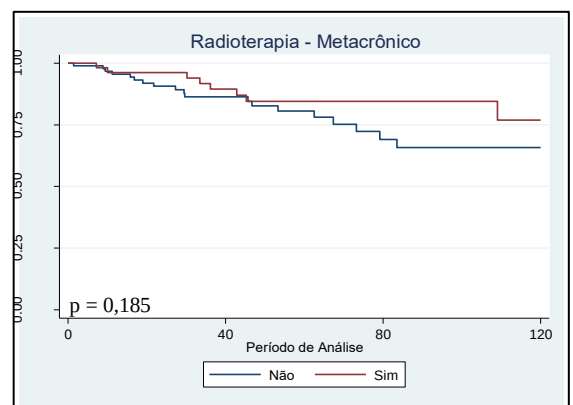
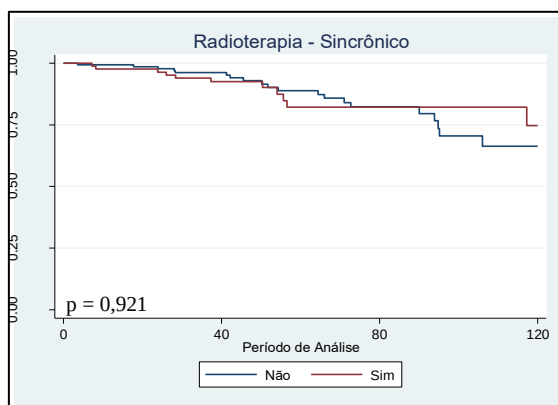
j)



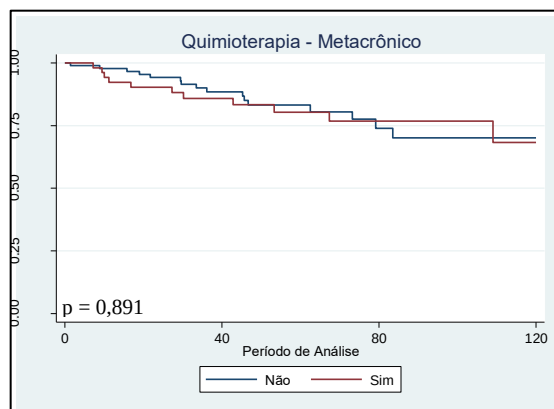
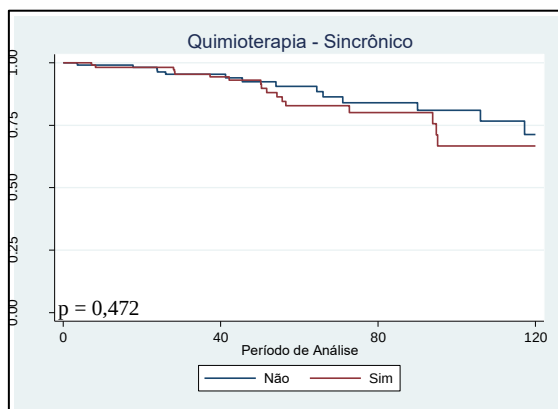
k)



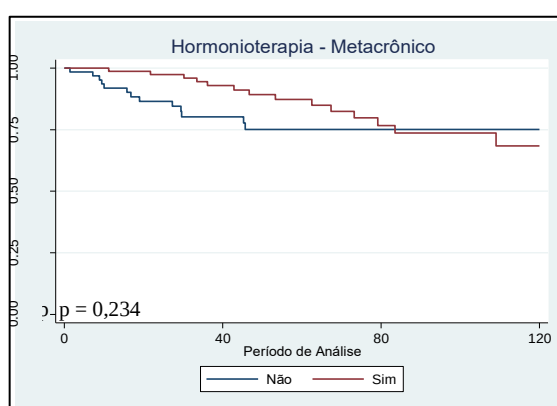
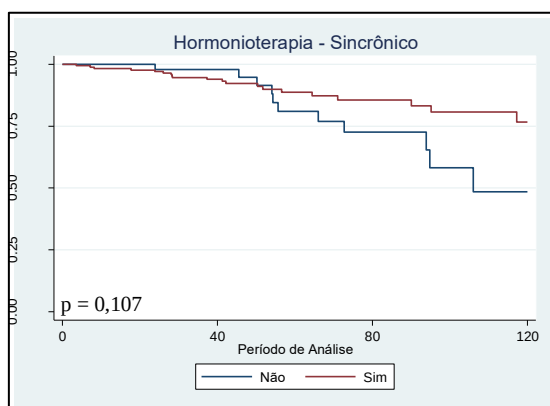
l)



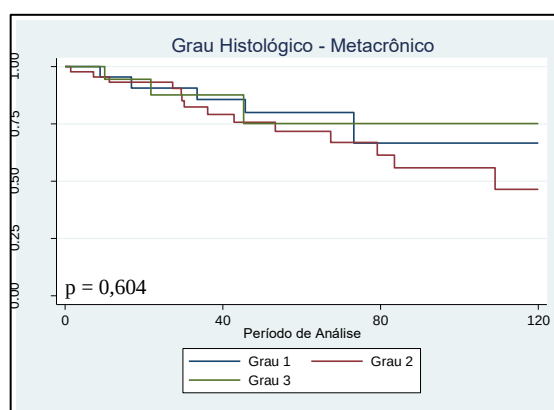
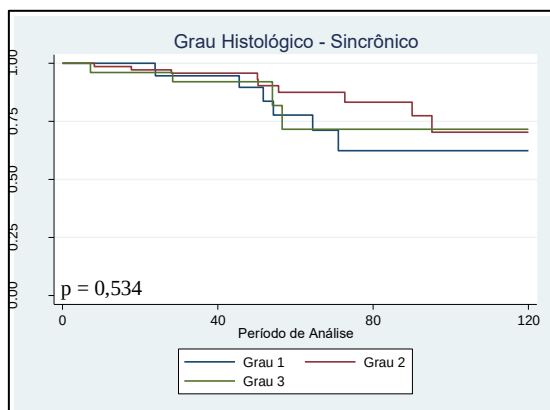
m)



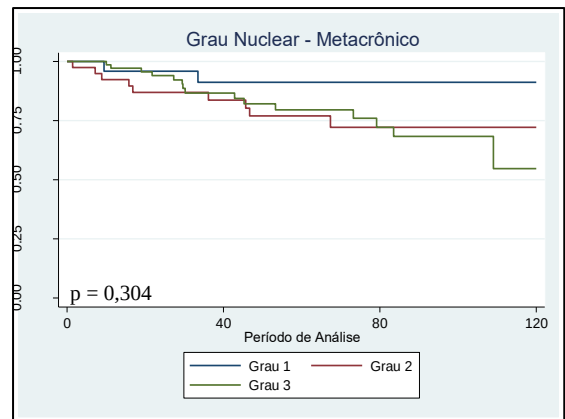
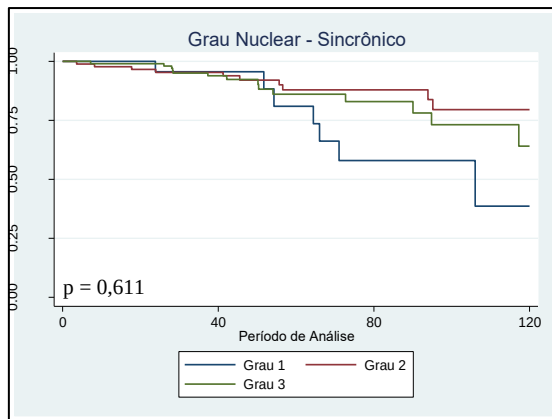
n)



o)



p)



q)

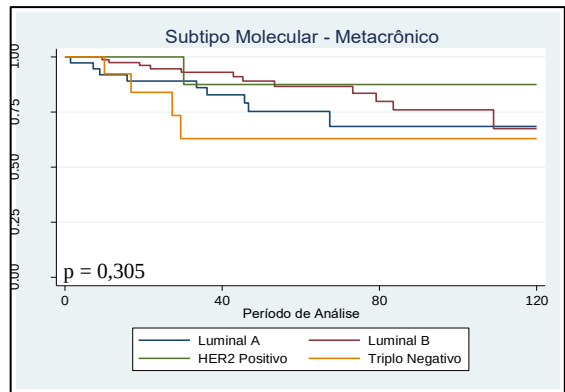
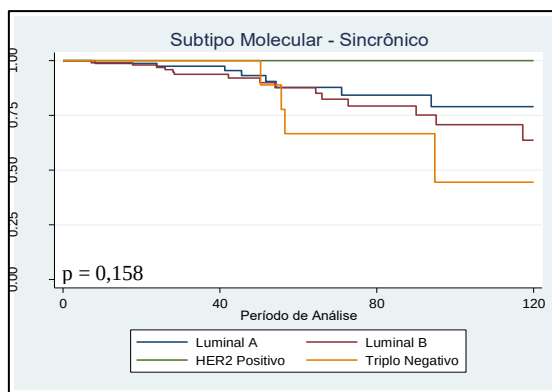


Figura 6 – Probabilidade de sobrevida global em pacientes com segundo câncer primário de mama sincrônico e metacrônico diagnosticadas no A.C.Camargo Cancer Center, de 2000 a 2015, a probabilidade de sobrevida global está descrita separadamente para tumores sincrônicos e metacrônicos (a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o e p), os resultados analisados não apresentaram diferença nas curvas de sobrevida global.

Esses resultados apresentados como material suplementar, tem como objetivo esclarecer que o estudo de segundo primário de mama sincrônico e metacrônico foram analisados de duas formas, agrupando ambos os grupos com todas as variáveis conforme sugestão da banca, entretanto, observamos que este tipo de análise precisa ser mais refinado quanto as variáveis para melhor entendimento dos resultados (figura 5). Optamos por deixar essa segunda análise (figura 5) para o futuro, uma vez que não foi o objeto principal desse estudo. Na figura 6 apresentamos as curvas de sobrevida onde não foram observadas associações para tumores sincrônico e metacrônicos quando analisados separadamente. No futuro pretendemos discutir as diferenças encontradas nas análises conjuntas dos tumores sincrônicos e metacrônicos.

Anexo 1 – Carta de aprovação do comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **05/11/2019**, **aprovaram** a realização do projeto nº. **2796/19** intitulado: **“Sobrevida global em pacientes com segundo tumor primário de mama.”**

Pesquisador Responsável: Maria Paula Curado
Aluna: Ariane Silva da Rocha (mestrado)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 06 de novembro de 2019.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Cáires Serrano
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 – Banco de dados do REDcap

Confidential		MIDMAMA - Mídia e Câncer de Mama Page 1 of 5	
Estadiamento			
D _____			
TUMORES DE MAMA(CID-O C50)			
Lateralidade			
☐ Unilateral ☐ Bilateral			
Lateralidade		☐ direita ☐ esquerda	
Sub-localizações Anatômicas		☐ 1. Mamilo (C50.0) ☐ 2. Porção central (C50.1) ☐ 3. Quadrante superior interno (C50.2) ☐ 4. Quadrante inferior interno (C50.3) ☐ 5. Quadrante superior externo (C50.4) ☐ 6. Quadrante inferior externo (C50.5) ☐ 7. Prolongamento axilar (C50.6) ☐ 8. Lesão sobreposta da mama (C50.8) (NOS CASOS DE TUMORES BILATERAIS INICIAR O REGISTRO PELA MAMA DIREITA)	
Tumor Primário clínico			
☐ T0 O tumor primário não pode ser avaliado ☐ T0 Não há evidência de tumor primário ☐ Tis (CDIS) Carcinoma ductal in situ ☐ Tis (Paget) Doença de Paget do mamilo sem ☐ T1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão. ☐ T1mi: Microinvasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão ☐ T1a Com mais de 0,1 cm, até 0,5 cm em sua maior dimensão ☐ T1b Com mais de 0,5 cm, até 1 cm em sua maior dimensão ☐ T1c Com mais de 1 cm, porém não mais de 2 cm em sua maior dimensão ☐ T2 Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão ☐ T3 Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão ☐ T4 Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele, somente como descritos em T4a a T4d ☐ T4a Extensão à parede torácica ☐ T4b Edema (inclusive "pele de laranja" 'peau d'orange'), ou ulceração da pele da mama, ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama T4c Ambos (T4a e T4b), acima ☐ T4d Carcinoma inflamatório			
Linfonodos - classificação clínica			
☐ cNX - Linfonodos regionais não podem ser avaliados ☐ cN0 - Ausência de linfonodos regionais ☐ cN1 - Metástase em linfonodo(s) axilar(es), ipsilateral(is), nível(is) I,II, móvel(is) ☐ cN1mi - Micrometastases (aproximadamente 0.2 mm, mas nenhuma maior que 0.2 cm) ☐ cN2 - Metástase em linfonodo(s) axilar(es) ipsilateral(is), nível(is) I, II, clinicamente fixo(s) ou confluentes; ou metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) ipsilateral(is), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es) ☐ cN2a - Metástase em linfonodo(s) axilar(es) ipsilateral(is), nível(is) I, II fixos uns aos outros ou a outras estruturas ☐ cN2b - Metástase somente em nódulos mamário interno ipsilateral(is), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodos axilares ☐ cN3 - Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) ipsilateral(is) (nível III) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) níveis I,II; ou metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) ipsilateral(is), na presença de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es) nível(is) I, II; ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) ipsilateral(is) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) ou mamário(s) interno(s) ☐ cN3a - Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) ipsilateral(is) ☐ cN3b - Metástase em linfonodo(s) mamários interno(s) e axilar(es) ipsilateral(is) ☐ cN3c - Metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) ipsilateral(is)			

Linfonodos - classificação patológica

- ☐ pNX - Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 - Ausência de linfonodos regionais ou células tumoral isoladas (CTI)
- ☐ pN0(i+) - Somente CTI (cluster de células malignas menores de 0.2mm) em linfonodos regionais
- ☐ pN0(mol+) - Achados moleculares positivos pela RT-PCR
- ☐ pN1 - Micrometástase; ou metástase de 1 a 3 linfonodo(s) axilar(es); e ou linfonodo(s) mamário(s) interno(s) com micrometástase ou macrometástase pela biópsia do linfonodo sentinela
- ☐ pN1mi - Micrometastases (aproximadamente 200 células, maior de 0.2 mm, mas não maior de 2.0 mm)
- ☐ pN1a - Metástase em 1 a 3 linfonodo(s) axilar(es), e pelo menos 1 metástase maior que 2 mm
- ☐ pN1b - Metástase em linfonodo(s) sentinela mamário interno ipsilateral, excluindo CTI
- ☐ pN1c - pN1 a pN1b combinado
- ☐ pN2a - Metástase em 4 a 9 linfonodo(s) axilar(es), incluindo pelo menos uma maior que 2 mm
- ☐ pN2b - Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), detectada clinicamente com ou sem conformação microscópica, na ausência de metástase em linfonodos axilares
- ☐ pN3a - Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares, pelo menos uma maior que 2 mm ou metástase em linfonodo infraclaviculares (nível III)
- ☐ pN3b - pN1a ou pN2a na presença da cN2b (positivo para linfonodo mamário interno por imagem); ou pN2a na presença de pN1b
- ☐ pN3c - Metástase em linfonodos supraclaviculares ipsilateral(is)

Morfologia- patologia

- ☐ Ductal carcinomas
- ☐ Lobular carcinoma
- ☐ Special subtypes of invasive carcinoma
- ☐ Rare variants of invasive carcinoma
- ☐ Intraductal papillary neoplasms
- ☐ Adenomas
- ☐ Myoepithelial lesions
- ☐ Mesenchymal tumours
- ☐ Fibroepithelial tumours
- ☐ Malignant lymphomas
- ☐ Tumours of the nipple
- ☐ Tumours of the male breast

Grau Histológico

- ☐ GX - Não descrito
- ☐ G1 - Score de 3-5 pontos
- ☐ G2 - Score de 6-7 pontos
- ☐ G3 - Score de 8-9 pontos

Grau Nuclear

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3

laudo imunofenotipagem

ID

estrogeno

- ☐ positivo
☐ negativo
☐ sem informação

progesterona

- ☐ positivo
☐ negativo
☐ sem informação

HER2

- ☐ positivo
☐ negativo
☐ sem informação

KI67

- ☐ positivo
☐ negativo
☐ sem informação
(SE POSITIVO, INDICAR O VALOR PERCENTUAL DA POSITIVIDADE)

Percentual de positividade para Ki-67

E- Caderina

- ☐ positivo
☐ negativo
☐ sem informação

Anexo 3 – Declaração de revisão de texto



SILVIA MARIA ZANETTE GUIMARÃES
Tradutora Juramentada
Versões,
traduções e assessoramento
Inglês e português

DECLARAÇÃO DE REVISÃO DE TEXTO

Eu, Sílvia Maria Zanette Guimarães, declaro, para os devidos fins, que revisei a Dissertação sob o título **Sobrevida Global em Pacientes com Segundo Carcinoma Primário de Mama** escrita por Ariane Silva da Rocha.

Este serviço consistiu em correção ortográfica, gramatical, inteligibilidade, coerência e coesão textuais, entre outros.

Porto Alegre, 30 de maio de 2022.

SILVIA MARIA ZANETTE
GUIMARAES:25199471015
Sílvia Maria Zanette Guimarães

Assinado de forma digital por SILVIA MARIA
ZANETTE GUIMARAES:25199471015
Dados: 2022.05.31 21:55:40 -03'00'

 (51) 9 9226-8502  silvia@versartraducoes.com.br  @versartraducoes  versartraducoes.com.br