

# Revista Brasileira de Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 21, Número 3, Jul-Set 2011

## EDITORIAL

- 99** Los carcinomas ductales in situ de la mama: el cirujano

## ARTIGOS ORIGINAIS

- 101** Correlação entre as alterações radiológicas e o diagnóstico histológico de lesões não palpáveis ressecadas por agulhamento
- 107** Correlação dos níveis séricos da leptina nas pacientes com e sem câncer de mama
- 111** Linfonodo sentinela positivo e dissecação axilar: são os nomogramas úteis na decisão?
- 118** Análise da amplitude de movimento dos ombros antes e após a intervenção *Hatha-Yoga* em mulheres mastectomizadas

## RELATO DE CASO

- 127** Reconstrução mamária imediata após ressecção de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa em adolescente de 13 anos
- 131** Carcinoma intraductal bilateral em adolescente de 17 anos com ginecomastia: relato de caso

## ARTIGO DE REVISÃO

- 135** Mastalgia cíclica: abordagem clínica
- 140** O valor da marcação tumoral prévia à quimioterapia neoadjuvante e sua relação com a resposta patológica e o tratamento cirúrgico do carcinoma mamário localmente avançado





# Revista Brasileira de Mastologia

Volume 21, Número 3, Jul-Set 2011

---

## Editora

Marianne Pinotti

---

## Editores Associados

Jurandyr Moreira de Andrade

---

## Editores Técnicos

Luciana Jansen de Oliveira Figueiredo

Edna Therezinha Rother

---

## Corpo Editorial Nacional

Afonso Celso Pinto Nazário

Afrânio Coelho de Oliveira

Anastácio Berretini Júnior

Ângela Flávia Logullo

Ângelo Gustavo Zucca Matthes

Antônio Carlos Buzaid

Antônio Figueira Filho

Antonio Luiz Frasson

Benedito Borges da Silva

Carlos Gilberto Crippa

Carlos Henrique Menke

Carlos Marino Cabral Calvano Filho

César Cabello dos Santos

Cícero Urban

Dalton Ivan Steinmacher

Daniel Guimarães Tiezzi

Diógenes Luiz Baségio

Eduardo Blanco Cardoso

Eduardo Martella

Ézio Novais Dias

Fatima Aparecida Bottcher Luíz

Fernando Cotait Maluf

Flávio Spinola de Castro

Flora Firgerman

Francisco Cyro R. Campos Prado Filho

Franklin Fernandes Pimentel

Gil Facina

Henrique Moraes Salvador Silva

Hiram Silveira Lucas

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva

Ivo Carelli Filho

José Antônio Ribeiro Filho

José Ricardo Paciência Rodrigues

Juarez Antônio de Sousa

Lincon Jo Mori

Linei Urban

Luiz Carlos Teixeira

Luiz Fernando Guimarães Filho

Luiz Henrique Gebrim

Marcelo Madeira

Marcelo Gennari Boratto

Marcos Desidério Ricci

Maria do Carmo Assunção

Mário Gáspare Giordano

Maurício Augusto S. Magalhães Costa

Mychely Fernandes Rêgo

Paulo Hoff

Rafaela Cecílio Sahium

Rene Aloísio da Costa Viera

Roberto Alfonso Arcuri

Roberto Filassi

Rodrigo Gonçalves

Rubens Murilo de Athayde Prudêncio

Ruffo de Freitas Júnior

Sônia Luisa de Almeida Freitas

Suzan Goldman

Verenice Pereira Ventura Prudêncio

Victor Celso Nogueira Fonseca Filho

---

## Corpo Editorial Internacional

Barry C. Lembersky

Benjamin O. Anderson

Daniele Montrucoli

Edgardo Tisiano Luis Bernardello

Fernando Schmitt

Gail Lebovic

Juan Luis Uriburu

Julio Ibarra

Paolo Veronesi

Pietro Caldarella

Virgilio Sacchini

## Ex-presidentes

Alberto L. M. Coutinho (1959-61)  
Jorge de Marsillac (1962-63)  
Eduardo Santos Machado (1964-65)  
Carlos Zanotta (1966-67)  
Alberto L. M. Coutinho (1968-69)  
Adayr Eiras de Araújo (1970-71)  
João Luiz de Campos Soares (1972-73)  
Jorge de Marsillac (1974-75)  
Alberto L. M. Coutinho (1976-77)  
João Sampaio Góes Júnior (1978-82)  
Hiram Silveira Lucas (1982-86)  
José Antonio Ribeiro Filho (1986-89)  
Antonio Figueira Filho (1989-92)  
Marconi Luna (1992-95)  
Henrique M. Salvador Silva (1995-98)  
Alfredo Carlos S. D. Barros (1998-2001)  
Ezio Novais Dias (2001-2004)  
Diógenes L. Basegio (2005-2007)  
Carlos Ricardo Chagas (2008-2010)



**Sociedade Brasileira  
de Mastologia**

### Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55, sala 801, Centro – 20031-050 – Rio de Janeiro (RJ)  
Tels.: (21) 2262-7306 (21) 220-7111 Fax: (21) 2524-6227  
E-mail: secretaria@sbmastologia.com.br

## EXPEDIENTE

**Revista Brasileira de Mastologia**, ISSN 0104-8058, é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Mastologia. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é exclusiva de seus autores.

Permitida à reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

A **Revista Brasileira de Mastologia** é indexada na base de dados LILACS.

**Fundador:** Antônio Figueira Filho

**Tiragem:** 2.000 exemplares

**Secretaria - endereço para correspondência:** Rua Mato Grosso, 306, Cj. 1611, Higienópolis – São Paulo (SP) – CEP 01239-040

**Assinaturas nacionais e internacionais e publicidade:** Sociedade Brasileira de Mastologia - Telefone: (21) 2220-7711

## Diretoria Nacional da Sociedade Brasileira de Mastologia

**Triênio 2011-2013**

**Fundador:** Alberto L. M. Coutinho  
Presidente: Carlos Alberto Ruiz (SP)  
Vice-Presidente Nacional: José Luiz Pedrini (RS)  
Vice-Presidente Sul: Vinicius M. Budel (PR)  
Vice-Presidente Sudeste: Gabriel de Almeida da Silva Jr. (MG)  
Vice-Presidente Centro-Oeste: Rodrigo Pepe Costa (DF)  
Vice-Presidente Nordeste: Maurício de Aquino Resende (SE)  
Vice-Presidente Norte: Ewaldo Luzio Fôro de Oliveira (PA)  
Secretário Geral: Eduardo Camargo Millen (RJ)  
Secretário Adjunto: Augusto Tufi Hassan (BA)  
Tesoureiro Geral: Mônica Vieira M. Travassos Jourdan (RJ)  
Tesoureiro Adjunto: Ivo Carelli Filho (SP)  
Diretor da Escola Brasileira de Mastologia: Ruffo de Freitas Jr. (GO)  
Editor da Revista Brasileira de Mastologia: Marianne Pinotti (SP)  
Assessoria Especial: Guilherme Novita Garcia (SP)  
Luciana Naira de Brito Lima (RN)  
Paulo Roberto Pirozzi (SP)  
Rafael Henrique Szymanski Machado (RJ)  
Roberto Kepler da Cunha Amaral (BA)

### PRODUÇÃO EDITORIAL



**Uma empresa do Grupo ZP**

Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César  
São Paulo/SP - CEP 01415-000  
Tel.: 55 11 2978-6686  
www.zeppelini.com.br

**Para anunciar nesta revista:**  
Departamento de Publicidade (Zeppelini Editorial)  
publicidade@zeppelini.com.br  
Tel.: +55 11 2978-6686

# SUMÁRIO

## EDITORIAL

## ARTIGOS ORIGINAIS

- 99** Los carcinomas ductales in situ de la mama: el cirujano  
*Edgardo Tisiano Luiz Bernardello*
- 101** Correlação entre as alterações radiológicas e o diagnóstico histológico de lesões não palpáveis ressecadas por agulhamento  
*Correlation between radiological change and histological diagnosis of non-palpable breast lesions submitted a surgical excision after wire localization*  
*Danila Pinheiro Hubie, José Clemente Linhares, Tatiana Zacharow Wallbach, Sérgio Bruno Bonatto Hatschbach*
- 107** Correlação dos níveis séricos da leptina nas pacientes com e sem câncer de mama  
*Leptin level seric in patient with and without breast cancer*  
*Nilton Leite Xavier, Diego Uchôa, Maria Clara Medina Corrêa, Lara Rech Poltronieri, Melina Braude Canterji*
- 111** Linfonodo sentinela positivo e dissecação axilar: são os nomogramas úteis na decisão?  
*Positive sentinel lymph node and axillary dissection: are nomograms useful in the decision?*  
*Danila Pinheiro Hubie, Claudiane Lígia Minari, João Antonio Guerreiro, José Clemente Linhares, Reitan Ribeiro, Sérgio Bruno Bonatto Hatschbach*
- 118** Análise da amplitude de movimento dos ombros antes e após a intervenção Hatha-Yoga em mulheres mastectomizadas  
*Survey over shoulders' movement amplitude in mastectomyzed women before and after Hatha-Yoga intervention*  
*Marina Lima Daleprane Bernardi, Maria Helena Costa Amorim, Eliana Zandonade, Danilo Forghieri Santaella, Juliana de Assis Barbosa*
- 127** Reconstrução mamária imediata após ressecção de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa em adolescente de 13 anos  
*Immediate breast reconstruction after resection of pseudoangiomatosa stromal hyperplasia in a 13-year-old teenager*  
*Analice Batista Soares, Ricardo Cavalcante Queiroga, Bernardo Rômulo Soares, Ângela Maria Carvalho Maximiano, Igor Felix Cardoso, Paulo Roberto Leal*
- 131** Carcinoma intraductal bilateral em adolescente de 17 anos com ginecomastia: relato de caso  
*Bilateral intraductal carcinoma in a 17-year-old boy with gynecomastia: case report*  
*José Roberto Figaro Caldeira, Ailton Joioso, João Ricardo Auler Paloschi, Fernando Vequi Martins, André Augusto Curty Romero Veloso*
- 135** Mastalgia cíclica: abordagem clínica  
*Cyclic mastalgia: clinical approach*  
*Aline Regina Nunes, Délio Marques Conde, Juarez Antônio de Sousa*
- 140** O valor da marcação tumoral prévia à quimioterapia neoadjuvante e sua relação com a resposta patológica e o tratamento cirúrgico do carcinoma mamário localmente avançado  
*The role of tumor marking prior to neoadjuvant chemotherapy and its relationship with pathologic response and surgical treatment of locally advanced breast cancer*  
*René Aloísio da Costa Vieira, Ângelo Gustavo Zucca Matthes, Antônio Bailão Jr., Ana Paula Hidem Uema Watanabe, Lígia Maria Kerr, Cristovam Scapulatempo Neto, Gilberto Uemura, Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira*

## RELATOS DE CASOS

## ARTIGO DE REVISÃO



## Los carcinomas ductales *in situ* de la mama: el cirujano

El tema de los carcinomas ductales *in situ* (CDIS) cobra día a día mayor atención. Concurren para ello distintos factores, desde el aumento de frecuencia gracias a los programas de *screening*, que, entre 1983 y 2003, aumentaron 500%<sup>1</sup>, hasta la discusión de cuál es la terapéutica más aconsejable en función de características del tumor y de la paciente. El cirujano escucha, pero el cirujano decide.

Todos los adelantos que ofrece la investigación – hasta la moderna clasificación molecular de los tumores mamarios<sup>2</sup> – sucumben frente al mismísimo acto quirúrgico, momento real en que se juega el futuro de una paciente. El cirujano rubrica en el acto quirúrgico la curación definitiva o la recidiva del mañana.

¿Hasta dónde la imagen representa la extensión de la enfermedad? Imagenólogos, cirujanos y patólogos saben que la parte no visible será responsable de la recidiva, invasora o no, que ni el tratamiento radiante, hoy discutido en algunos casos, ni las terapias blanco sobre la base de marcadores biológicos pueden evitar en forma absoluta.

El diagnóstico previo con biopsia instrumental abre un fértil campo que debería ser obligatorio. En patología mamaria el axioma, “El paciente debe ser llevado a la mesa de operaciones con el diagnóstico definitivo de su lesión”, cobra cada vez mayor importancia.

Conocer de antemano grado y marcadores del CDIS ayuda a planificar su resección si está indicado el tratamiento conservador, pero no garantiza que el cirujano obtenga los milímetros de márgenes libres acorde a lo divulgado.

Los CDIS abarcan un espectro de heterogenicidad no totalmente conocido. Pero su confluencia, tanto dentro de la morfología convencional como de la genómica, permite encasillar grupos con factores predictivos y evolución relativamente predecible, aunque nunca definitiva. Se sabe cuáles tienen mayor capacidad de recidivar: el cirujano es el que tiene que evitarla.

Ya lleva años el índice de Van Nuys<sup>3</sup>, que actualizado y con elementos sencillos, trató de orientar conductas quirúrgicas y radiantes. Con menos años, la Biología Molecular<sup>4</sup> también ensaya grupos con perspectivas disímiles<sup>5</sup>. Los análisis morfológicos y moleculares de los CDIS son un paso indispensable que debe obtenerse antes del quirófano, y no después del tratamiento primario. Pero aunque se los conozca de antemano, es la actitud del cirujano la que debe evitar la recidiva.

La tentación del investigador de experimentar algún tipo de neoadyuvancia en los CDIS, de acuerdo a sus características morfológicas o moleculares, si bien correcto desde el punto de vista de ensayo clínico, no debe interpretarse de la misma manera que se lo hace con la del carcinoma infiltrante primario o avanzado. La indicación previa de antiestrogénicos para tumores receptores hormonales positivos en postmenopáusicas<sup>6</sup>, que produce alteraciones en la morfología del tumor, o de trastuzumab para CDIS que sobreexpresan Her-2<sup>7</sup> que no conlleva cambios en el tumor, aún no influyen en las expectativas quirúrgicas aunque muestren mejoras en las imágenes, en especial la resonancia: el acto quirúrgico marcará el futuro. El cirujano no debe reducir el tamaño de las tumorectomías por esta aparente ‘ventaja’ terapéutica. No es sabido si la Biología Celular del tejido remanente puede recuperar su capacidad oncológica a pesar de la radioterapia posterior y manifestarse como recidiva.

La sobreexpresión de Her 2 y Ki 67 aumentan la posibilidad de recidivas, si las pacientes son tratadas en forma conservadora<sup>8</sup>. Poco puede hacer el cirujano si conoce esos niveles después de la cirugía, pues con bordes libres de 2 mm no se reopera a la pacientes para ampliarlos si no existieran otros motivos que lo justifiquen<sup>9</sup>.

Los bordes comprometidos o insuficientes no representan el mismo riesgo frente a la heterogenicidad de los CDIS a pesar del agregado de radioterapia del volumen mamario más ‘boost’, y se los considera factor independiente de recidiva local<sup>10,11</sup>. El *boost* sólo está totalmente

aceptado para disminuir el riesgo de recidiva local cuando hay márgenes comprometidos o insuficientes<sup>12</sup>. Pero, para la historia clínica, fue el cirujano lo que obtuvo esos bordes comprometidos o insuficientes.

Queda una última decisión: investigar o no el ganglio centinela. Decisión sencilla en determinados casos si la paciente sufrirá una mastectomía, pues si se hallara microinvasión en el estudio diferido y no se investigó el centinela, es todavía obligatorio el vaciamiento axilar. Si se va a realizar una tumorectomía, la investigación del ganglio centinela es de excepción, pese a la conocida publicación de Pendas et al.<sup>13</sup>.

Hoy más que nunca el cirujano no está solo antes de operar una paciente con CDIS. Hasta lo acompañan en el quirófano imagenólogos y patólogos. Pero la respuesta a la pregunta ¿hasta dónde los bordes de la pieza?, esa respuesta, el “hasta acá”, es patrimonio exclusivo suyo, porque la recidiva también será patrimonio del cirujano frente a la paciente. Todavía, la hoja del bisturí no está programada para microscopía.

**Edgardo Tisiano Luiz Bernardello**

Profesor Consultor de Mastología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires – Buenos Aires, Argentina.  
ebernar@intramed.net

## Referencias

1. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):139-41.
2. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
3. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):193-6.
4. Altintas S, Lambein K, Huizing MT, Braems G, Asjoe FT, Helleman H, et al. Prognostic significance of oncogenic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a clinicopathologic study. *Breast J.* 2009;15(2):120-32.
5. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuéllar-Hubbe M, Robles-Vidal CD, Maafs-Molina E. Clasificación molecular Del cáncer de mama. *Cir Ciruj.* 2008;76:87-93. [cited 2012 Jul 4]. Available from: [redalyc.uaemex.mx/pdf/662/66276115.pdf](http://redalyc.uaemex.mx/pdf/662/66276115.pdf).
6. Chen YY, DeVries S, Anderson J, Lessing J, Swain R, Chin K, et al. Pathologic and biologic response to preoperative endocrine therapy in patients with ER-positive ductal carcinoma in situ. *BMC Cancer.* 2009;9:285.
7. Kuerer HM, Buzdar AU, Mittendorf EA, Esteva FJ, Lucci A, Vence LM, et al. Biologic and immunologic effects of preoperative trastuzumab for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 2011;117(1):39-47.
8. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Narod S, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer.* 2012;106(6):1160-5.
9. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2009;27(10):1615-20.
10. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9169):1993-2000.
11. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet.* 2000;355(9203):528-33.
12. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Haffty B, Taylor M, McCormick B, et al. Mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation: long-term outcome and prognostic significance of patient age and margin status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(4):991-1002.
13. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:15-20.



# Correlação entre as alterações radiológicas e o diagnóstico histológico de lesões não palpáveis ressecadas por agulhamento

*Correlation between radiological change and histological diagnosis of non-palpable breast lesions submitted a surgical excision after wire localization*

Danila Pinheiro Hubie<sup>1</sup>, José Clemente Linhares<sup>2</sup>, Tatiana Zacharow Wallbach<sup>3</sup>, Sérgio Bruno Bonatto Hatschbach<sup>4</sup>

## Descritores

Câncer de mama  
Cirurgia  
Diagnóstico  
Mamografia

## RESUMO

**Objetivo:** O estudo teve como objetivo avaliar o BI-RADS<sup>®</sup> como preditor de malignidade nas lesões não palpáveis e a indicação da ressecção cirúrgica guiada agulhamento, através da correlação entre as alterações radiológicas e o diagnóstico histológico. **Métodos:** Estudo retrospectivo do tipo analítico-descritivo que envolveu 99 mulheres submetidas a 100 biópsias cirúrgicas por agulhamento de alterações não palpáveis, marcadas pré-cirurgicamente por ultrassonografia ou estereotaxia no período de janeiro a outubro de 2010. **Resultados:** Do total de 100 casos analisados, 47% apresentaram-se como microcalcificações, 46% como nódulos, 5% como nódulos contendo microcalcificações, 1% como assimetria e 1% como distorção focal. A análise histológica confirmou o diagnóstico de lesões benignas, caracterizadas por alterações fibrocísticas, hiperplasias sem atípicas, adenose simples, ectasia ductal e fibroadenoma em 37% dos casos. As lesões de alto risco para malignidade, representadas no estudo, por hiperplasias com atípicas, adenose esclerosante, cicatriz radial, papilomas complexos e tumor filodes somaram 16%. As neoplasias *in situ* 11% e os carcinomas infiltrativos 36%. Os achados mamográficos mais relacionados às lesões malignas foram: 80% dos nódulos contendo microcalcificações, 51,8% dos nódulos e 40,3% das microcalcificações, sendo que 42% das lesões classificadas como categoria 4 do BI-RADS e 78,5% das alterações classificadas como categoria 5 confirmaram malignidade. **Conclusão:** Conclui-se que o sistema BI-RADS<sup>®</sup> pode ser utilizado com preditor de malignidades nas lesões não palpáveis das categorias quatro e cinco, que a ressecção cirúrgica foi bem indicada em 63% das pacientes, e que em 72,4% das pacientes com malignidade o mesmo procedimento cirúrgico foi diagnóstico e terapêutico.

## ABSTRACT

**Objective:** The study aimed to evaluate BI-RADS<sup>®</sup> as predictor of malignancy in non-palpable breast lesions and indication for surgery resection through the correlation between radiological findings and histological diagnosis. **Methods:** Retrospective study analytical type involving 99 women undergoing 100 surgical biopsy needle guided, marked pre surgically by mammography or ultrasound, from January to October 2010. **Results:** Of the total 100 cases examined, 47% presented as microcalcifications, 46% as solid mass, 5% as solid mass associated with microcalcifications, 1% as focal asymmetry, and 1% as parenchymal distortion. Histological analysis confirmed the diagnosis of benign lesions, characterized

## Keywords

Breast cancer  
Surgery  
Diagnosis  
Mammography

Trabalho realizado no Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner (HEG) – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>1</sup>Médica-residente do Serviço de Mastologia do HEG – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup>Médico-titular do Serviço de Ginecologia e Mama do HEG – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>3</sup>Médica-titular do Serviço de Radiologia do HEG – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>4</sup>Chefe do Serviço de Ginecologia e Mama do HEG – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Danila Pinheiro Hubie – Rua Sanito Rocha, 225 – Cristo Rei – CEP: 80050-380 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: danilahubie@yahoo.com.br

Recebido em: 16/11/2012 Aceito em: 24/11/2012

by fibrocystic disease, hyperplasia without atypia, simple adenosis, ductal ectasia and fibroadenomas, in 37% of cases. High risk for malignancy lesions, represented in this study, by hyperplasia with atypia, sclerosing adenosis, radical scar, papilloma complex and phyllodes tumor added 16%. Non invasive carcinoma was found in 11% and infiltrative carcinoma in 36%. The mammographic findings related malignant lesions were: 80% of solid mass with microcalcifications, 51,8% of solid mass and 40,3% of microcalcifications. Malignant lesions were found in 42% of lesions classified as BI-RADS® 4 and 78,5% as lesions classified as BI-RADS® 5. **Conclusion:** It was concluded that the BI-RADS® system can be used as a predictor of malignancy in nonpalpable breast lesions classified as category 4 and 5 of BI-RADS®, surgery resection was surely indicated in 63% of patients and in 72,4% of the patients with diagnosis of malignancy the same procedure was diagnostic and therapeutic.

## Introdução

O câncer da mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Cerca de 1,4 milhões de casos novos dessa neoplasia foram esperados para o ano de 2008 em todo o mundo, o que representa 23% de todos os tipos de câncer<sup>1</sup>.

No Brasil, é o mais prevalente no sexo feminino, entre 40 e 69 anos de idade, sendo a principal causa de morte por câncer entre as mulheres<sup>1</sup>.

Segundo a estimativa da incidência de câncer no Brasil para 2012, publicado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2012 é de 52.680, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres<sup>1</sup>.

A disseminação da mamografia no rastreamento do câncer de mama ocasionou a detecção de um grande número de lesões mamárias não palpáveis, mas os cenários ainda divergem muito em diferentes partes do mundo<sup>2</sup>. Cerca de 30% das mulheres com câncer de mama nos países desenvolvidos apresentam lesões *in situ*, outras 30% apresentam tumores menores que 2 cm de diâmetro e menos de 80% apresentam comprometimento linfonodal ao diagnóstico. Nos países em desenvolvimento, com programas precários de rastreamento, a situação é muito pior, apenas 1% dos tumores são *in situ*, menos de 10% são lesões menores que 2 cm e mais pacientes apresentam metástases linfonodais<sup>3</sup>.

O rastreamento mamográfico anual é a maneira mais efetiva para detectar tumores em fase inicial de desenvolvimento. Com o diagnóstico mais precoce aumentam as taxas de cura e de sobrevivência (>90%), diminuem a radicalidade e a morbidade cirúrgica e obtêm-se resultados estéticos mais satisfatórios<sup>4,5</sup>.

Em mulheres acima de 40 anos, o rastreamento anual identifica 100 a 200 casos novos de lesões suspeitas não palpáveis em cada 20.000 mamografias<sup>6</sup>.

Apesar do bom desempenho da mamografia em detectar tumores em fase inicial (sensibilidade superior a 90%), apresenta especificidade limitada, sendo que apenas 15–30% das lesões não palpáveis submetidas à biópsia cirúrgica são malignas. Com o intuito de reduzir a frequência das biópsias cirúrgicas em lesões com diagnóstico benigno, elaborou-se uma proposta

para classificar os achados mamográficos. O Colégio Americano de Radiologia desenvolveu a classificação *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®) para padronizar a terminologia do relatório mamográfico, os achados radiológicos e as recomendações a serem tomadas<sup>5-8</sup>.

Muitas das lesões mamárias detectadas em fase inicial requerem avaliação histológica para determinação de sua natureza benigna ou maligna, e os achados mamográficos suspeitos para malignidade impõem procedimentos invasivos para o esclarecimento das lesões, mesmo que não palpáveis<sup>2,3,8,9</sup>.

Várias técnicas para o diagnóstico das alterações não palpáveis têm sido desenvolvidas. A escolha da técnica empregada depende das características particulares de cada lesão, do local, dos equipamentos disponíveis e dos custos<sup>8,9</sup>.

A biópsia percutânea por agulha grossa guiada por estereotaxia é no momento a técnica mais comum usada para investigar lesões suspeitas impalpáveis e apresenta como vantagens a redução das biópsias cirúrgicas em alterações benignas e, na grande maioria das vezes, tratamento cirúrgico em um único procedimento com planejamento terapêutico mais adequado, proporcionando melhores resultados estéticos<sup>10</sup>.

O padrão-ouro, nas últimas três décadas, para avaliação destas alterações é a biópsia cirúrgica guiada por fio metálico através da localização estereotáxica ou por ultrassom, com confiança de 99–100%. No entanto, o procedimento como diagnóstico apresenta uma série de desvantagens, como: necessidade frequente de procedimentos cirúrgicos adicionais, alto custo e pior resultado estético com formação de cicatrizes e deformidade mamária<sup>5</sup>.

Em algumas situações as biópsias percutâneas devem ser seguidas de exérese cirúrgica, como nas situações em que existe discordância entre imagem e resultado anatomopatológico, diagnósticos inconclusivos e no encontro de lesões como hiperplasia ductal atípica, adenose esclerosante, hiperplasia lobular, lesões papilíferas, cicatriz radial, tumor filodes e carcinoma *in situ*<sup>2,8,10,11</sup>.

O presente estudo teve como objetivo avaliar o Sistema BI-RADS® com preditor de malignidade nas lesões não palpáveis e a indicação da ressecção cirúrgica guiada agulhamento, através da correlação entre as alterações radiológicas, classificadas por meio do BI-RADS®, e o diagnóstico histológico, em serviço de referência para tratamento do câncer de mama no estado do Paraná.

## Métodos

Estudo retrospectivo do tipo analítico-descritivo que avaliou 99 mulheres referenciadas ao serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner de Curitiba e que apresentavam um total de 100 lesões mamárias não palpáveis.

Foram considerados como critérios de inclusão as pacientes que necessitaram de avaliação histológica de alterações radiológicas não palpáveis identificadas por mamografia ou ecografia mamária, classificadas de acordo com o protocolo BI-RADS®, que foram submetidas à ressecção cirúrgica orientadas por agulhamento no período de janeiro a outubro de 2010 e que tiveram pelo menos 6 meses de seguimento pós-cirúrgico no serviço de ginecologia e mama da instituição.

Foram considerados critérios de exclusão as pacientes que não foram submetidas ao procedimento cirúrgico e tiveram as alterações mamárias acompanhadas radiologicamente.

Foram levantados os seguintes dados dos prontuários: idade, sexo, características da lesão, classificação de acordo com o protocolo BI-RADS® mamográfico ou ecográfico, procedimento cirúrgico realizado, resultado anatomopatológico, avaliação das margens cirúrgicas, necessidade de nova cirurgia para ampliação de margens e dados referentes ao controle radiológico realizado 6 meses após o procedimento cirúrgico inicial.

Os resultados obtidos foram comparados com dados disponíveis na literatura mundial, pesquisados por meio da base de dados Medline.

## Resultados

Foram realizadas 100 biópsias cirúrgicas em 99 mulheres.

A idade média das pacientes foi de 55,12, variando de 31 a 86 anos. As principais alterações radiológicas indicativas de ressecção foram: microcalcificações em 47 pacientes, nódulos isolados em 46 casos, nódulos associados a microcalcificações em 5 mulheres, assimetria focal em 1 paciente e distorção focal em 1 paciente.

Considerando-se a classificação BI-RADS®, 69 exames apresentaram alterações que se enquadraram na categoria 4 e outros 14 foram classificados como categoria 5, perfazendo um total de 83% de exames com alterações radiológicas suspeitas

para malignidade. Dos outros 17 exames que tiveram indicação de ressecção cirúrgica guiada por fio metálico, 10 eram da categoria BI-RADS® 0, um da categoria 2, quatro da categoria 3 e dois da categoria 6.

A análise histológica confirmou o diagnóstico de lesões benignas, representadas por alterações fibrocísticas, hiperplasias sem atipias, adenose simples, ectasia ductal e fibroadenomas em 37% dos casos. As lesões de alto risco, caracterizadas no estudo por hiperplasias com atipias, adenose esclerosante, cicatriz radial e papilomas complexos, acrescentadas de um caso de tumor filodes somaram 16%. As neoplasias *in situ* foram encontradas em 11% dos casos e os carcinomas infiltrativos em 36%.

Dentre as lesões classificadas como categorias 4 e 5 do sistema BI-RADS®, respectivamente, 42% e 78,5% confirmaram malignidade na avaliação histológica. Dentre as 69 pacientes com exames na categoria BI-RADS® 4, 41 confirmaram a indicação de ressecção cirúrgica, sendo que 12 apresentaram lesões de alto risco e 29 confirmaram malignidade no espécime cirúrgico (9 carcinomas intraductais e 20 carcinomas invasores), representando 42% (29 de 69 pacientes) de malignidade na avaliação histológica. Na categoria BI-RADS® 5, 12 de 14 pacientes (85,7%) tiveram seus procedimentos cirúrgicos bem indicados, sendo que 1 paciente apresentou lesão de alto risco e 78,5% (11 de 14 mulheres) tiveram malignidade (sendo 2 carcinomas intraductais e 9 carcinomas infiltrativos) confirmada na análise histológica (Tabela 1).

As alterações radiológicas que mais se relacionaram com lesões malignas foram: 80% (4 de 5 casos) dos nódulos contendo microcalcificações, 51,8% (24 de 46) dos nódulos isolados e 40,3% (19 de 47) das alterações representadas por microcalcificações (Tabela 2).

Dentre as 37 pacientes com diagnóstico de lesão benigna, uma apresentou nova lesão, na mesma topografia da lesão ressecada, em exame mamográfico de controle 6 meses após o procedimento inicial, e o resultado histológico dessa lesão foi de carcinoma ductal invasor. Das 16 mulheres que apresentaram lesões de risco para malignidade na análise histológica, duas apresentaram novas alterações no exame radiológico de controle após 6 meses da ressecção, uma paciente com diagnóstico inicial de adenose esclerosante, que confirmou papiloma com atipias na segunda lesão, e outra, com diagnóstico inicial

**Tabela 1.** Correlação entre a classificação BI-RADS e as alterações histológicas

	Benigna	Alto Risco	CDIS	CDI	Total
BI-RADS® 0	5 (50%)	3 (30%)	-	2 (20%)	10
BI-RADS® 2	-	-	-	1 (100%)	1
BI-RADS® 3	2 (50%)	-	-	2 (50%)	4
BI-RADS® 4	28 (40,6%)	12 (17,4%)	9 (13,2%)	20 (28,9%)	69
BI-RADS® 5	2 (14,3%)	1 (7,1%)	2 (14,3%)	9 (64,3%)	14
BI-RADS® 6	-	-	-	2 (100%)	2
	37	16	11	36	100

**Tabela 2.** Correlação entre as alterações radiológicas e as lesões histológicas

	Benigna	Alto Risco	CDIS	CDI	Total
Microcalcificações	20 (42,5%)	8 (17%)	9 (19,1%)	10 (21,2%)	47
Nódulos	15 (32,6%)	7 (15,2%)	2 (4%)	22 (47,8%)	46
Nódulos + Microcalcificações	1 (20%)	-	-	4 (80%)	5
Assimetrias	1 (100%)	-	-	-	1
Distorção focal	-	1 (100%)	-	-	1
Total	37	15	11	36	100

de hiperplasia ductal com atipias, que apresentou carcinoma ductal *in situ* na reexcisão.

Em relação às margens cirúrgicas, 27,6% (13 das 47 peças cirúrgicas) apresentaram-se comprometidas na avaliação histológica, sendo que 3 correspondiam a carcinomas *in situ* e 10 a infiltrativos. Das alterações radiológicas relacionadas às margens comprometidas, 61,5% (8 de 13) correspondiam a microcalcificações e 38,5% (5 de 13) a nódulos isolados.

## Discussão

Com o aumento nos programas de rastreamento mamográfico, mais e mais lesões mamárias não palpáveis são encontradas. O propósito do rastreamento é justamente este, detectar tumores em fase inicial de desenvolvimento e, com diagnóstico mais precoce, aumentar as taxas de sobrevida (>90%) e diminuir a radicalidade terapêutica<sup>5</sup>.

Na literatura, a sensibilidade mamográfica é descrita como sendo superior a 90%, no entanto, apresenta especificidade limitada, sendo que 65–90% de todas as lesões mamárias biopsiadas são benignas<sup>2,5</sup>.

O diagnóstico pré-operatório de câncer de mama ajuda no planejamento terapêutico, reduz o número de procedimentos cirúrgicos e os custos do tratamento<sup>2,8,9</sup>.

Diversas técnicas de localização pré-operatória de lesões não palpáveis são descritas, a escolha da técnica empregada depende das características das lesões e dos equipamentos disponíveis<sup>5</sup>.

A biópsia percutânea guiada por ecografia mamária ou por estereotaxia proporciona diagnóstico histológico com menor deformidade, custo e trauma que a biópsia cirúrgica. Tem boa acurácia, é menos invasiva, dispense menos tempo entre a detecção e o tratamento, tem melhor aceitação pelas pacientes, menos complicações, além de que pode prevenir procedimentos cirúrgicos muitas vezes desnecessários. No entanto, a biópsia percutânea apresenta alguns pontos negativos. Como os equipamentos mamográficos equipados com estereotaxia são caros, o custo da biópsia guiada por estereotaxia também é elevado e depende da centralização dos equipamentos em grandes centros de diagnósticos. Adicionalmente, apresenta limitações devido à posição da lesão em relação à pele, parede torácica e

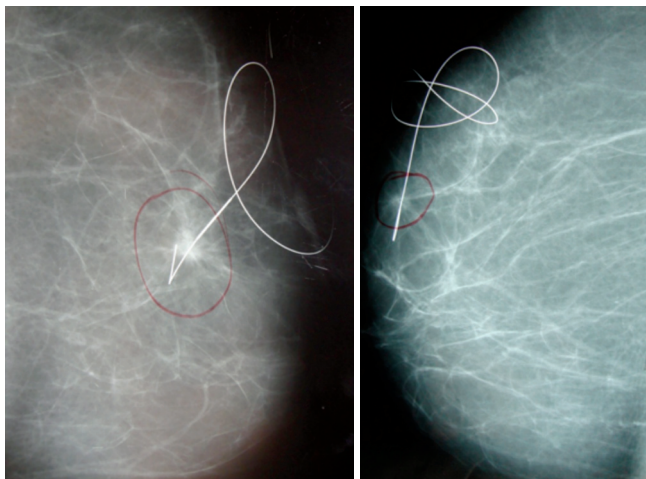
complexo aréolomamilar, além de apresentar menor acurácia em relação à biópsia cirúrgica guiada por agulhamento<sup>8-10</sup>.

Além disso, existem situações em que as biópsias percutâneas devem ser seguidas pelas biópsias cirúrgicas, como nos casos de carcinoma *in situ*, hiperplasia ductal com atipias, lesão papilífera complexa, cicatriz radial, adenose esclerosante, hiperplasia lobular ou quando o laudo anatomopatológico for discordante da imagem correspondente, suspeitando-se de erro na amostragem da lesão<sup>2,8,10,11</sup>.

O padrão-ouro, nas últimas 3 décadas, para avaliação dessas alterações, é a biópsia cirúrgica guiada por agulhamento através de localização estereotaxica (Figura 1) ou por ultrassom (Figura 2)<sup>5</sup>. Em comparação com outros métodos de marcação de lesões não palpáveis, o agulhamento tem como maiores vantagens a sua fácil visibilidade na mamografia de controle pós-marcação, durante o ato cirúrgico, depois da ressecção na análise radiológica da peça cirúrgica e também por orientar o patologista. No entanto, o procedimento apresenta algumas desvantagens, como maior dificuldade cirúrgica, risco de migração do fio e secção deste durante a cirurgia, menor economia de tecidos saudáveis em torno da lesão e, principalmente, o comprometimento frequente das margens na análise microscópica da peça<sup>5,11,12</sup>.

Resultados falso-positivos são raros, e se referem às áreas de distorção arquitetural ou nódulos, já que as microcalcificações são mais facilmente identificadas na radiografia da peça. Um seguimento mamográfico de poucos meses, geralmente 6, após a biópsia, é necessária para excluir resultados falso-positivos da radiografia da peça ou doença residual<sup>10</sup>.

Ainda que de grande acurácia, o método não é infalível e pode ser associado a falhas na obtenção da lesão vista no exame de imagem. Uma revisão de três autores demonstrou uma taxa de erro global no procedimento, que é de, em média, 2,6% (0–18%) e uma taxa de falso-negativo, em casos posteriormente confirmados como malignos, de 2%, em média, (0–8%)<sup>13-15</sup>. Na revisão de Ernest et al., houve falha do procedimento, representada pela não confirmação radiológica da presença de lesão na peça cirúrgica, em 36 pacientes (7%), sendo que em 10 dessas pacientes confirmou-se malignidade na reoperação<sup>5</sup>. Na amostra do presente estudo, a taxa de falso-negativo encontrada foi de 3,7% (2 de 53), de acordo com a encontrada na literatura.



**Figura 1.** Marcação de lesão não palpável por fio metálico visto na mamografia



**Figura 2.** Marcação de lesão não palpável por fio metálico visto no ultrassom

Usando a marcação pré-cirúrgica das lesões não palpáveis por agulhamento, Lipshitz et al. reportaram taxa de sucesso de 100% na remoção de 83 lesões, e Bigongiari et al., reportaram taxa de sucesso de 90% em 90 casos similares. Nenhum reportou quantas biopsias cirúrgicas foram necessárias para a remoção completa da área suspeita, nem o quanto a lesão era realmente palpável durante o procedimento cirúrgico<sup>16</sup>.

Ferris et al. procederam 40 agulhamentos no período de 3 anos. Em 28 casos, a lesão permaneceu não palpável durante a cirurgia. Em 24 dos 28 procedimentos, a área suspeita foi completamente ou quase completamente removida na primeira biópsia, em 2 das 28 lesões suspeitas, a lesão foi ressecada na segunda ou terceira biópsia, e nas duas lesões restantes, a área suspeita não foi excisada. Carcinoma mamário foi diagnosticado em 9 dos 28 dos espécimes cirúrgicos, 3 dos quais não mostraram invasão histológica<sup>16</sup>.

Estudos que correlacionam os achados mamográficos e histológicos em lesões não palpáveis, utilizando a classificação BI-RADS®, encontraram valor preditivo positivo (VPP) para câncer de mama entre 12,3 e 47,8%. No estudo de Melhado et al., 24,8% do total das lesões não palpáveis biopsiadas tiveram diagnóstico histológico de malignidade<sup>6</sup>. No estudo de Prado et al., 24% das pacientes com mamografias com lesões suspeitas submetidas ao exame histopatológico confirmaram malignidade, ou seja, VPP global de 24%<sup>17</sup>. Na revisão de Ernst et al., do total de 430 agulhamentos realizados, a taxa de malignidade encontrada foi de 50% (217 de 430)<sup>5</sup>. Valejo et al., ao realizarem 51 biópsias excisionais de lesões não palpáveis, encontraram 31,4% (16 casos) de carcinomas mamários<sup>8</sup>. Nos Estados Unidos, esse valor varia entre 15 e 40%<sup>17</sup>. Na presente avaliação está de acordo com a literatura e o valor encontrado foi de 47% de malignidade.

Em relação à taxa de malignidade, o BI-RADS® sugere valores abaixo de 2% para a categoria 3 e acima de 95% para a categoria 5. Na categoria 4, as chances de malignidade têm

uma ampla variação de acordo com o grau de suspeição, porém não apresentam as características clássicas de malignidade<sup>7</sup>.

De acordo com a classificação BI-RADS®, foram encontradas malignidade na avaliação histológica da peça cirúrgica em 42% das lesões BI-RADS® 4 e 78,5% das alterações BI-RADS® 5.

Em estudo semelhante, Valejo et al., ao realizarem 51 biópsias excisionais para lesões não palpáveis, encontraram 16 lesões com diagnóstico anatomopatológico de carcinoma, duas (12,5%) apresentavam mamografia classificada como BI-RADS® 3, 3 (18,7%) como BI-RADS® 4 e 11 (68,8%) como BI-RADS® 5<sup>9</sup>. Prado et al. encontraram, para categoria 4 do BI-RADS®, VPP de 16,96%, na literatura os valores estão entre 4 e 63%. Os autores encontraram ainda VPP de 82,61% para a categoria 5, dentro do esperado em relação às diversas casuísticas citadas na literatura, nas quais esse parâmetro oscila entre 54 e 100%<sup>17</sup>.

Ao correlacionar os achados radiológicos e histológicos nas lesões mamárias da categoria 4, o VPP do estudo de Melhado et al. foi de 16,4%, enquanto outros autores encontraram VPP entre 4 e 45%. Em relação à categoria 5, foi constatado VPP de 91,7% para malignidade, estando de acordo com os dados da literatura<sup>6</sup>.

Ernst et al. realizaram 155 biópsias guiadas para microcalcificações, 128 para nódulos, 51 para distorção arquitetural e 96 para combinação dessas alterações. Nesse estudo, os autores verificaram que os achados radiológicos que mais se relacionaram com as lesões malignas foram a combinação de nódulos com distorção arquitetural (72%)<sup>5</sup>. Em estudo semelhante, Valejo et al. realizaram 51 biópsias excisionais em lesões não palpáveis, sendo assim distribuídas: 29 casos (56,8%) em áreas de microcalcificações, 13 casos (25,5%) em lesão nodular, 6 casos (11,8%) em assimetria focal e 3 casos (5,9%) em distorção arquitetural<sup>9</sup>. Já no estudo de Prado et al., a indicação mais frequente para o exame invasivo foram os nódulos (59,57% dos

casos)<sup>16</sup>. No presente estudo, as alterações radiológicas que tiveram indicação de ressecção cirúrgica foram: microcalcificações em 47% dos casos, seguidas de perto, com 46% da amostra pelos nódulos isolados. Porém, apesar de não serem a maioria das indicações, os nódulos associados às microcalcificações (5% da amostra) foram as alterações que mais se relacionaram com o diagnóstico de carcinoma mamário (80%).

Verificou-se na avaliação que o procedimento foi diagnóstico e terapêutico em 72,4% (34 de 47) das pacientes com lesão maligna e que as margens cirúrgicas precisaram ser ampliadas em 27,6% (13 de 47) das mulheres. Já no estudo de Ernest et al., em 21% (45 de 217) das pacientes com carcinomas, invasivos ou *in situ*, detectados na peça cirúrgica, o procedimento inicial foi diagnóstico e terapêutico<sup>5</sup>. Em estudo de Valejo et al., as margens cirúrgicas foram comprometidas em 18,7% das pacientes (3 de 51)<sup>10</sup>. Os dados reportados na literatura demonstram que a porcentagem de margens positivas após a biópsia por agulhamento varia de 55–83%, e que essa porcentagem de margens comprometidas diminui consideravelmente quando o diagnóstico de malignidade já está estabelecido previamente através de biópsia por agulha grossa. Como consequência, se a biópsia cirúrgica por agulhamento é usada como diagnóstico, o tratamento, na maioria das vezes, consiste de, pelo menos, dois procedimentos cirúrgicos.

Conclui-se com a análise dos casos que o sistema BI-RADS® pode ser utilizado como preditor de malignidades nas lesões não palpáveis das categorias 4 e 5, que a ressecção cirúrgica foi bem indicada em 63% das pacientes e que em 72,4% das pacientes com malignidade o mesmo procedimento cirúrgico foi diagnóstico e terapêutico.

## Referências

1. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer [Internet]. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. [cited 2011 Dec 06]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012>
2. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. 4th ed. Lippincott Williams Wilkins; 2009. Chapter 16, Image-Guided Biopsy of non-palpable breast lesions; p. 193-205.
3. Dzodic R, Markovic I. Surgery for minimal breast cancer. Arch Oncol. 2005;13(Suppl 1):17-9.
4. Perdue P, Page D, Nellestein M, Salem C, Galbo C, Ghosh B. Early detection of breast carcinoma: a comparison of palpable and nonpalpable lesions. Surgery. 1992;11:656-9.
5. Ernest MF, Avenarius JKA, Schuur KH, Roukema JA. Wire localization of non-palpable breast lesions: out of date? Breast. 2002;11:408-13.
6. Melhado VC, Alvares BR, Almeida OJ. Correlação radiológica e histológica de lesões mamárias não palpáveis em pacientes submetidas à marcação pré-cirúrgica, utilizando-se do sistema BI-RADS. Radiol Bras. 2007;40(1):9-11.
7. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). 4th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
8. Ernest MF, Roukema JA. Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. Breast. 2002;11:13-22.
9. Newell MS, Birdwell RL, D'Orsi CJ, Bassett LW, Mahoney MC, Bailey L, et al. ACR Appropriateness Criteria on Non-palpable Mammographic Findings (Excluding Calcifications). J Am Coll Radiol. 2010;7:920-30.
10. Valejo FAM, Tiezzi DG, Campos DA, Felix FL. Avaliação da eficiência da biópsia excisional após agulhamento de lesões não palpáveis da mama. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007;29(4):200-4.
11. Chagas CR, Menke CH, Vieira RJS, Boff RA. Tratado de mastologia da SBM. Rio de Janeiro: Revinter; 2011.
12. Aguillar V, Bauab S, Maranhão N. Mama Diagnóstico por Imagem. Rio de Janeiro: Revinter; 2009. p. 587-631.
13. Werklin MG. Safety, accuracy, and diagnostic yield of needle localization biopsy of the breast performed using local anesthesia. J Am Coll Surg. 1995;180(4):509-10.
14. Jackman RJ, Marzoni FA Jr. Needle localized breast biopsy: why do we fail? Radiology. 1997;204:677-84.
15. Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA Jr, Finkelstein SI, Shepard MJ. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of non-palpable breast lesions: false negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. Radiology. 1999;210:799-805.
16. Ferris MH, Frank HA. Preoperative localization of non-palpable breast lesions. AJR. 1979;132:101-5.
17. Prado GLM, Guerra MTPM. Valor preditivo positivo das categorias 3, 4 e 5 do Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). Radiol Bras. 2010;43(3):171-4.

# Correlação dos níveis séricos da leptina nas pacientes com e sem câncer de mama

*Leptin level seric in patient with and without breast cancer*

Nilton Leite Xavier<sup>1</sup>, Diego Uchôa<sup>2</sup>, Maria Clara Medina Corrêa<sup>3</sup>, Lara Rech Poltronieri<sup>4</sup>, Melina Braude Canterji<sup>4</sup>

## Descritores

Leptina  
Neoplasias da mama  
Obesidade

## Keywords

Leptin  
Breast Neoplasms  
Obesity

## RESUMO

O câncer de mama continua sendo a maior causa de morte por câncer em mulheres. O estrogênio, produzido por aromatização dos androgênios nos adipócitos, é importante para o desenvolvimento desta doença. Os adipócitos secretam adipocininas, como a leptina, e esta substância pode contribuir para o aumento do risco do câncer de mama. **Objetivo:** Correlacionar os níveis séricos de leptina em pacientes com e sem câncer de mama. **Métodos:** Estudo de caso e controle, do qual participaram 42 mulheres com diagnóstico de câncer de mama e 42 mulheres sem, pareadas por idade e índice de massa corpórea (IMC). Os níveis séricos de leptina foram avaliados pela técnica de ELISA. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital universitário. Não há conflito de interesse nesta divulgação. **Resultados:** Os valores séricos médios da leptina nos casos ( $28,54 \pm 14,51$ ) mostraram-se menores que os dos controles ( $36,78 \pm 21,71$ ), com significância estatística ( $p=0,046$ ). A correlação positiva da leptina com o IMC foi 0,60 e 0,72, respectivamente, para casos e controles. Nos casos, o status axilar positivo mostrou significância estatística quando comparado com os níveis de leptina categorizados segundo a metodologia ( $p=0,018$ ). **Conclusões:** Casos e controles são distintos quanto à média dos valores séricos de leptina ( $p=0,046$ ). Notam-se na literatura valores bastante variados de leptina, ora sérica, ora plasmática, dificultando a comparação por falta de padronização dos resultados. Não foi encontrada referência ao status axilar e níveis séricos de leptina.

## ABSTRACT

*Breast cancer remains the leading cause of cancer death in women. Estrogen produced by aromatization of androgens in adipocytes is important for developing this disease. Adipocytes secrete adipocinins, such as leptin, and this substance may contribute to increased risk of breast cancer. **Objective:** Correlate serum levels of leptin in patients with and without breast cancer. **Methods:** A case-control study, that enrolled 42 women diagnosed with breast cancer and 42 women without, matched for age and body mass index (BMI). Serum levels of leptin were assessed by ELISA. The study was approved by the Research and Ethics Committee of the university hospital. There are no conflicts of interest in this release. **Results:** The levels of leptin in patients ( $28.54 \pm 14.51$ ) were lower than that of controls ( $36.78 \pm 21.71$ ), with statistical significance ( $p=0.046$ ). Leptin correlation with BMI was 0.60 and 0.72, respectively, for cases and controls. In cases positive axillary status showed statistical significance compared with leptin levels categorized according to the study ( $p=0.018$ ). **Conclusions:** Cases and controls had different mean values of serum leptin ( $p=0.046$ ). It is noted in the literature widely varying values of leptin, either serum, or plasmatic, making it difficult to compare because of lack of standardization of results. Wasn't find references to the axillary status and serum leptin.*

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>1</sup>Professor do Serviço de Ginecologia e Obstetria do Departamento de Mastologia do HCPA – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>2</sup>Médico Patologista do HCPA – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>3</sup>Bioquímica do HCPA – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>4</sup>Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: Lara Rech Poltronieri – Avenida Coronel Lucas de Oliveira, 2075, apto. 805 – CEP: 90460-000 – Porto Alegre (RS), Brasil – E-mail: lara.poltronieri@gmail.com

Fonte de financiamento: Fundo de Incentivo à Pesquisa de Eventos (FIPE).

Conflito de interesse: nada a declarar.

Recebido em: 06/10/2011 Aceito em: 20/03/2012

## Introdução

A obesidade está associada ao aumento do risco de câncer de mama em mulheres pós-menopausa. O aumento da produção periférica de estrogênio é considerado o principal motivo desta associação<sup>1</sup>. A leptina é uma citocina derivada principalmente do adipócito que se encontra elevada na obesidade e tem sido associada com a carcinogênese, aumento da angiogênese e da atividade da aromatase<sup>2</sup>. A concentração plasmática de leptina está relacionada à quantidade de tecido adiposo presente no corpo, e os mecanismos pelos quais o aumento de tecido adiposo é traduzido em aumento da concentração sérica de leptina envolvem tanto o número de células adiposas quanto a indução de ativação genética<sup>3</sup>. Esta citocina merece avaliação sobre sua correlação com o câncer de mama.

Estudos citam a associação entre obesidade e câncer de mama<sup>4</sup>, e obesidade e ambos os tumores. O estudo de Frankenberry et al.<sup>5</sup> demonstrou que altos níveis de leptina sérica contribuem para a proliferação do câncer de mama pela ativação de MAPK e PI3K, sinalizadores da rota envolvida no crescimento celular e sobrevivida.

Pesquisas recentes apontam que a leptina pode contribuir para o crescimento do câncer de mama, pelo aumento da proliferação e sobrevivida das células tumorais. Garofalo et al.<sup>6</sup> estudaram a expressão da leptina e seu receptor em tumores de mama e epitélio mamário normal por meio da imuno-histoquímica. Essa expressão pode ser induzida por estímulos associados à obesidade, como os níveis de insulina, porém, concluíram que a leptina é significativamente mais expressa nos tecidos tumorais em comparação aos tecidos normais. Acredita-se que o sistema leptina possa ser um alvo na terapia do câncer de mama. Goodwin et al.<sup>7</sup> relatam um estudo prospectivo, com 471 mulheres que fizeram cirurgia curativa para o câncer de mama e tiveram seguimento por dois a seis anos. Os níveis séricos de leptina foram associados com a sobrevivida global, na análise univariada. No modelo multivariado de Cox, ajustando para os níveis de insulina e índice de massa corporal (IMC), ocorreu redução da associação com a sobrevivida global. Nesse estudo concluiu-se que, embora a leptina se correlacione com a obesidade e os níveis de insulina, não se pode inferir que esteja independentemente associada com o prognóstico do câncer de mama, porém são necessários estudos adicionais, particularmente em mulheres pós-menopáusicas.

Em virtude da associação existente, o nosso objetivo principal é correlacionar os níveis séricos de leptina com o câncer de mama e com o IMC. Como objetivo secundário, analisar o subgrupo das pacientes com câncer de mama comparando os níveis séricos de leptina com variáveis anatomopatológicas como tamanho tumoral (TT), status axilar (LN) e receptor de estrogênio (RE).

## Materiais e métodos

Trata-se de um estudo de caso e controle, do qual participaram pacientes com diagnóstico de câncer de mama recrutadas no ambulatório de mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de março de 2008 a abril de 2009. A inclusão dos casos dependia do diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama invasivo e da assinatura do consentimento informado (CI). Foram excluídas as indicadas para tratamento neoadjuvante. A inclusão dos controles, pareados por idade e IMC com os casos, e sem patologia neoplásica da mama comprovado por mamografia normal, dependia da assinatura do CI.

Como casos, foram classificadas 44 mulheres, no entanto, duas dessas não preencheram os critérios de inclusão, pois já haviam iniciado tratamento quimioterápico. Os controles foram escolhidos aleatoriamente de um banco de dados de 810 pacientes sem câncer de mama.

Para a análise dos valores séricos da leptina foram coletadas amostras sanguíneas do sangue periférico no momento da inclusão no estudo, não sendo necessário jejum, e estocadas para posterior avaliação. A concentração da leptina nas amostras das pacientes foi determinada por ELISA (método de sanduíche) com kit da LINCO, USA.

A técnica de imuno-histoquímica usando o complexo avidina, biotina peroxidase foi aplicada para avaliar a expressão dos antígenos tumorais. Os testes estatísticos foram realizados pelo programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob número 06.236 e não há conflito de interesses na divulgação dos resultados. Os testes estatísticos utilizados foram correlação de Pearson e do Qui-quadrado.

## Resultados

O pareamento da idade e IMC dos grupos mostrou resultados idênticos. Os valores séricos de leptina apresentaram diferença estatística significativa entre os dois grupos, sendo que os maiores foram encontrados no grupo controle. Outras variáveis relacionadas ao status ginecológico (idade da menarca, idade ao ter o primeiro filho, paridade, idade da menopausa) não mostraram diferença estatística entre os grupos. Essas análises podem ser verificadas na Tabela 1.

Houve associação positiva entre valores elevados de leptina sérica e valores elevados do IMC, tanto nos casos quanto nos controles, conforme mostra a Tabela 2.

Na análise do grupo de casos, valores elevados de leptina sérica estão correlacionados ao status axilar positivo ( $p=0,18$ ), no entanto, tamanho tumoral e receptor de estrogênio não apresentaram correlação com nível sérico de leptina, conforme mostra a Tabela 3.



**Tabela 1.** Avaliação dos níveis séricos de leptina e outras variáveis em casos e controles

	Caso (n=41) Média±DP	Controle (n=42) Média±DP	Valor p*	n
Leptina	28,54±14,51	36,78±21,71	0,04	41
Idade	54,27±11,31	55,24±10,77	0,69	41
IMC	28,06±5,39	28,11±4,59	0,96	41
Idade da menarca	12,60±1,76	13,50±2,18	0,04	40
Idade do primeiro filho	23,00±6,46	21,00±4,01	0,20	27
Número de partos	1,40±0,50	1,50±0,54	0,30	40
Idade da menopausa	49,80±2,70	49,90±4,06	0,97	21

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal.

\*Significância estatística com intervalo de confiança de 95%.

**Tabela 2.** Correlação do índice de massa corporal com a leptina em casos e controles

	r	Valor p*
Casos	0,60	0,00
Controles	0,72	0,00

R: coeficiente de Pearson.

\*Significância estatística com intervalo de confiança de 95%.

**Tabela 3.** Análise de variáveis anatomopatológicas dos casos – correlação de Pearson

	Correlação de Pearson		n
	leptina >36,78	leptina ≤36,78	
Tamanho tumoral (T1 e T2)	R=0,110	0,500	39
Status axilar (LN+ e LN-)	R=-0,373	0,018	40
Receptor de estrogênio	R=0,241	0,130	41

T1: tumor com até 2 cm; T2: tumor com 2,1 até 5 cm; LN+: linfonodo positivo; LN-: linfonodo negativo.

\*Significância estatística com intervalo de confiança de 95%.

## Discussão

O câncer de mama continua sendo a maior causa de morte por câncer em mulheres. O estrogênio, que é produzido também pelos adipócitos, é significativamente importante para o desenvolvimento desta doença em mulheres obesas. No entanto, os adipócitos secretam hormônios e adipocininas, como a leptina, e esta substância pode contribuir para o aumento do risco para o câncer de mama em mulheres<sup>8</sup>.

Na Tabela 1 podemos observar as características da amostra pareadas por idade e IMC, mostrando que os grupos são homogêneos. Não houve diferença estatística entre eles em relação a outras variáveis preditoras de risco de câncer de mama<sup>9</sup>: idade do primeiro filho, número de partos e idade da menopausa. A média dos valores séricos de leptina e a média da idade da menarca mostraram diferença entre os grupos. A literatura cita a menarca precoce como risco para o câncer

de mama<sup>9</sup>, porém a relação da idade média da menarca com a leptina não é citada, sendo, portanto, uma variável a ser melhor estudada.

A média dos valores séricos da leptina nos casos (28,54 ng) mostrou-se menor que a dos controles (36,78 ng), com significância estatística (p=,04). Notam-se, na literatura, valores bastante variados de leptina sérica. Um estudo de caso e controle encontrou em pacientes normais, com câncer de mama e câncer de mama metastático, os seguintes valores médios, respectivamente: 35,6 (desvio padrão – DP=13,9); 38,1 (DP=19,5); 39,6 (DP=16,3). Ao compararem os grupos, não encontraram diferença estatística (p>0,05). No presente estudo houve diferença entre valores séricos de leptina entre os grupos (casos *versus* controles), no entanto os valores mais baixos são encontrados nas mulheres com câncer e os mais elevados, nos controles. Os resultados aparentemente contraditórios podem estar associados ao jejum, sendo que em nenhum dos grupos houve controle sobre esse aspecto, merecendo um novo estudo observando jejum para casos e controles.

Nos dois grupos ocorreu correlação positiva dos níveis séricos elevados da leptina (≥36,78) com o IMC≥30, sendo que para ambos os casos a correlação de Pearson foi igual a 0,60 e nos controles o r foi 0,72, mostrando que a leptina é mais elevada nos obesos.

O status axilar positivo mostrou significância estatística quando comparado com os níveis de leptina categorizados como igual ou superior a 36,78 (média dos controles) ou inferior a essa média (p=0,018). Ocorreu 69% de proteção à axila quando os valores de leptina são até 36,78. Não foi encontrada, na literatura, referência ao status axilar e níveis séricos de leptina.

Existe relação entre os valores séricos de leptina, porém há necessidade de mais estudos na literatura para confirmação.

## Referências

1. Stuedal A, Ursin G, Veierød MB, Bremnes Y, Reseland JE, Drevon CA, et al. Plasma levels of leptin and mammographic density among

- postmenopausal women: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res.* 2006;8(5):R55.
2. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril.* 2002;77(3):433-44.
  3. Romero CEM, Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev Nutr.* 2006;19(1):85-91.
  4. Frankenberry KA, Skinner H, Somasundar P, McFadden DW, Vona-Davis LC. Leptin receptor expression and cell signaling in breast cancer. *Int J Oncol.* 2006;28(4):985-93.
  5. Garofalo C, Koda M, Cascio S, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Golaszewska J, et al. Increase expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Res.* 2006;12(5):1447-53.
  6. Goodwin PJ, Ennis M, Fantus IG, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, et al. Is leptin a mediator of adverse prognostic effects of obesity in breast cancer? *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6037-42.
  7. Lautenbach A, Budde A, Wrann CD, Teichmann B, Vieten G, Karl T, et al. Obesity and the associated mediators leptin, estrogen and IGF-I enhance the cell proliferation and early tumorigenesis of breast cancer cells. *Nutr Cancer.* 2009;61(4):484-91.
  8. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1879-86.
  9. Coskun U, Günel N, Toruner FB, Sancak B, Onuk E, Bayram O, et al. Serum leptin, prolactin and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with breast cancer. *Neoplasma.* 2003;50(1):41-6.

# Linfonodo sentinela positivo e dissecação axilar: são os nomogramas úteis na decisão?

*Positive sentinel lymph node and axillary dissection: are nomograms useful in the decision?*

Danila Pinheiro Hubie<sup>1</sup>, Claudiane Ligia Minari<sup>2</sup>, João Antonio Guerreiro<sup>2</sup>, José Clemente Linhares<sup>2</sup>, Reitan Ribeiro<sup>2</sup>, Sérgio Bruno Bonatto Hatschbach<sup>6</sup>

## Descritores

Biópsia de linfonodo sentinela  
Câncer de mama  
Nomogramas

## RESUMO

Os objetivos deste estudo foram: determinar a taxa de comprometimento axilar adicional em pacientes com câncer de mama inicial, as quais foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela com resultado positivo; identificar fatores que possam predizer este acometimento e, principalmente, determinar a aplicabilidade dos principais nomogramas desenvolvidos com a intenção de predizer a chance de acometimento axilar além do linfonodo sentinela. Estudo retrospectivo que envolveu 49 pacientes com câncer de mama inicial e axila clinicamente negativa, as quais foram submetidas à biópsia de linfonodo sentinela com resultado positivo, sendo então submetidas à dissecação axilar, no período de 01 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2011. A análise das variáveis estudadas ocorreu de maneira descritiva, as probabilidades de predizerem o acometimento dos linfonodos axilares adicionais foram calculadas pelos nomogramas do MSKCC, Stanford e Tenon, que tiveram acurácia calculada por meio de área sob a curva *receiver operating characteristic*. Das 49 pacientes com linfonodo sentinela positivo, 18 (36,73%) apresentaram metástases adicionais na linfadenectomia axilar. Nenhuma das características analisadas foi capaz de identificar quais pacientes apresentaram comprometimento linfonodal além do sentinela. Os nomogramas MSKCC, Stanford e Tenon apresentaram, respectivamente, 64,6, 62,7 e 46,0% de acurácia. Concluiu-se que a linfadenectomia axilar foi desnecessária em 63% dos casos, nenhuma variável isoladamente foi capaz de predizer o cometimento axilar além do linfonodo sentinela e os nomogramas Stanford e MSKCC foram capazes de reconhecer, em torno de 63% das vezes, pacientes com ou sem doença em linfonodos adicionais.

## Keywords

Sentinel lymph node biopsy  
Breast cancer  
Nomograms

## ABSTRACT

*The aims of this study were: to determine the rate of additional axillary lymph nodes metastasis in patients with early breast cancer, who underwent sentinel node biopsy with positive result; to identify factors that might predict such impairment and, mainly, to determine the applicability of the main nomograms developed with the intention of predicting the chance of axillary involvement beyond the sentinel node. A retrospective study involving 49 patients with early breast cancer, clinically negative axilla who underwent sentinel lymph node biopsy with positive result, they were then submitted to axillary dissection in the period from January 01<sup>st</sup>, 2009 to December 31<sup>st</sup>, 2011. The analysis of the studied variables is given in a descriptive way. The likelihood prediction of the involvement of sentinel lymph nodes was calculated using nomograms MSKCC, Stanford and Tenon, which had their ac-*

Trabalho realizado no Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>1</sup> Médica Residente do Serviço de Mastologia do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup> Médicos Titulares do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>3</sup> Chefe do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Danila Pinheiro Hubie – Rua Sanito Rocha, 225 – apto. 708 – CEP 80050-380 – E-mails: danilahubie@yahoo.com.br/danilahubie@gmail.com.

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em: 16/05/2012 Aceito em: 15/06/2012

*curacy calculated using area under the receiver operating characteristic curve. Of the 49 patients with positive sentinel lymph node, 18 (36.73%) had additional metastases in the axillary dissection. None of the analyzed characteristics alone was able to identify which patients had lymph node involvement beyond the sentinel. The nomograms MSKCC, Stanford and Tenon were respectively 64.6, 62.7, and 46.0% of accuracy. We concluded that the axillary dissection was unnecessary in 63% of the cases, no variable was able to predict the axillary involvement beyond the sentinel, and MSKCC and Stanford nomograms were able to recognize around 63% of the times patients with or without additional disease in lymph nodes.*

## Introdução

A linfadenectomia axilar constitui parte importante do tratamento cirúrgico do câncer de mama, visto que a metástase linfonodal é um dos principais fatores prognósticos<sup>1</sup>. Entretanto, em até 70% das pacientes com carcinomas iniciais e axila clinicamente negativa, não se encontram linfonodos metastáticos nas dissecações axilares<sup>2</sup>.

Estimulados por esses dados e com o intuito de evitar a morbidade do esvaziamento axilar, em 1994, Giuliano et al. publicaram um estudo relativo à aplicabilidade e acurácia da biópsia do linfonodo sentinela (LNS)<sup>3</sup>.

Desde então, a biópsia do LNS é aceita como o tratamento padrão nas pacientes com câncer de mama e axila clinicamente negativa, baseando-se no princípio de drenagem linfática sequencial da mama. O LNS é hipoteticamente o primeiro a receber a drenagem linfática proveniente da mama, o que permite concluir que se o mesmo está livre de depósitos tumorais metastáticos, os demais linfonodos axilares também devem estar. Seguindo este raciocínio, dispensa-se a dissecação axilar nos casos em que o LNS é negativo e indica-se linfadenectomia axilar quando há contra-indicação à prática do LNS ou nos casos de biópsia positiva<sup>4</sup>.

Diretrizes atuais do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomendam a dissecação axilar completa para as pacientes que apresentam LNS com metástases maiores do que 2 mm. Apenas o NCCN aborda a possibilidade de evitar a dissecação axilar nas pacientes com tumores de bom prognóstico ou naquelas com sérias comorbidades e que irão receber a terapia adjuvante<sup>4-6</sup>.

No entanto, a literatura atual demonstra que mais de 60% das pacientes com LNS positivos não apresentam metástases axilares adicionais, o que sugere que tais pacientes são, em alguns casos de LNS positivos, sobretratadas com a prática da dissecação axilar<sup>7</sup>.

A remoção dos linfonodos axilares livres de comprometimento metastático não auxilia na avaliação prognóstica nem na indicação de terapia adjuvante, mas expõe as pacientes ao maior risco de linfedema e às complicações associadas, o que

têm levado a questionamentos sobre a real necessidade de linfadenectomia axilar nos casos de LNS positivos<sup>7</sup>.

Recentemente, o estudo Z0011, do Grupo Oncológico do Colégio Americano de Cirurgiões, foi publicado, sugerindo não haver benefício com a dissecação axilar completa em pacientes bem selecionadas e LNS positivo. De acordo com o estudo, a linfadenectomia axilar não altera a sobrevida global e a doença axilar residual poderia ser erradicada com o tratamento adjuvante (radioterapia e quimioterapia)<sup>8</sup>.

Outros estudos recentes sugerem evitar a dissecação axilar em pacientes selecionadas, já que, em 40 a 70% das pacientes, o LNS é o único linfonodo positivo<sup>4</sup>.

No entanto, a maioria dos centros de tratamento de câncer de mama continua defendendo a dissecação axilar nos casos de LNS positivos<sup>7</sup>.

Devido à relutância da maioria dos cirurgiões em deixar a doença axilar residual, faz-se necessário o aprimoramento de métodos para prever a probabilidade de envolvimento metastático nos linfonodos não sentinelas (LNNS)<sup>7</sup>.

A probabilidade de metástase adicional nos LNNS depende de vários fatores, tais como: tipo histológico, tamanho do tumor primário, tamanho da metástase, número de LNS positivos, razão entre os LNS positivos e os removidos, presença de invasão linfovascular ou extensão extracapsular. Entretanto, nenhuma dessas variáveis consegue identificar em quais pacientes a linfadenectomia axilar é, ou não, necessária<sup>4</sup>.

Há, até o momento da realização deste trabalho, quatro nomogramas (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center – MSKCC*, *Mayo, Cambridge* e *Stanford*), três escores (*Tenon*, *MD Anderson Cancer Center* e o de *Saidi*) e outros dois métodos, desenvolvidos por Kohrt et al., que tentam prever a probabilidade de comprometimento axilar além do LNS. Porém, antes de serem incorporados a prática clínica diária estes modelos matemáticos devem ser validados em diferentes populações<sup>9-11</sup>.

Os objetivos deste estudo foram: determinar a incidência de comprometimento axilar adicional nas pacientes com LNS positivo; identificar fatores que possam prever este comprometimento e avaliar a aplicabilidade de três nomogramas de fácil

execução, desenvolvidos com a intenção de prever a chance de acometimento axilar além do LNS nas pacientes atendidas em hospital de referência para tratamento do câncer de mama, no Estado do Paraná.

## Métodos

Estudo retrospectivo, que incluiu pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama, estádios clínicos I e II (T1, T2 ou T3 N0 M0) e que foram submetidas a tratamento cirúrgico com biópsia de LNS positiva, seguida de linfadenectomia axilar, de 01 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2011, no Hospital Erasto Gaertner, em Curitiba.

Foram considerados critérios de exclusão: não preenchimento dos critérios de inclusão, ausência do componente invasor no tumor primário, pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante, pacientes que não foram submetidas à dissecação axilar completa ou que apresentaram LNS positivos apenas na imunohistoquímica, visto que o exame não é realizado de rotina em tal Instituição.

Foram coletados dados referentes às características clínicas das pacientes e às anatomopatológicas do tumor primário, dos LNS e da dissecação axilar.

Os LNS foram identificados por meio do mapeamento linfático por azul patente ou linfocintilografia, nos casos marcados com radioisótopo e identificados no intraoperatório com sonda detectora de radiação *gamma*. Definiu-se como LNS positivo a presença de macrometástases (> 2 mm) na avaliação por hemoxilina e eosina (HE). As pacientes com LNS positivo foram distribuídas em dois grupos, de acordo com a presença ou não de metástase nos LNNS:

- Grupo 1, composto por pacientes com pelo menos um LNNS positivo após dissecação axilar;
- Grupo 2, pacientes com nenhum LNNS positivo após dissecação axilar.

A Tabela 1 descreve as características de cada grupo e os testes estatísticos aplicados.

As probabilidades de preverem o acometimento dos LNNS foram calculadas, utilizando-se três nomogramas de fácil aplicação.

O primeiro nomograma analisado foi desenvolvido no MSKCC e pode ser calculado por meio da versão disponível na Internet, no endereço <http://nomograms.mskcc.org/Breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx>. Este utiliza as seguintes variáveis: tamanho tumoral, tipo e grau histológico, número de LNS positivo e negativos, método de detecção da metástase linfonodal, positividade ou não do receptor de estrogênio, presença ou não de invasão linfovascular e multifocalidade. De acordo com tal modelo, as pacientes de baixo

risco são as que apresentam probabilidade de acometimento de LNNS menor que 10%<sup>9,10</sup>.

O segundo nomograma foi desenvolvido na Universidade de Stanford, está disponível em <https://www3-hrpdcc.stanford.edu/nsln-calculator>, e inclui tamanho tumoral, presença ou ausência de invasão linfovascular e tamanho da metástase linfonodal. De acordo com tal modelo, as pacientes são estratificadas em quatro grupos, de acordo com o risco de comprometimento axilar adicional: baixo (10% ou menos), moderado (30 a 45%), alto (cerca de 60%) e muito alto (90% ou mais)<sup>11</sup>.

O terceiro nomograma analisado é um escore desenvolvido por Barranger et al., no Hospital de Tenon, que varia de zero a sete, por meio da análise de três parâmetros, conforme ilustrado na Tabela 2. De acordo com o escore de Tenon, pacientes com escores menores ou iguais a 3,5 têm 97,3% de chance de terem LNNS negativos na dissecação axilar<sup>12</sup>.

Os resultados descritivos foram obtidos utilizando porcentagens para as diversas variáveis. Na avaliação da acurácia dos nomogramas, utilizou-se a curva ROC, que expressa a relação entre a sensibilidade e a especificidade dos testes. A acurácia é obtida por meio do cálculo direto sob a área da curva, também chamada de AUC. Quanto mais próxima a área estiver de um, mais preciso será o teste. Para um teste de diagnóstico, cuja probabilidade de acerto é aleatória, a área sob a curva será igual a 0,5. Portanto, nenhum teste diagnóstico deve ter área menor do que 0,5<sup>13</sup>.

Os testes foram realizados no ambiente estatístico R (*R Development Core Team*, 2011), um *software* livre com linguagem de programação própria. Para criar as curvas ROC, foram utilizados pacotes estatísticos *pROC* e *ROCR*. Os dados foram comparados com os da literatura mundial, os quais foram pesquisados pela base de dados Medline.

## Resultados

Foram realizadas 209 biópsias de LNS no período, 160 (76,55%) apresentaram-se negativas e 49 (23,45%), positivas. As pacientes com LNS positivo foram distribuídas em dois grupos, de acordo com a presença ou não de metástase nos LNNS (Figura 1).

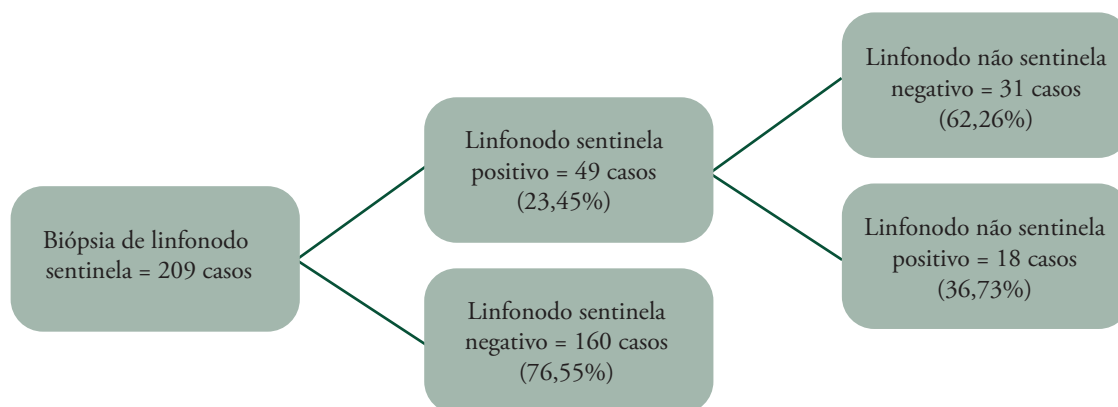
- Grupo 1, 18 (36,73%) pacientes com pelo menos um LNNS positivo após dissecação axilar;
- Grupo 2, 31 (62,26%) com nenhum LNNS positivo após dissecação axilar.

A média de idade das pacientes foi de 54,42 (de 31 a 77 anos), sendo que 34,7% (17/49) apresentavam-se com menos de 50 anos no momento do procedimento.

**Tabela 1.** Características dos grupos

Grupos	Grupo LNNS +		Grupo LNNS -		Valor p	Testes aplicados
Casos	18		31			
<b>Idade média</b>	55,22		53,96			
<50	6	33,33%	11	35,48%	0,8738	a
≥50	12	66,67%	20	64,52%		
<b>Tipo e grau histológico</b>						
CDI grau 1	8	44,44%	10	32,26%	0,4096	a
CDI grau 2	7	38,89%	15	48,39%		
CDI grau 3	2	11,11%	6	19,35%		
CLI	1	5,56%	0	0,00%		
<b>Tamanho tumoral médio</b>	1,99		1,46			
T1a	1	5,56%	1	3,23%	0,0163	a
T1b	4	22,22%	6	19,35%		
T1c	6	33,33%	22	70,97%		
T2	6	33,33%	2	6,45%		
T3	1	5,56%	0	0,00%		
<b>Invasão linfovascular</b>						
Sim	7	38,89%	5	16,13%	0,0941	b
Não	11	61,11%	26	83,87%		
<b>Multifocalidade</b>						
Sim	1	5,56%	0	0,00%	0,3673	b
Não	17	94,44%	31	100,00%		
<b>Receptor de estrogênio</b>						
Sim	14	77,78%	28	90,32%	0,3984	b
Não	4	22,22%	3	9,68%		
<b>Receptor de progesterona</b>						
Sim	11	61,11%	24	77,42%	0,3733	a
Não	7	38,89%	7	22,58%		
<b>Positividade HER-2</b>						
Sim	5	27,78%	2	6,45%	0,0577	a
Não	11	61,11%	19	61,29%		
Inconclusivo	2	11,11%	10	32,26%		
<b>Método de detecção</b>						
HE	13	72,22%	24	77,42%	0,7384	b
Congelação	5	27,78%	7	22,58%		
<b>Tamanho metástase</b>						
Macro	18	100,00%	31	100,00%	1,0000	b
Micro		0,00%	0	0,00%		
<b>Média LNS +</b>	1,27		1,03		-	
<b>Média LNS totais</b>	2,22		2		-	
<b>Razão LNS+/LNS totais</b>						
<0,5	4	22,22%	8	25,81%	0,4305	a
0,5-1,0	5	27,78%	4	12,90%		
1	9	50,00%	19	61,29%		
<b>Média LNNS dissecados</b>	15,11		12,16		-	
<b>Média LNNS +</b>	5,33				-	
1	8	44,44%			-	
2	2	11,11%				
3	0	0,00%				
≥ 4	8	44,44%				
<b>Extensão extranodal</b>						
Sim	2	11,11%	2	6,45%	0,6181	b
Não	16	88,89%	29	93,55%		

a: teste do qui-quadrado; b: teste de Fisher.



**Figura 1.** Distribuição amostral

**Tabela 2.** Escore de Tenon

Variáveis	Pontos
<b>Macrometástase no linfonodo sentinela</b>	
Sim	0
Não	2
<b>Tamanho tumoral (mm)</b>	
≤10	0
11-20	1,5
>20	3
<b>Relação entre linfonodo sentinela positivo e nos removidos</b>	
<0,5	0
0,5-1,0	1
1	2

O tamanho tumoral médio foi de 1,66 cm (0,3 a 5,3 cm) na avaliação histológica, com predomínio de tumores menores ou iguais a 2 cm em 81,63% (40/49). Aproximadamente 25% dos tumores apresentavam invasão linfovascular e 85,7% eram receptores de estrogênio positivos.

A média de LNS dissecados foi de 2,08 e dos LNS comprometidos foi de 1,12, sendo que aproximadamente 25% apresentaram-se positivos no exame de congelação. Na linfadectomia axilar foram dissecados, em média, 13,26 linfonodos. A análise das variáveis de cada grupo encontra-se na Tabela 1.

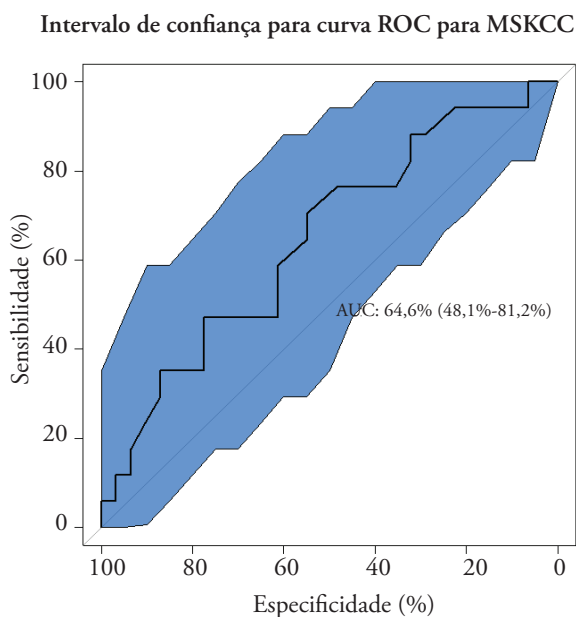
Ao aplicar o modelo de MSKCC, obteve-se uma área sob a curva (AUC) de 0,646, correspondendo à acurácia do teste de 64,6%, com IC 95% 0,481 0,812, conforme ilustrado na Figura 2.

A segunda curva, representada na Figura 3, refere-se ao nomograma Stanford. A área sob a curva para este nomograma foi de 0,627, correspondendo a uma acurácia de 62,7%, com IC 95% 0,440 0,815.

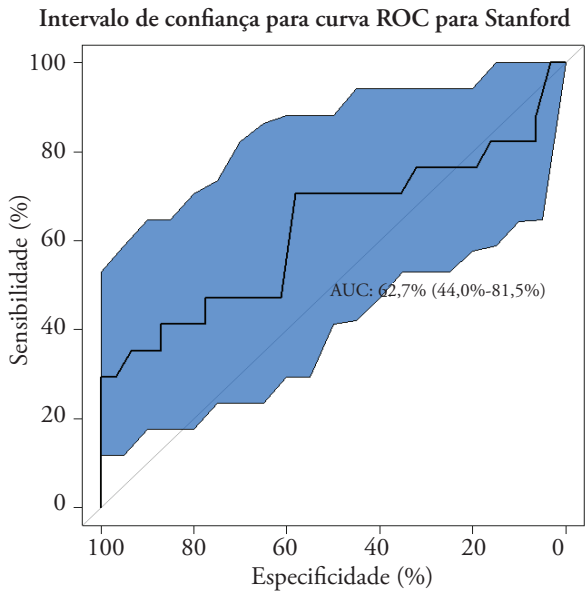
A terceira curva (Figura 4) refere-se ao escore Tenon. A área sob a curva foi de 0,460, correspondendo a uma acurácia de 46%, com IC 95% 0,284 0,636. Como indicado, caso o valor do AUC seja menor que 0,5, deve-se optar por descartar o teste. A Figura 5 refere-se à comparação gráfica entre os três nomogramas.

## Discussão

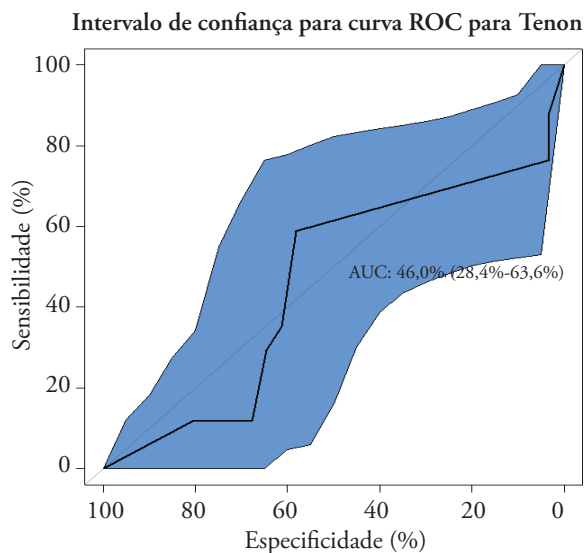
No presente trabalho, foram avaliados os fatores de risco para envolvimento dos LNNS em pacientes com LNS positivo. A percentagem de pacientes que apresentaram ausência de metástases nos linfonodos adicionais foi de 62,26% (31/49) e corresponde ao encontrado na literatura que varia de 40 a 70%<sup>1</sup>.



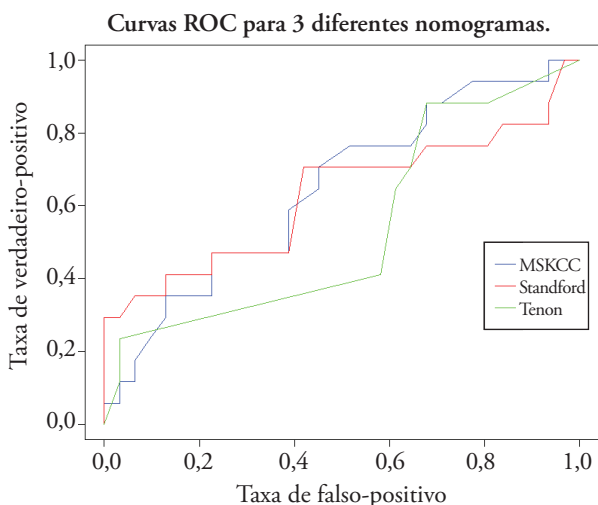
**Figura 2.** Curva ROC para nomograma do MSKCC



**Figura 3.** Curva ROC para nomograma de Stanford



**Figura 4.** Curva ROC para escore Tenon



**Figura 5.** Comparação entre as três curvas

Em uma ampla revisão de 1.228 pacientes com LNS positivos, Viale et al. encontraram que o risco de positividade de LNNS não foi menor do que 13% em nenhum grupo, mesmo nas pacientes com a mais favorável possível das combinações dos fatores de risco<sup>14</sup>.

As variáveis tumorais mais importantes na tentativa de prever o acometimento linfonodal são: tamanho do tumor e invasão de espaço linfovascular. Se forem consideradas as características do LNS, os fatores mais importantes para prever a positividade dos LNNS são o método de estudo do LNS, tamanho das metástases, número de LNS positivos, presença de invasão linfonodal extracapsular e número de LNS negativos removidos<sup>13</sup>. Porém, na presente amostra, nenhuma variável foi capaz de prever este acometimento.

Predizer a positividade ou negatividade dos linfonodos axilares, que não o sentinela, baseando-se em uma ou mais variáveis é problemático, com estimativas de risco que variam amplamente entre diferentes estudos<sup>13</sup>. Van Zee et al., com uma amostra de 1.075 pacientes do MSKCC com LNS positivo e que completaram a dissecação axilar, desenvolveram em 2003 um nomograma por meio de análise multivariada. As oito variáveis incluídas na avaliação foram: tamanho do tumor, tipo/grau tumoral, invasão de espaço linfovascular, multifocalidade, status do receptor de estrógeno (RE) no tumor, método de avaliação do LNS, número de LNS positivos e número de LNS negativos<sup>10</sup>.

O estudo do MSKCC realizou validação interna de seu nomograma em seu artigo original (AUC=0,77) e apresentou o maior número de estudos de validação entre os modelos disponíveis na literatura<sup>9,10,13</sup>. Nesses estudos, o nomograma MSKCC apresentou medidas de acurácia muito variáveis, de 53,8 a 86%<sup>15</sup>. Neste estudo, foi obtida acurácia de 64,6% na validação deste modelo.

Degnim et al. selecionaram subgrupos de suas pacientes, nas quais o nomograma do MSKCC predisse probabilidade  $\leq 5$  e 10% de comprometimento dos linfonodos adicionais e observaram falso-negativo de 17 e 11%, respectivamente<sup>16</sup>. Outros estudos avaliando o nomograma do MSKCC obtiveram os mais variados resultados, nem confirmando ou refutando unanimemente o nomograma. Na avaliação dos autores, a falta de uma metodologia padronizada para avaliação do LNS poderia, pelo menos em parte, ser responsável por estas variações de resultados quando da avaliação do nomograma<sup>9</sup>.

Nenhum dos modelos matemáticos disponíveis na literatura obteve acurácia superior a 90%, medida pela área sob a curva ROC (AUC>0,90), o que seria considerado um teste excelente<sup>17</sup>.

Entre os modelos avaliados, o nomograma de Stanford obteve acurácia máxima de 86% em seu estudo original, sendo considerado um bom teste, porém o estudo visou validar seu próprio modelo e foi realizado pelo próprio grupo que o desenvolveu<sup>11,17</sup>. Na presente avaliação, o nomograma Stanford



apresentou acurácia de 62,7%, muito além da obtida pela equipe que o desenvolveu.

O escore Tenon obteve acurácia máxima de 82% quando aplicado em população independente em um estudo multicêntrico, mas sua acurácia foi bem menor (AUC=0,68) em outro estudo, que utilizou população independente para sua validação<sup>9,17,18</sup>. Resultado menos favorável ainda foi obtido na população deste estudo, com acurácia em torno de 46%, inferior a um resultado aleatório, o que leva a refutar tal método como preditor de comprometimento linfonodal.

Os nomogramas foram desenhados para estimar a probabilidade de positividade nos linfonodos adicionais ao sentinela, em pacientes com LNS positivos. Não foram desenhados para determinar com exatidão se existe ou não doença metastática na cadeia linfática axilar<sup>13</sup>.

Observou-se, com o estudo, que a linfadenectomia axilar foi desnecessária em torno de 63% das pacientes e que nenhuma variável foi capaz de prever o acometimento axilar, além do LNS. Concluiu-se também que os nomogramas de Stanford e do MSKCC, ainda que falhos, foram superiores ao simples julgamento clínico, sendo capazes de reconhecer, em torno de 63% das vezes, pacientes com ou sem doença em linfonodos axilares adicionais ao sentinela. No entanto, entende-se que os nomogramas sozinhos não dizem qual conduta deverá ser realizada. A decisão quanto à realização ou não da dissecação axilar em pacientes com LNS positivos deve ocorrer em função de múltiplos fatores e não baseada isoladamente nos nomogramas de risco.

## Referências

- Unal B, Gur AS, Ahrendt G, Johnson R, Bonaventura M, Soran A. Can Nomograms predict Non-Sentinel Lymph Node Metastasis After Neoadjuvant Chemotherapy in Sentinel Lymph Node-Positive Breast Cancer Patients? *Clin Breast Cancer*. 2009;2:92-5.
- Dees EC, Schulman LN, Souba WW, Smith BL. Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? *Ann Surg*. 1997;226(3):279-87.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. *Ann Surg*. 1994;220(3):391-401.
- Bortolini M, Genta F, Biacchiardi CP, Zanon E, Camanni M, Delitto F. Axillary Dissection in Breast Cancer Patients with Metastatic Sentinel Node: To Do or Not to Do? Suggestions from Our Series. *ISRN Oncology*. 2011;2011:1-6.
- The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM) Breast Cancer (Version 1.2012). National Comprehensive Cancer Network [cited 2012 Feb 02]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson III ALB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30):7703-20.
- Tan EY, Ho B, Chen JJC, Ho PW, Teo C, Chan PMY, et al. Predictors of Nonsentinel Nodal Involvement to Aid Intraoperative Decision Making in Breast Cancer Patients with Positive Sentinel Nodes. *ISRN Oncology*. 2011;Article ID 539503:1-7.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-75.
- Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemain F, et al. Comparison of Models to Predict Nonsentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients With Metastatic Sentinel Lymph Nodes: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2800-8.
- Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JLB, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A Nomogram for Predicting the Likelihood of Additional Nodal Metastases in Breast Cancer Patients With a Positive Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(10):1140-51.
- Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2008;8:66.
- Barrenger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph nodes status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;91(2):113-9.
- Cody III HS, Van Zee KJ. Predicting Nonsentinel Node Metastases in Sentinel Node-Positive Breast Cancer: What Have We Learned, Can We Do Better, and Do We Need To? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(11):2998-3002.
- Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2005;241(2):319-25.
- Van L Parra RFD, Ernst MF, Bevilacqua JLB, Mol SJJ, Van Zee KJ, Broekman JM, et al. Validation of a Nomogram to Predict the Risk of Nonsentinel Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients with a Positive Sentinel Node Biopsy: Validation of the MSKCC Breast Nomogram. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1128-35.
- Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, Zakaria S, Hoskin T, Roberts MV, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg*. 2005;190(4):543-50.
- Bartels HS. Fatores de risco para metástases em linfonodos não sentinelas em pacientes com câncer de mama e linfonodo sentinela positivo [dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2010. 109p.
- Dauphine CE, Haukoos JS, Vargas MP, Isaad NM, Vargas HI. Evaluation of the three scoring systems predicting non sentinel node metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(3):1014-9.

# Análise da amplitude de movimento dos ombros antes e após a intervenção Hatha-Yoga em mulheres mastectomizadas

*Survey over shoulders' movement amplitude in mastectomyzed women before and after Hatha-Yoga intervention*

Marina Lima Daleprane Bernardi<sup>1</sup>, Maria Helena Costa Amorim<sup>2</sup>, Eliana Zandonade<sup>2</sup>, Danilo Forghieri Santaella<sup>2</sup>, Juliana de Assis Barbosa<sup>1</sup>

## Descritores

Neoplasias da mama  
Cuidados pós-operatórios  
Yoga  
Reabilitação

## Keywords

Breast neoplasms  
Postoperative care  
Yoga  
Rehabilitation

## RESUMO

**Introdução:** Diversos benefícios decorrentes da intervenção *Hatha-Yoga* às mulheres mastectomizadas têm sido estudados, mas não há exploração dos ganhos obtidos na recuperação da amplitude de movimento dos ombros (ADM) dessas mulheres. **Objetivos:** Observar a ADM dos ombros homolaterais (OHL) e contralaterais (OCL) à cirurgia das mulheres mastectomizadas, antes e após a intervenção *Hatha-Yoga*. **Método:** Trata-se de um ensaio piloto randomizado e controlado, em 45 mulheres mastectomizadas, atendidas no Hospital Santa Rita de Cássia (HSRC), em Vitória (ES), Brasil, entre março e novembro de 2010. Todas as voluntárias foram submetidas à avaliação inicial da ADM de flexão, extensão, abdução e adução horizontal nos OHL e OCL à cirurgia. O grupo experimental participou de 6 intervenções e foi reavaliado após esse período, enquanto o grupo controle foi reavaliado em período proporcional. **Resultados:** Houve melhora significativa na ADM dos OHL nos 2 grupos na flexão e abdução, enquanto a adução e abdução não tiveram comprometimentos tão expressivos. **Conclusão:** Os resultados não demonstraram a relevância da intervenção *Hatha-Yoga* na melhora da ADM das mulheres mastectomizadas. Sugerimos estudos com maior amostra e com maior período de tempo a fim de avaliar melhor os efeitos musculoesqueléticos dessa intervenção nessa população.

## ABSTRACT

**Introduction:** Several benefits of *Hatha-Yoga* in mastectomized women have been assessed, although without inquiring about the gains obtained after the recovery of their shoulders' movement amplitude (SMA). **Objectives:** To observe SMA in homolateral (HLS) and contralateral shoulders (CLS) after surgery, both before and after *Hatha-Yoga* intervention. **Method:** Controlled, randomized pilot-survey in 45 mastectomyzed women, assisted in the Hospital Santa Rita de Cássia (HSRC), in the state of Vitória (ES), Brazil, from March to November, 2010. All subjects underwent initial evaluation of SMA for flexion, extension, abduction and horizontal adduction in HLS and CLS to the surgery's spot. The experimental group underwent 6 interventions and was reevaluated thereafter, whereas control group was reevaluated after a corresponding period. **Results:** In both groups, HLS for flexion and abduction improved significantly, whilst neither abduction nor horizontal adduction were severely impaired. **Conclusion:** The results did not demonstrate the relevance of *Hatha-Yoga* intervention over the recovery of the mastectomized women. Surveys over a wider sample, during a longer period, are suggested in order to better evaluate the muscular effects of such intervention in that population.

<sup>1</sup>Mestre pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) – Vitória (ES), Brasil.

<sup>2</sup>Doutora pela UFES – Vitória (ES), Brasil.

<sup>3</sup>Doutor pela Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Pós-graduanda pela UFES – Vitória (ES), Brasil.

Endereço para correspondência: Marina Lima Daleprane Bernardi – Rua Herwan Modenese Wanderley, 55, apto. 204 – Jardim Camburi – CEP: 29090-640 – E-mail: mamadaleprane@hotmail.com

Recebido em: 21/11/2011 Aceito em: 31/01/2012

## Introdução

As atuais formas terapêuticas disponíveis para o tratamento do câncer de mama consistem em tratamento locorregional, através da cirurgia e radioterapia, e tratamento sistêmico, através da hormonioterapia e quimioterapia. Essas modalidades são utilizadas criteriosamente com a devida necessidade<sup>1</sup>. As mulheres que são submetidas ao tratamento de câncer de mama passam por grande sofrimento, visto que os procedimentos em questão são agressivos, invasivos e até mesmo mutilantes<sup>2</sup>.

Vários estudos têm abordado métodos de avaliação e tratamento nas complicações mais comuns decorrentes da conduta de tratamento do câncer de mama, tais como: limitação da amplitude do ombro homolateral (OHL) à cirurgia, dor, linfedema, aderências cicatriciais e alterações de sensibilidade<sup>3-8</sup>. As complicações cirúrgicas dependem do estadiamento e da necessidade de condutas, tanto conservadoras quanto nas radicais. Os tratamentos adjuvantes, sejam eles radioterapia, quimioterapia ou hormonioterapia, sobrepõem-se às sequelas cirúrgicas, aumentando os riscos de complicações nas mulheres submetidas à cirurgia de mama<sup>5</sup>.

A amplitude de movimento do ombro homolateral (ADMOHL) à cirurgia é frequentemente afetada, e tal comprometimento leva a alterações teciduais adversas em suas estruturas, comprometendo-as. Desse modo, ligamentos, tendões e músculos atrofiam-se, perdendo força e flexibilidade, sofrendo degradação de suas propriedades mecânicas. Além disso, a falta de movimento ou de contração muscular nessa articulação altera o funcionamento normal em suas estruturas de formação podendo ocasionar edema nos tecidos<sup>9</sup>.

Com o objetivo de reduzir a incidência dessa provável complicação, estudos vêm destacando a importância da realização de exercícios, bem como da fisioterapia para a reabilitação desse ombro<sup>5,8,10-12</sup>. A reabilitação deve ser precoce e contínua por longo tempo, a fim de impedir comprometidos tardios e irreversíveis<sup>13</sup>. Batiston e Santiago<sup>14</sup> elucidam esse fato ao estudarem 160 pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico de câncer de mama encaminhadas ao setor de fisioterapia. Os autores constataram associação positiva entre complicações físico-funcionais e as mulheres que procuraram a reabilitação tardiamente, comparadas com aquelas que iniciaram reabilitação precoce. Das mulheres que iniciaram o tratamento tardio, 61,9% tinham limitações na amplitude de movimento, 32,5% dor, 29,4% linfedema, 3,1% aderência cicatricial e 2,5% alterações sensitivas, sendo que apenas 19,4% não apresentavam complicações.

Nessa perspectiva, um estudo realizado por Marx<sup>6</sup> comprovou a eficácia da fisioterapia precoce, a partir do primeiro dia pós-operatório, na redução de morbidades no membro superior homolateral à cirurgia em pacientes operadas por neoplasia mamária. Petito et al.<sup>10</sup>, por sua vez, desenvolveram

um programa de exercícios e comprovaram sua eficiência na recuperação dos movimentos do OHL à cirurgia com um tempo de reabilitação mínimo de 75 dias para quadrantectomia e 105 dias para mastectomia. Barbosa et al.<sup>15</sup> confirmaram que um Programa de Reabilitação para Mulheres Mastectomizadas (Premma), em um ano após a sua implantação, foi de extrema importância para a recuperação física, emocional e social das mulheres mastectomizadas, sendo as sessões de exercícios facilmente internalizadas por essas mulheres e o número de punções significativamente diminuído.

Quanto ao tipo de exercício ou técnica ideal para a restauração da ADM do OHL à cirurgia, ainda não há um parâmetro definido. Para isso, o profissional fisioterapeuta conta com inúmeras possibilidades, assim como existem programas de reabilitação destinados a esse propósito. Rezende et al.<sup>7</sup> confirmam essa falta de consenso quanto ao tipo de exercícios a ser utilizado para reduzir complicações pós-operatórias ao comparar dois grupos de mulheres mastectomizadas e quadrantectomizadas submetidas a procedimentos distintos em sua reabilitação. Enquanto 30 mulheres realizaram exercícios com protocolo, outras 30 mulheres realizaram exercícios livres sem sequência e número pré-estabelecidos. Os autores concluíram que a incidência de seroma, deiscência cicatricial e edema do membro homolateral à cirurgia foram semelhantes em ambos os grupos, não sendo influenciadas pelo tipo de exercício. Amaral et al.<sup>16</sup> observaram resultados similares na recuperação da amplitude de movimento em mulheres quadrantectomizadas e mastectomizadas que durante dois meses realizaram exercícios supervisionados pelo fisioterapeuta e que realizaram exercícios domiciliares no mesmo período.

Como alternativa na restauração da amplitude de movimento, o *Hatha-Yoga* enquadra-se nesse propósito, uma vez que busca desenvolver o potencial do corpo, estabelecendo sua integração com a mente, atenuando, além dos problemas físicos, as demandas emocionais das pacientes submetidas à cirurgia oncológica de mama<sup>17</sup>. De uma forma geral, o *Hatha-Yoga* constitui-se pela prática de posturas corporais, controle da respiração, inibição sensorial, concentração e meditação, além de diversas técnicas de limpeza orgânica<sup>18</sup>.

Desse modo, o trabalho muscular realizado por meio dessa prática não pode ser efetuado maquinalmente. Por isso, faz-se necessário um momento de interiorização e percepção do que está sendo realizado, assim como a lentidão de movimentos e a imobilidade do corpo durante as posturas, a fim de se obter plena flexibilidade do corpo. A consciência respiratória, ou seja, o controle voluntário da entrada e da saída do ar durante a permanência em cada postura proposta aperfeiçoa esse processo de conexão corpo e mente, uma vez que exige a participação da mente desse trabalho desempenhado no aparelho respiratório. A paciência e a persistência do praticante se fazem indispensáveis para obter um bom resultado<sup>19</sup>.

Cabe lembrar que o *Hatha-Yoga* é um sistema holístico e suas aplicações terapêuticas devem apontar o equilíbrio geral do ser. Portanto, utilizar-se de suas técnicas de forma isolada para fins específicos seria descontextualizá-las<sup>20</sup>. Desse modo, este estudo obedece a um protocolo prático composto por todos os elementos fundamentais que constituem uma prática de *Hatha-Yoga*.

## Objetivo

Avaliar ADM dos OHL e contralaterais (OCL) à cirurgia oncológica de mama das mulheres em tratamento, antes e após a intervenção *Hatha-Yoga*.

## Método

Esse estudo é um ensaio clínico piloto randomizado e controlado. A constituição da amostra se fez pela demanda de mulheres mastectomizadas encaminhadas ao Premma, que funciona no ambulatório Ylza Bianco, localizado no Hospital Santa Rita de Cássia (HSRC), na cidade de Vitória, no estado do Espírito Santo. O Premma funciona em parceria com a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e com a Associação Feminina de Combate ao Câncer. O programa oferece às mulheres cuidados integrais à saúde. Suas ações são realizadas em grupo, destinadas à reabilitação física e psicológica das mulheres assistidas, além de orientações necessárias ao seu autocuidado para evitar as possíveis complicações.

A amostra foi constituída por 45 mulheres submetidas à mastectomia parcial ou total, sendo 19 no grupo controle e 26 no grupo experimental. Os grupos controle e experimental foram constituídos aleatoriamente, por meio de sorteio no primeiro contato com as voluntárias, à medida que estas concordaram em participar do estudo e manifestaram a aquiescência, com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documento preenchido em três vias, uma para o prontuário, uma para a cliente e outra para a pesquisadora.

Desse modo, participaram do estudo mulheres mastectomizadas acima de 21 anos, em diferentes etapas de tratamento pós-operatório e sem qualquer contato prévio com o Premma e com a intervenção *Hatha-Yoga*. Essas mulheres apresentaram ausência de metástase à distância e de recidiva da doença, ausência de qualquer tipo de psicose aparente, deficiência mental, quadro de demência, ou ainda ausência de *deficit* de audição e/ou linguagem, que possam comprometer a entrevista ou a intervenção.

Para a caracterização da amostra, foram coletadas as variáveis: idade, situação conjugal, grau de instrução, profissão, estadiamento da doença e etapa do tratamento. Essas variáveis

foram coletadas por meio de um formulário, com exceção da variável estadiamento que foi coletada por meio do prontuário da mulher e inserida ao formulário.

Como medida de monitoramento dos ganhos funcionais, as voluntárias dos grupos intervenção e controle foram submetidas à avaliação da amplitude de movimento na articulação glenoumeral<sup>21</sup>. Foram avaliados os dois ombros a fim de estabelecer uma comparação. O instrumento destinado à avaliação foi o goniômetro universal da marca Carci, aparelho de fácil manuseio formado por ângulo completo (0 a 360 graus) com dois braços plásticos — um móvel e outro fixo — fixos que acompanham o arco de movimento.

A ADM da articulação glenoumeral foi aferida com as voluntárias na posição sentada de forma alinhada em uma cadeira com encosto, joelhos flexionados a 90 graus com os pés tocando o solo, a fim de evitar substituição ou compensação por outros movimentos. Foram avaliados os movimentos de flexão, extensão, abdução e adução horizontal por três vezes consecutivas e tiradas as respectivas médias para cada movimento.

O movimento de flexão (0 a 180 graus) foi realizado pela elevação do braço para frente e o de extensão (0 a 45 graus) pela elevação para trás. Ambas as medidas foram aferidas com a palma da mão voltada medialmente, paralela ao plano sagital. O braço fixo do goniômetro fixou-se ao longo da linha axilar, apontando para o trocânter maior do fêmur, enquanto o braço móvel acompanhou o movimento voltado para a direção do epicôndilo lateral. O movimento de abdução (0 a 180 graus) foi realizado com a elevação do braço lateralmente em relação ao tronco, com a palma da mão direcionada para frente. Nesse movimento, o braço fixo fixou-se sobre a linha axilar posterior do tronco e o braço móvel voltou-se para a região dorsal da mão. Finalmente, o movimento de adução horizontal (0 a 40 graus) foi realizado a partir da flexão de 90 graus do ombro, com a palma da mão voltada para baixo. O braço fixo fixou-se paralelo à linha mediana anterior e o móvel sobre a superfície lateral do úmero.

Após o encerramento de cada sessão de intervenção *Hatha-Yoga* foi reservado para as participantes da intervenção um momento para esclarecimento de dúvidas e depoimentos, bem como para a instrutora reforçar a necessidade da prática domiciliar regular por meio de um guia de orientação domiciliar.

Como medida para evitar viés nesse estudo, foi utilizado o Diário de Campo. O instrumento foi distribuído a todas as mulheres de ambos os grupos no dia da entrevista. Foram fornecidas as devidas informações pela pesquisadora para que as voluntárias escrevessem, ou solicitassem alguém que fizesse por elas, a respeito de suas atividades da vida diária. Tais atividades referiram-se as tarefas envolvidas na funcionalidade dos membros superiores desenvolvidas diariamente durante o período do estudo.

Após a aleatorização entre os grupos, as mulheres do grupo experimental foram convidadas a participarem da intervenção *Hatha-Yoga*. A intervenção foi aplicada em local calmo, sob o assialho, com a utilização de colchonetes e travesseiros como material de apoio. Ela foi composta por seis práticas de *Hatha-Yoga*, aplicadas individualmente, com duração de 45 minutos, cujo roteiro foi baseado em um protocolo cujos procedimentos da prática estão descritos na Tabela 1. Os procedimentos foram conduzidos de forma lenta, buscando não causar qualquer sensação de dor ou desconforto. Quando necessário, foram realizadas adaptações sugeridas pela instrutora. Após a realização de cada exercício ou postura, foi solicitado pela instrutora um momento de pausa para que as participantes percebessem os efeitos da prática realizada e comparassem os dois lados do corpo em posturas bilaterais. Em todas as sessões as participantes foram informadas a respeito da necessidade de perceber e explorar o corpo, como também de reconhecer e respeitar seus limites.

Além disso, as mulheres voluntárias receberam um guia para a prática de *Hatha-Yoga* com a sequência desempenhada durante as intervenções, e foram incentivadas a praticarem em seu próprio domicílio.

**Tabela 1.** Sequência da prática realizada com as mulheres do grupo experimental

**Na postura deitada:**

Momento de interiorização  
 Conscientização diafragmática  
 Postura de acomodação de gases (Apanasana)  
 Postura de torção de tronco deitada (Jathara Parivrtti)  
 Postura da mesa de dois pés (Dwi Pada Pitham)

**Na postura sentada:**

Postura fácil (Sukasana)  
 Movimentos com o pescoço (Brahmamudrá)  
 Postura de torção de tronco  
 Postura do bastão (Dandasana)  
 Postura da pinça (Paschimottanāsana)  
 Postura de quatro apoios com movimentos de flexão e extensão da coluna (Cakravakāsana)  
 Postura do cachorro (Adho Mukha Svanasana)

**Na postura de pé:**

Postura da montanha (Tadasana)  
 Postura do triângulo (Trikonasana)  
 Postura da palmeira (Thalāsana)  
 Postura de flexão de tronco (Uttanasana)

**Na postura sentada:**

Exercício de controle respiratório para prolongamento do tempo expiratório  
 Postura de relaxamento (Savasana)  
 Exercício de preparação para meditação

Em todas as pacientes do estudo foi feita a avaliação inicial no momento da entrevista. O grupo experimental foi reavaliado após a última intervenção *Hatha-Yoga*, e o grupo controle em período correspondente, cerca de 15 dias.

Para análise estatística dos dados foi utilizado o *Social Package Statistical Science* (SPSS) – versão 17.0 e fixado um nível de significância de 5%, correspondendo a  $p=0,05$  (limite de confiança de 95%). Para a comparação das variáveis entre os grupos controle e experimental quando os pressupostos dos testes paramétricos foram aceitos (como a normalidade dos dados) foi utilizado o teste *t* para médias, quando esses pressupostos foram rejeitados, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para a comparação entre os momentos (inicial e final) dentro de cada grupo foi utilizado o teste *t*-pareado (quando os pressupostos da normalidade nos dados foram aceitos) ou o teste não paramétrico de Wilcoxon (no caso de esses pressupostos serem rejeitados). Para comparar o lado homolateral com o lado contralateral a cirurgia nos dois grupos foi o teste de Mann-Whitney baseado em postos, e não nos valores reais das observações.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), sobre o nº 024/10.

## Resultados

As características das variáveis qualitativas das voluntárias dos grupos experimental e controle estão expostas na Tabela 2 em seus valores absolutos e percentuais, demonstrando que há homogeneidade entre os grupos, pois o valor  $p > 0,05$ .

A Tabela 2 confirma homogeneidade nos valores iniciais da ADM dos OHL e OCL à cirurgia das mulheres dos grupos controle e experimental nos movimentos de flexão, abdução e adução, cujo valor  $p$  foi de  $>0,05$  em todas as situações iniciais. O movimento de extensão homolateral, como os demais movimentos, também foi homogêneo entre os grupos, mas no lado contralateral não houve muita diferença nos valores coletados, o que comprometeu a análise estatística ainda no momento inicial.

Os resultados da comparação entre as medidas iniciais e finais também estão descritos na Tabela 3 e serão descritos pelas Figuras 1 e 2.

Observa-se na Tabela 3 e na Figura 1 que o movimento de flexão obteve ganho estatisticamente significativo no OHL à cirurgia para os grupos controle ( $p=0,001$ ) e experimental ( $p=0,000$ ). No OCL à cirurgia não houve variações significativas de ADM no grupo experimental ( $p=0,142$ ), enquanto no grupo controle houve diminuição significativa de ADM para flexão ( $p=0,033$ ).

No movimento de abdução, a partir da Tabela 3 e da Figura 2, constata-se ganho significativo de ADM no OHL

**Tabela 2.** Valores absolutos e percentuais da distribuição da amostra de mulheres mastectomizadas nos grupos controle e experimental das variáveis controladas\*

Variável	Categoria	Grupo				Valor p
		Controle		Experimental		
		n	%	n	%	
Faixa Etária	33 a 59 anos	16	84,2	19	73,1	0,375
	60 anos ou mais	3	15,8	7	26,9	
Estado Civil	Solteira	3	15,8	4	15,4	0,623
	Casada/vive como casada	13	68,4	17	65,4	
	Divorciada/Separada	1	5,3	4	15,4	
Religião	Viúva	2	10,5	1	3,8	0,379
	Católica	7	36,8	11	42,3	
	Protestante	10	52,6	9	34,6	
	Espírita	-	-	1	3,8	
	Duas ou mais	-	-	3	11,5	
	Sem religião, mas espiritualizado	-	-	1	3,8	
Grau de Instrução	Outras	2	10,5	1	3,8	0,844
	Analfabeto	1	5,3	2	7,7	
	1º grau incompleto	4	21,1	9	34,6	
	1º grau completo	4	21,1	3	11,5	
	2º grau incompleto	1	5,3	2	7,7	
	2º grau completo	6	31,6	6	23,1	
	3º grau incompleto	0	,0	1	3,8	
Profissão	3º grau completo	3	15,8	3	11,5	0,524
	Aposentada	-	-	2	7,7	
	Autônoma	6	31,6	9	34,6	
	Dona de casa	7	36,8	6	23,1	
Estadiamento	Vínculo empregatício	6	31,6	9	34,6	0,323
	0	0	0,0	1	3,8	
	1	3	15,8	7	26,9	
	2	7	36,8	11	40,3	
	3	7	36,8	4	15,4	
Etapa do tratamento	Sem informação	2	10,5	2	7,7	0,295
	Cirurgia	7	36,8	7	26,9	
	Cirurgia e quimioterapia	7	36,8	6	23,1	
	Cirurgia e radioterapia	0	0,0	5	19,2	
	Cirurgia, quimioterapia e radioterapia	4	21,1	7	26,9	
	Cirurgia, quimioterapia e hormonioterapia	0	0,0	0	0,0	
Total	Cirurgia, radio, quimioterapia e hormonioterapia	1	5,3	1	3,8	-
	Total	19	100,0	26	100,0	

\*HSRC/Afecc. Vitória(ES), março a novembro/2010

nos grupos controle ( $p=0,003$ ) e experimental ( $p=0,000$ ), enquanto no OCL os dois grupos mantém sua ADM sem alterações estatísticas significativas, sendo  $p>0,05$  (teste t-pareado).

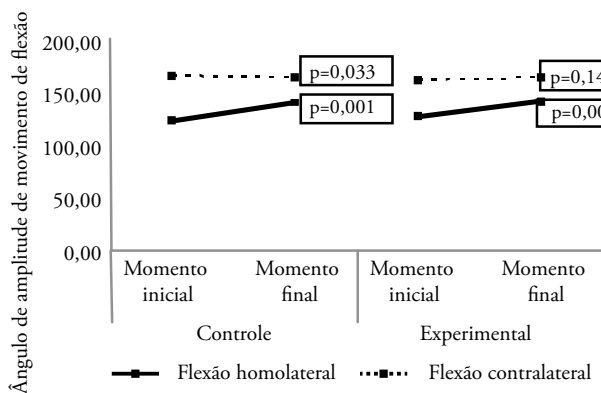
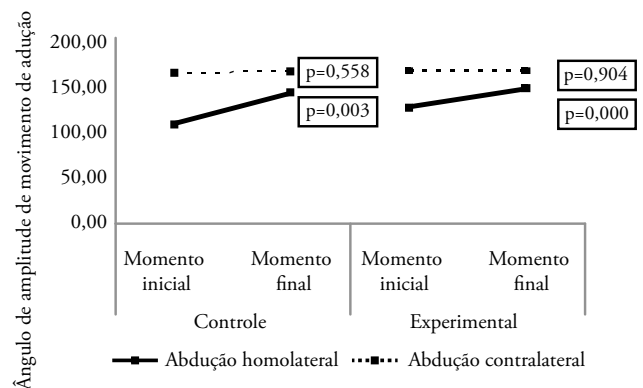
O movimento de extensão não apresentou alterações significativas em sua ADM ( $p>0,05$ ), obtendo expressão estatística de melhora da ADM apenas no OHL do grupo experimental

( $p=0,042$ ). No movimento de adução horizontal do OHL teve relevância estatística grupos experimental ( $p=0,000$ ) e controle ( $0,015$ ). Porém, na adução do OCL, assim como na extensão desse ombro, os testes ficaram extremamente comprometidos, pois houve pouca variação das medidas com comprometimento do valor p (Tabela 3).

**Tabela 3.** Valores das estatísticas descritivas e resultados do teste de comparação das medidas de amplitude de movimento dos ombros homolateral e contralateral à cirurgia nas mulheres mastectomizadas nos momentos inicial e final\*

Variáveis	Grupo	Momento inicial			Momento final			Valor p** entre momentos
		Mediana	Média	Desvio-padrão	Mediana	Média	Desvio-padrão	
Flexão homolateral	Controle	121,33	114,58	31,01	138,66	124,01	29,34	0,001*
	Experimental	126,17	126,75	29,82	139,83	140,14	24,80	0,000*
	Valor p entre grupos		0,190			0,085		-
Flexão contralateral	Controle	164,00	163,24	5,46	162,00	161,72	7,20	0,033*
	Experimental	160,50	159,63	10,71	162,67	160,70	12,35	0,142
	Valor p entre grupos		0,194			0,927		-
Extensão homolateral	Controle	45,00	43,00	4,27	45,00	43,54	3,84	0,080
	Experimental	45,00	43,09	4,22	45,00	44,78	0,87	0,042*
	Valor p entre grupos		0,681			0,333		-
Extensão contralateral	Controle	45,00	44,65	1,53	45,00	45,00	0,00	-
	Experimental	45,00	44,94	0,33	45,00	45,00	0,00	-
	Valor p entre grupos		-			-		-
Abdução homolateral	Controle	106,66	111,26	35,56	140,33	123,23	35,38	0,003*
	Experimental	124,33	125,05	36,53	145,00	138,64	32,22	0,000*
	Valor p entre grupos		0,213			0,103		-
Abdução contralateral	Controle	162,00	162,28	7,63	162,33	162,05	8,62	0,558
	Experimental	164,17	161,47	11,57	163,33	162,07	11,10	0,904
	Valor p entre grupos		0,696			0,629		-
Adução horizontal homolateral	Controle	32,33	32,31	8,82	40,00	35,89	7,26	0,015*
	Experimental	32,83	32,27	8,61	40,00	37,02	5,45	0,000*
	Valor p entre grupos		0,962			0,979		-
Adução horizontal contralateral	Controle	40,00	39,77	1,00	40,00	39,84	0,69	-
	Experimental	40,00	39,23	2,20	40,00	39,90	1,56	-
	Valor p entre grupos		-			-		-

\*HSRC/Afecc. Vitória (ES), março a novembro/2010; \*\*p&lt;0,05

**Figura 1.** Representação dos valores medianos do movimento de flexão nos ombros homolateral e contralateral à cirurgia nas mulheres mastectomizadas do grupo controle e experimental**Figura 2.** Representação dos valores medianos do movimento de abdução nos ombros homolateral e contralateral à cirurgia nas mulheres mastectomizadas do grupo controle e experimental

**Tabela 4.** Valores das estatísticas descritivas medidas comparativas entre os membros homolaterais e contralaterais à cirurgia nos momentos inicial e final das mulheres mastectomizadas

Grupo	Variáveis	Momento inicial		Momento final	
		Postos Médios	Valor p	Postos Médios	Valor p
Controle	Flexão homolateral	10,11	0,000	10,50	0,000
	Flexão contralateral	28,89		28,50	
Experimental	Flexão homolateral	17,31	0,000	19,50	0,001
	Flexão contralateral	35,69		33,50	
Controle	Abdução homolateral	10,71	0,000	11,66	0,000
	Abdução contralateral	28,29		27,34	
Experimental	Abdução homolateral	18,71	0,000	20,48	0,004
	Abdução contralateral	34,29		32,52	

## Discussão

Verificou-se que as mulheres do estudo apresentaram maior comprometimento nos movimentos de flexão e abdução no OHL à cirurgia. Esses movimentos também tiveram maior expressão em sua recuperação, apesar de não apresentarem total recuperação ao final do período de intervenção, uma vez que ainda havia diferença estatística ( $p < 0,05$ ) quando comparado com a flexão e abdução finais no OCL (Tabela 4). Os movimentos extensão e adução, por sua vez, não apresentaram comprometimentos significativos no OHL, apresentando ganhos relevantes de ADM apenas nesse ombro nos grupos experimental e controle. Petito<sup>10</sup>, ao acompanhar mulheres com câncer de mama até o 105º dia do pós-operatório, verificou que os movimentos de flexão e abdução do OHL à cirurgia apresentaram mais comprometimentos, e, portanto, maior tempo para a recuperação. O movimento de extensão apresentou níveis menos significativos de comprometimento e, conseqüentemente, uma recuperação mais rápida. Sugden et al.<sup>22</sup> observaram que a incidência de comprometimentos na ADM do OHL foi alta, sendo que os pacientes que apresentaram limitações articulares antes da radioterapia tiveram mais comprometimentos 18 meses após o tratamento. Neste estudo também foi relevante o comprometimento da flexão e abdução homolaterais. Baraúna<sup>12</sup> constatou que o movimento mais prejudicado nas mulheres após seis meses de mastectomia foi o de flexão do OHL à cirurgia quando comparado aos movimentos de abdução e extensão. Amaral<sup>16</sup> e Silva<sup>23</sup> adotaram apenas a avaliação dos movimentos de flexão e abdução para acompanhar o comprometimento do ombro nessa população.

Na literatura não foram encontrados estudos que avaliem a ADM do OCL à cirurgia após a mastectomia. No presente estudo não foram encontrados comprometimentos compensatórios relevantes nesse ombro, seja pela amostra insuficiente, seja pelo curto período de estudo. A diminuição da ADM da flexão contralateral no grupo controle apesar de ter tido significância estatística não teve relevância clínica.

No que se refere às compensações, Rostkowska<sup>13</sup> demonstra que a mastectomia acarreta desequilíbrios posturais ao observar um aumento na assimetria do tronco e da cintura escapular em mulheres com diagnóstico de câncer de mama, acompanhadas desde o período pré-operatório até um ano pós-operatório. Nesse sentido, os programas de exercícios não devem ter apenas o objetivo de recuperar a funcionalidade do OHL à cirurgia, mas também de incentivar o alinhamento postural, bem como corrigi-lo, evitando mais complicações a longo prazo<sup>24</sup>.

Como mencionado anteriormente, existem muitos programas de reabilitação com diversos exercícios destinados à recuperação da ADM do ombro comprometido pela cirurgia oncológica de mama<sup>5-7,10,23</sup>. No entanto, não foi detectado na literatura nenhum programa de reabilitação que utilizasse a intervenção *Hatha-Yoga* como meio para a recuperação da ADM dessas mulheres.

Existem estudos que avaliam positivamente os efeitos da intervenção *Hatha-Yoga* no sistema músculo-esquelético de indivíduos em diferentes condições de saúde. Em um mês de prática de um programa de *Yoga* voltado para mulheres idosas, três vezes por semana, com 70 minutos de duração, Chen e Tseng<sup>25</sup> constataram ganhos significativos na ADM de flexão e abdução dos ombros dessas voluntárias, apesar de esses movimentos não apresentarem relevância estatística nos quadris. Contudo, idosos apresentaram ganhos significativos na extensão do quadril, no comprimento da passada e na inclinação anterior pélvica em oito semanas de prática de um programa de *Yoga* específico para a recuperação da marcha de idosos com 90 minutos semanais, com incentivo à prática domiciliar<sup>26</sup>.

Os estudos controlados, por sua vez, dão mais credibilidade aos resultados e, conseqüentemente, ao *Yoga* como intervenção clínica. Durante seis semanas de prática de cinco posturas de *Hatha-Yoga* (*Swastikasana*, *Mayurasana*, *Matsyendrasana*, *Paschimottanasana*, *Gomukhasana*) com duração de 90 minutos semanais, homens jovens entre 18 e 25 anos, tiveram melhora da flexibilidade dos músculos lombares e isquiotibiais e da agilidade em contornar obstáculos em relação ao grupo controle<sup>27</sup>. Em profissionais usuários de computadores,



a prática de *Yoga* baseada em posturas físicas, controle respiratório, para limpeza visual e relaxamento, aplicada durante dois meses, em cinco vezes semanais, com uma hora de duração, apresentou melhora da flexibilidade dos músculos lombares e isquiotibiais. Além disso, esses indivíduos tiveram diminuição do desconforto músculo-esquelético e melhora da força de preensão e da velocidade de toque manual, enquanto os indivíduos que não praticaram a intervenção tiveram aumento do desconforto músculo-esquelético e diminuição da velocidade de toque manual à esquerda<sup>28</sup>.

A maioria dos protocolos de intervenção descritos na literatura com intuito de melhorar a condição física dos indivíduos é constituída pelos elementos fundamentais do *Hatha-Yoga*. Apesar de a intervenção *Hatha-Yoga* ser composta por um conjunto de técnicas com finalidade meditativa, torna-se bastante tendencioso atribuir os ganhos músculo-esqueléticos à realização de posturas físicas ou *asanas*.

Nesse contexto, Tekur et al.<sup>29</sup>, em um estudo controlado, relatam que o relaxamento profundo dos músculos espinhais alcançados durante as posturas físicas com consciência atenta pode ter sido a base da melhora observada na flexibilidade e nos sintomas álgicos de indivíduos com dores lombares crônicas submetidos a um programa de *Yoga* intensivo durante uma semana. A intervenção incluiu práticas que incluíam posturas físicas, exercícios de controle respiratório, relaxamento e meditação. Dentro desse programa, as práticas foram integradas ao conteúdo filosófico de forma teórica e a uma rotina de atividades regrada e equilibrada. Os indivíduos voluntários mostraram melhores resultados quando comparados a indivíduos submetidos a um treino de exercícios sob a orientação de fisiatra e orientados quanto às mudanças no estilo de vida. Sob outra perspectiva, em um estudo qualitativo com mulheres participantes de um programa de reabilitação, foi constatado sob a percepção das voluntárias que a atividade física funciona como um recurso para evitar o estresse e auxiliar na saúde mental, trazendo benefícios físicos e psicológicos<sup>11</sup>. Desse modo, independentemente do *Hatha-Yoga*, fica bem sugestiva a atuação de outros elementos junto ao trabalho físico para a recuperação da amplitude de movimento.

Na amostra do presente estudo todas as mulheres foram submetidas à cirurgia oncológica, no entanto, não foram discriminadas variáveis relacionadas ao tipo de cirurgia, bem como a retirada ou não de linfonodos axilares, que são fatores importantes no comprometimento do OHL. Considerando o trabalho integral do corpo durante a prática do *Hatha-Yoga*, não foi avaliado nesse estudo o comprometimento da postura após o período de intervenção. O número de mulheres para o experimento foi insuficiente para avaliar a eficácia da intervenção. Além disso, não foi possível controlar sistematicamente o envolvimento das mulheres com outra atividade física de reabilitação, especialmente no grupo controle, que esteve mais necessitado dessa assistência.

## Conclusão

Os resultados não demonstraram a comprovação da intervenção *Hatha-Yoga* na melhora da ADM das mulheres mastectomizadas. No entanto, com base nesses resultados, sugere-se estudos que aprofundem o estudo dessa intervenção nessa população com maior amostra, em longo prazo, com observação das compensações posturais provenientes da cirurgia oncológica, e com a observação de variáveis relacionadas ao ato cirúrgico. A intervenção *Hatha-Yoga* pode ser aplicada por qualquer profissional da saúde, visto que não possui vínculo acadêmico e torna-se um instrumento muito especial ao fisioterapeuta, à medida que sua utilização soma à sua conduta de reabilitação das pacientes.

## Contribuição dos autores

Bernardi MLD, autora principal, participou de todo o processo de elaboração do artigo, Amorim MHC, Zandonade E, Santaella DF, Barbosa JA participaram do delineamento e análise do artigo, de sua revisão crítica a da aprovação da versão a ser publicada.

## Referências

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Brasil. Controle do câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA [Internet]. 2004 abril. [cited 2009 Oct 20] Available from: <http://www.inca.gov.br/publicações/consensointegra.pdf>
2. Soares RG. A repercussão emocional do câncer de mama sobre a dinâmica familiar. [monografia]. São Paulo: Curso de Especialização em Psicologia Hospitalar da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; 2004.
3. Bergmann A, Koifman RJ, Koifman S, Mattos IE. Morbidade após o tratamento para o câncer de mama. *Fisioter Brasil*. 2000;1(2):101-8.
4. Silva MPP. Movimento do ombro após cirurgia por carcinoma invasor da mama: Estudo randomizado prospectivo controlada de exercícios livres *versus* limitados a 90° no pós-operatório. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26(2):125-30.
5. Bergmann A, Ribeiro MJP, Pedrosa E, et al. Fisioterapia em Mastologia: rotinas do Hospital do Câncer III/INCA. *Rev Bras Cancerol*. 2004;52(1):27-31.
6. Marx AG. Estudo sobre a intervenção fisioterapêutica precoce e tardia na morbidade de membro superior pós-tratamento de câncer de mama. Faculdade de Medicina [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2006.
7. Rezende LF, Beletti PO, Franco RL, Moraes SS, Gurgel MSC. Exercícios livres *versus* direcionados nas complicações pós-operatórias de câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(1):37-42.
8. Oliveira MMF. Eficácia da fisioterapia realizada durante a radioterapia na prevenção de complicações locorregionais em mulheres em tratamento por câncer de mama: ensaio clínico controlado [thesis]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2007.

9. Lederman E. Fundamentos da terapia manual. Mirtes Frange de Oliveira Pinheiro, tradutor. São Paulo: Manole; 2001.
10. Petito EL. Programa de exercícios para mulheres submetidas à cirurgia oncológica de mama. Doutorado em Ciências pelo programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Escola Paulista de Enfermagem [dissertation]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2010.
11. Prado MAS, Mamede MV, Almeida AM, Clapis MJ. A prática da atividade física em mulheres submetidas à cirurgia por câncer de mama: percepção de barreiras e benefícios. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2004;12(3):494-502.
12. Baraúna MA, Canto RST, Schulz E, Silva RAV, Silva CDC, Veras MTS, et al. Avaliação da amplitude de movimento do ombro em mulheres mastectomizadas pela biofotogrametria computadorizada. *Rev Bras Cancerol*. 2004;50(1):27-31.
13. Rostkowska E, Bak M, Samborski W. Body posture in women after mastectomy and its changes as a result of rehabilitation. *Adv Med Sci*. 2006;51: 287-97.
14. Batiston AP, Santiago SM. Fisioterapia e complicações físico-funcionais após o tratamento cirúrgico do câncer de mama. *Fisioter Pesq*. 2005;12(3):30-5.
15. Barbosa MHF, Augusto MC, Bernardes RB, Trindade WR. Atuação do enfermeiro na promoção da reabilitação e o autocuidado de mulheres mastectomizadas [Monografia]. Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo; 2000.
16. Amaral MTP, Teixeira LC, Derchain SFM, Nogueira MD, Silva MPP, Gonçalves AV. Orientação domiciliar: proposta de reabilitação física para mulheres submetidas à cirurgia por câncer de mama. *Rev Cienc Med*. 2005;14(5):405-13.
17. Feuerstein G. Uma visão profunda da Yoga: teoria e prática. 5a ed.. Cipolla MB, tradutor. São Paulo: Pensamento; 2006.
18. Danucalov MAD, Simões RS. Neurofisiologia da meditação. São Paulo: Phorte; 2006.
19. Fernandes N. *Yoga* Terapia: o caminho da saúde física e mental. 4a ed. São Paulo: Ground; 1994.
20. Silva GDA. Curso básico de *Yoga*: teórico e prático. 2a ed. rev. ampl. São Paulo: Phorte; 2009.
21. Marques AP. Manual de Goniometria. 2a ed. São Paulo: Manole; 2003.
22. Sugden EM, Rezvani M, Harrison JM, Hughes LK. Shoulder movement after the treatment of early stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;10:173-81.
23. Silva MPP, Derchain SFM, Rezende, Cabello C, Martinez EZ. Movimento do ombro após cirurgia por carcinoma invasor de mama: estudo randomizado prospectivo controlado de exercícios livres *versus* limitados a 90° no pós-operatório. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26(2):125-30.
24. Shamley DR, Srinanagathan R, Weatherall R, Oskrochi R, Watson M, Ostlere, et al. Changes in shoulder muscle size and activity following treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(1):19-27.
25. Kuei-Min C, Wei-Shyuan T. Pilot-Testing the effects of a newly-developed silver yoga exercise program for female seniors. *J Nurs Res*. 2008;16(1):37-45.
26. DiBenedetto M, Innes KE, Taylor AG, Rodeheaver PF, Boxer JA, Wright J, et al. Effect of a gentle iyengar yoga program on gait in the elderly: an exploratory study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(9):1830-7.
27. Bal BS, Kaur PJ. Effects of selected asanas in hatha yoga on agility and flexibility level. *J Sport Health Res*. 2009;1(2):75-87.
28. Telles S, Dash M, Naveen KV. Effect of yoga on musculoskeletal discomfort and motor functions in professional computer. *Work*. 2009;33:297-306.
29. Tekur P, Singphow C, Nagendra HR, Raghuram N. Effect of short-term intensive yoga program on pain, functional disability, and spinal flexibility in chronic low back pain: a randomized control study. *J Altern Complement Med*. 2008;14(6):637-44.

# Reconstrução mamária imediata após ressecção de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa em adolescente de 13 anos

*Immediate breast reconstruction after resection of pseudoangiomatosa stromal hyperplasia in a 13-year-old teenager*

Analice Batista Soares<sup>1</sup>, Ricardo Cavalcante Queiroga<sup>2</sup>, Bernardo Rômulo Soares<sup>3</sup>,  
Ângela Maria Carvalho Maximiano<sup>3</sup>, Igor Felix Cardoso<sup>1</sup>, Paulo Roberto Leal<sup>4</sup>

## Descritores

Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa  
Adolescente  
Reconstrução mamária  
Neoplasias da mama

## Keywords

Pseudoangiomatosa stromal hyperplasia  
Adolescent  
Breast reconstruction  
Breast neoplasms

## RESUMO

A hiperplasia estromal pseudoangiomatosa é uma patologia mamária benigna, caracterizada pela proliferação anormal do estroma mamário. Foi descrita pela primeira vez em 1986 e poucos casos foram publicados desde então. Foi apresentado o caso de uma adolescente de 13 anos com um tumor que acometia todos os quadrantes mamários, sem linfonodomegalias. A ressonância magnética mamária visualizou nódulo oval, com margem lisa, categorizada como BI-RADS® 3. Foi realizada core biópsia, e os exames histopatológico e imunoistoquímico mostraram tratar-se de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa. O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa tratado por mastectomia simples e reconstrução imediata com expansor. O exame anatomopatológico confirmou o diagnóstico de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa. A troca do expansor pelo implante mamário definitivo ocorreu após 12 meses da mastectomia, assim como a confecção do complexo areolopapilar. A paciente encontra-se viva e sem evidência de doença após 18 meses do diagnóstico.

## ABSTRACT

*Pseudoangiomatosa stromal hyperplasia is benign breast pathology, characterized by abnormal proliferation of the mammary stroma. It was first described in 1986, and very few cases have so far been reviewed in the literature. We described the case of a 13-years-old teenager with a tumor extending to all quadrants, none lymph node was observed. Nuclear magnetic resonance showed an oval mass, smooth, categorized as BI-RADS® 3. She underwent to a core biopsy. The histopathologic and immunohistochemical examination revealed a pseudoangiomatosa stromal hyperplasia. The objective of this paper is to report a case of pseudoangiomatosa stromal hyperplasia managed by simple mastectomy and immediate reconstruction using expander. The pathological analyses confirmed the diagnoses of pseudoangiomatosa stromal hyperplasia. The exchange of the expander for the permanent breast implant occurred 12 months after mastectomy, as well as the manufacturing of complex areolopapilar. The patient is alive and without evidence of disease after 18 months of the diagnosis.*

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>1</sup>Residente do Serviço de Cirurgia Plástica do INCA – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Residente do Serviço de Mastologia do INCA – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Médico(a) do INCA – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>4</sup>Chefe do Serviço de Cirurgia Plástica do INCA – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Analice Batista Soares – Praça da Cruz Vermelha, 23 – 8º andar – Centro – CEP: 20230-130 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: dollabs@gmail.com

Recebido em: 27/3/2011 Aceito em: 31/1/2012.

## Introdução

A hiperplasia estromal pseudoangiomatosa é uma patologia mamária benigna, infrequente, tendo sido descrita pela primeira vez em 1986 por Vuitch<sup>1</sup>. Caracteriza-se histopatologicamente por densa proliferação de estroma mamário, formando canais anastomóticos pseudovasculares, vazios, sem hemácias e revestidos por células aplainadas. Essas células são negativas para marcadores vasculares (CD31 e Fator VIII), porém positivas para marcadores estromais como CD34 e receptores de estrogênio e progesterona<sup>2,3</sup>. A exata patogênese ainda permanece controversa, mas pode estar relacionada à estimulação hormonal. Não há um aspecto mamográfico ou ultrassonográfico específico. Normalmente, aparece como uma imagem bem definida que assemelha-se ao fibroadenoma ou tumor filoides. Cabe ressaltar sua diferenciação com o angiossarcoma de baixo grau<sup>4-6</sup>. O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa tratado por mastectomia simples e submetida à reconstrução imediata com expansor.

## Relato de Caso

Adolescente de 13 anos, negra, nulípara, sem história familiar para câncer de mama procurou o Instituto Nacional de Câncer (INCA) por apresentar crescimento em mama direita há dois anos, este caracterizava-se por ser rápido e progressivo. Negava uso de contraceptivo oral ou qualquer outro tipo de hormonioterapia exógena. A admissão apresentava gigantomastia à direita, que gerava uma grave assimetria com a mama contralateral, complexo areolar distópico, pele local descamativa e com coloração enegrecida (Figuras 1 e 2), sem evidências de linfonomegalias. Menarca aos 13 anos. A ressonância magnética, realizada fora do INCA, visualizava nódulo oval, com margem lisa, medindo 14,8x13,6x13,5 cm, categoria BI-RADS<sup>®</sup> 3 (Figura 3). Biópsia incisional da mama evidenciou hiperplasia estromal pseudoangiomatosa. Diante do diagnóstico e do quadro clínico, optou-se pela mastectomia simples à direita seguida de reconstrução mamária imediata com expansor redondo de 500 mL, com válvula inclusa. Cabe ressaltar que o exame de congelação no pré-operatório e histopatológico pós-mastectomia confirmaram hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, sem atipias (Figura 4). A aferição macroscópica do tamanho do tumor foi de 21,0x17,0x9,0 cm; pós-operatório sem intercorrências. O dreno a vácuo foi retirado no 12º dia de pós-operatório. A expansão, por sua vez, foi iniciada no 19º dia. O volume total infundido no expansor foi de 380 mL, observando-se boa simetria com a mama contralateral. Não foi evidenciada recidiva tumoral após 1 ano de acompanhamento. A troca do expansor pelo implante mamário definitivo ocorreu após 12 meses da mastectomia. Optou-se em utilizar expansor definitivo tipo compartimento duplo e com válvula remota, contendo 160 mL de silicone em seu compartimento anterior e capacidade máxima de 300 mL para solução



Figura 1. Pré-operatório. Massa acometendo mama direita de adolescente de 13 anos



Figura 2. Pré-operatório. Massa acometendo mama direita de adolescente de 13 anos

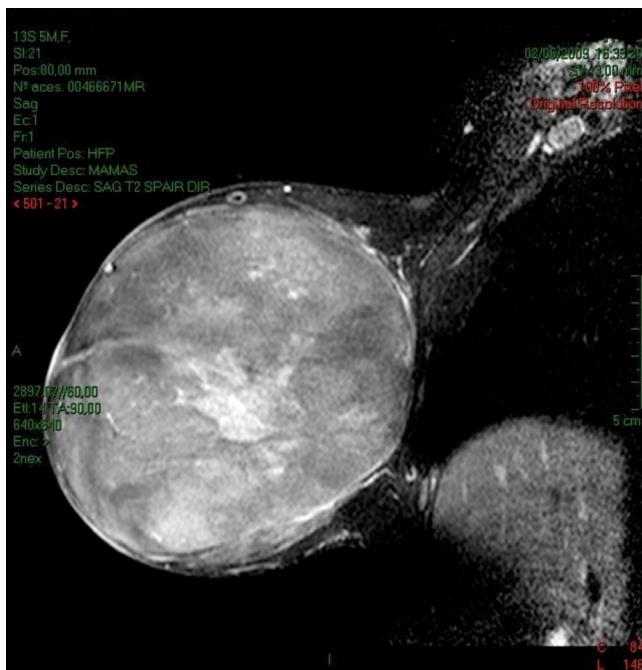
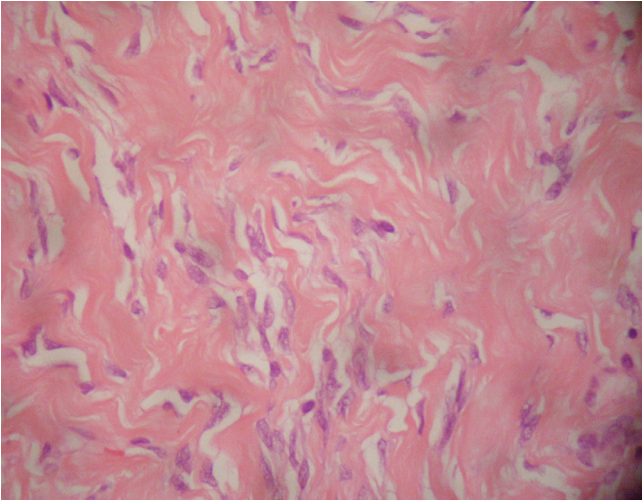


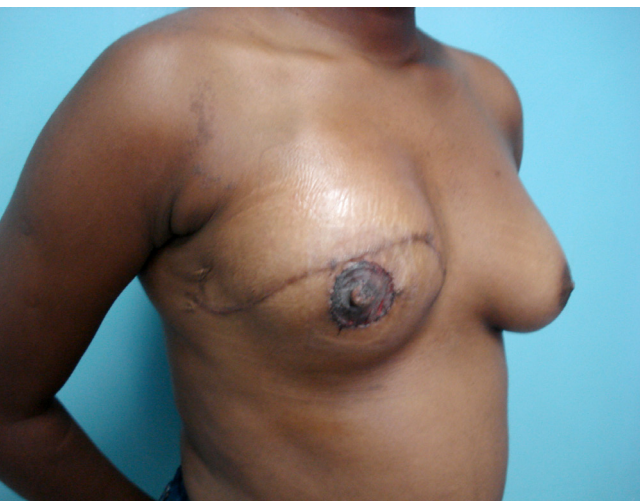
Figura 3. Ressonância magnética mamária. Evidência volumosa, massa acometendo todo corpo mamário à direita



**Figura 4.** Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa. Observam-se canais anastomóticos pseudovasculares, vazios, revestidos por células aplainadas. (hematoxilina e eosina; 400 X)



**Figura 5.** Pós-operatório. Três meses após troca dos expansores, e 7 dias após reconstrução do complexo areolopapilar. Expansor de duplo compartimento com 160 mL de silicone e 220 mL de solução salina



**Figura 6.** Pós-operatório. Três meses após troca dos expansores, e 7 dias após reconstrução do complexo areolopapilar. Expansor de duplo compartimento com 160 mL de silicone e 220 mL de solução salina

salina no compartimento posterior. O complexo areolopapilar (CAM) foi reconstruído com retalho tipo trapezoide para papila e autoenxertia cutânea para aréola, tendo como área doadora a virilha ipsilateral. Após a introdução do expansor definitivo, nova expansão foi realizada, em ambulatório, para melhor simetria mamária, totalizando um volume de 220 mL de soro fisiológico (Figuras 5 e 6).

## Discussão

Desde 1986, quando da primeira descrição da patologia, foram descritos aproximadamente 150 casos na literatura. A maioria dos relatos refere-se aos aspectos radiológicos e à patologia da hiperplasia estromal pseudoangiomatosa. Poucos são os relatos em pacientes jovens, sendo o mais jovem com três anos de idade<sup>7</sup>. Apenas um caso em menina chinesa de 14 anos de idade e com volumosa mama foi tratada com excisão do tumor associada à mamoplastia redutora, sem recidiva após nove meses de acompanhamento<sup>8</sup>. Os demais relatos abordam apenas ressecção da massa sem nenhuma referência de reconstrução mamária. Acreditamos ser esse um dos primeiros relatos a referir massa maior que 12 cm em adolescente com diagnóstico de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa<sup>9</sup>. Diferentemente dos casos publicados, foi descrita conduta de reconstrução mamária imediata com expansor após mastectomia simples em adolescente com tumoração acometendo todos os quadrantes mamários, com alteração da pele e do complexo areolopapilar. Optou-se pela utilização do expansor devido ao retalho cutâneo remanescente favorável, com pele de bom aspecto, baixa morbidade do procedimento e possibilidade de atingir volume satisfatório e simétrico com a mama, caso essa aumentasse de tamanho. Preferiu-se aguardar e acompanhar por um ano a paciente, antes de submetê-la à troca de expansor pelo implante mamário definitivo. Assim, foi possível avaliar o caso em relação à recidiva local durante esse período e ao crescimento da mama contralateral.

## Conclusão

Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa é uma patologia mamária benigna que pode se apresentar como massa de crescimento rápido, deformante e com recorrência local. Embora na literatura se encontre relato de tratamento com uso de tamoxifeno<sup>10</sup>, a cirurgia ainda é o melhor tratamento. Acredita-se que a reconstrução mamária em adolescente é sempre um desafio a mais, não só devido ao aspecto da compreensão por parte da paciente tão jovem em relação à patologia e reconstrução escolhida, como também pelo fato de se buscar a simetria com a mama normal, a qual se encontra ainda em fase de crescimento.

## Referências

1. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Human pathology*. 1986;17(2):185-91.
2. Schnitt SJ, Collins LC. Pathology of benign breast disorders. *Breast diseases*, 4a ed. Harris, JR, et al. Lippincott: Philadelphia; 2010. p. 69.
3. Guray M, Sahin AA. Benign Breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist*. 2006;11(5):435-49.
4. Celliers L, Wong DD, Bourke A. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia: a study of the mammographic and sonographic features. *Clinical radiology*. 2010;65(2):145-9.
5. Salvador R, Lirola JL, Domínguez R, López M, Risueño N. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia presenting as a breast mass: imaging findings in three patients. *Breast*. 2004;13(5):431-5.
6. Hargaden GC, Yeh ED, Georgian-Smith D, Moore RH, Rafferty EA, Halpern EF, et al. Analysis of the mammographic and sonographic features of pseudoangiomatous stromal hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(2):359-63.
7. Sheata BM, Fishman I, Collings MH, Wang J, Poulik JM, Ricketts RR, et al. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast in pediatric patients: an underrecognized entity. *Pediatr Dev Pathol*. 2009;12(6):450-4.
8. Sng KK, Tan SM, Mancer JFK, Tay KH. The contrasting presentation and management of pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast. *Singapore Med J*. 2008;49(3):82-5.
9. Gow KW, Mayfield JK, Lkoyd D, Shehata BM. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast in two adolescent females. *Ann Surg*. 2004;70(7):605-8.
10. Pruthi S, Pruthi S, Reynolds C, Johnson RE, Gisvold JJ. Tamoxifen in the Management of Pseudoangiomatous Stromal Hyperplasia. *Breast J*. 2001;7(6):434-9.

# Carcinoma intraductal bilateral em adolescente de 17 anos com ginecomastia: relato de caso

## *Bilateral intraductal carcinoma in a 17-year-old boy with gynecomastia: case report*

José Roberto Figaro Caldeira<sup>1</sup>, Ailton Joioso<sup>2</sup>, João Ricardo Auler Paloschi<sup>3</sup>, Fernando Vequi Martins<sup>4</sup>, André Augusto Curty Romero Veloso<sup>5</sup>

### Descritores

Ginecomastia  
Carcinoma intraductal não infiltrante  
Mastectomia  
Mama  
Relatos de casos

### RESUMO

Ginecomastia é uma alteração mamária comum na adolescência, que é, geralmente, tratada como problema estético. O carcinoma intraductal é uma proliferação anormal de células do revestimento do epitélio ductal da glândula mamária, não invasiva, com potencial de desenvolver invasão. Apresentou-se o caso de um jovem de 17 anos, que se encontrava em acompanhamento há sete anos por ginecomastia puberal bilateral idiopática. Foi submetido à exérese de glândulas mamárias bilaterais, com resultado anatomopatológico de carcinoma intraductal dos tipos sólido e cribiforme, de baixo grau, multifocal, com margens comprometidas, em ambas as mamas. Foi encaminhado ao Serviço de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho, em Jaú, no estado de São Paulo, para tratamento adicional, realizando-se mastectomia simples bilateral, sem terapia adjuvante. Após 22 meses, encontrou-se em seguimento ambulatorial sem evidência de doença ativa. Concluiu-se que o carcinoma intraductal em homens é uma patologia rara, especialmente quando bilateral e associado à ginecomastia puberal. Por essa razão, a ginecomastia não deve ser subestimada, especialmente quando a regressão espontânea não ocorrer, fazendo-se sempre necessário que o cirurgião envie a glândula mamária excisada à avaliação histológica.

### Keywords

Gynecomastia  
Carcinoma, intraductal, noninfiltrating  
Mastectomy  
Breast  
Case reports

### ABSTRACT

*Gynecomastia is a common breast change during adolescence, which is generally treated as an esthetic problem. Intraductal carcinoma is an abnormal proliferation of cells lining the ductal epithelium of the noninvasive, mammary gland, with potential to develop invasion. A case of a 17-year-old boy who was monitored for seven years for bilateral idiopathic pubertal gynecomastia was presented. He underwent an excision of bilateral mammary glands with pathological results of intraductal carcinoma of solid and cribriform types, low-grade, multifocal, with positive margins in both breasts. He was referred to Serviço de Mastologia from Hospital Amaral Carvalho, in Jaú, São Paulo, for further treatment, a bilateral mastectomy was performed, without adjuvant therapy. After 22 months, he was in follow-up without evidence of active disease. We concluded that intraductal carcinoma in men is a rare condition, especially when bilateral and associated with pubertal gynecomastia. Therefore, gynecomastia should not be underestimated, especially when spontaneous regression does not occur, making it is always necessary for the surgeon to send the excised mammary gland to the histological evaluation.*

Trabalho realizado no Serviço de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho – Jaú (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Doutor em Ciências Biológicas em Genética de Câncer de Mama pela Universidade Estadual Paulista (Unesp) – Botucatu; Diretor do Serviço de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho – Jaú (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Médico Mastologista Preceptor da Residência Médica em Mastologia do Hospital Amaral Carvalho – Jaú (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Médico Mastologista do Hospital Amaral Carvalho – Jaú (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Médico Residente do segundo ano em Mastologia do Hospital Amaral Carvalho – Jaú (SP), Brasil.

<sup>5</sup>Médico Residente do primeiro ano em Mastologia do Hospital Amaral Carvalho – Jaú (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Fernando Vequi Martins – Hospital Amaral Carvalho – Departamento de Mastologia – Rua Dona Silvéria, 150 – CEP: 17210-080 – Jaú (SP), Brasil – E-mail: fvequi@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 06/07/2011 Aceito em: 19/06/2012

## Introdução

A ginecomastia é uma alteração mamária comum (incidência entre 60 a 70%) na adolescência e, geralmente, tratada como problema estético. É considerada como um processo benigno que regride sem nenhum tratamento em um período de um a dois anos, na maioria dos casos<sup>1,2</sup>.

O carcinoma intraductal é um crescimento neoplásico circunscrito ao ducto, em que as células epiteliais malignas proliferam-se, e, à microscopia óptica, não são vistos sinais de ruptura da membrana basal e invasão do estroma periductal<sup>3</sup>. Entretanto, há potencial de desenvolver invasão<sup>4,5</sup>. É uma lesão extremamente rara em homens, especialmente quando associada à ginecomastia<sup>4</sup>; de fato, a literatura reporta poucos casos em adultos e somente dois na adolescência<sup>1,6</sup>.

O presente trabalho teve como objetivo relatar o caso de um adolescente de 17 anos de idade com carcinoma intraductal bilateral e ginecomastia associada, seu tratamento e evolução, além de ressaltar que a ginecomastia nunca deve ser subestimada, especialmente quando a regressão espontânea não ocorrer.

## Relato do caso

Paciente de 17 anos, sexo masculino, branco, solteiro, natural de Curitiba, Paraná, e procedente de Penápolis, São Paulo, que se encontrava em acompanhamento há sete anos por ginecomastia puberal bilateral idiopática em sua cidade de origem, sem resolução espontânea. A história familiar era negativa para câncer de mama.

Em julho de 2009, foi submetido à exérese estética de glândulas mamárias bilaterais, com resultado anatomopatológico (AP) de carcinoma intraductal dos tipos sólido e cribiforme, de baixo grau, multifocal, com margens comprometidas, em ambas as mamas (Figuras 1 e 2). Não foi realizado exame de imunoistoquímica.

O paciente foi encaminhado ao Serviço de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho, em Jaú, no estado de São Paulo, para tratamento adicional. As investigações laboratorial (hormônio folículo estimulante com 4,1 mU/mL – referência: 1 a 10,5 mU/mL; hormônio luteinizante com 7,0 mU/mL – referência: 1,7 a 8,6 mU/mL; prolactina com 9,2 ng/mL – referência: 4,04 a 15,2 ng/mL; testosterona total com 661,7 ng/dL – referência: 280 a 880 ng/dL; hormônio tireoestimulante com 0,965 uUI/mL – referência: 0,5 a 4,4 uUI/mL; hemograma e coagulograma normais) e clínica afastaram quaisquer patologias associadas, como hiperprolactinemia, hiperestrogenismo, síndrome de Klinefelter, e o uso de esteroides anabolizantes e de drogas ilícitas, como a maconha. O rastreamento oncológico pré-operatório não mostrou alterações, realizando-se mastectomia simples bilateral, com AP bilateral de ausência de neoplasia residual, processo inflamatório crônico com fibrose,

granulomas tipo corpo estranho e lipofágicos. Não foi realizada terapia adjuvante.

Após 22 meses, o paciente encontra-se em seguimento ambulatorial sem evidência de doença ativa.

## Discussão

O carcinoma intraductal é considerado como um precursor para câncer de mama<sup>6-8</sup>. É extremamente raro em homens e representa aproximadamente 5% dos casos de câncer de mama masculino<sup>9</sup>. Há um risco de 30 a 50% de os carcinomas *in situ* evoluírem para as formas invasivas de câncer da glândula mamária ipsilateral em até 20 anos após o diagnóstico inicial<sup>5,7,10</sup>.

Torna-se importante, na presença de ginecomastia, excluir a possibilidade de presença de malignidade, por meio do exame clínico de ambas as glândulas mamárias e testículos, procurando por qualquer hipoplasia testicular que possa estar correlacionada com a síndrome de Klinefelter, com os níveis séricos de hormônio luteinizante, hormônio folículo-estimulante, prolactina e cariótipo do sangue periférico<sup>2,11</sup>.

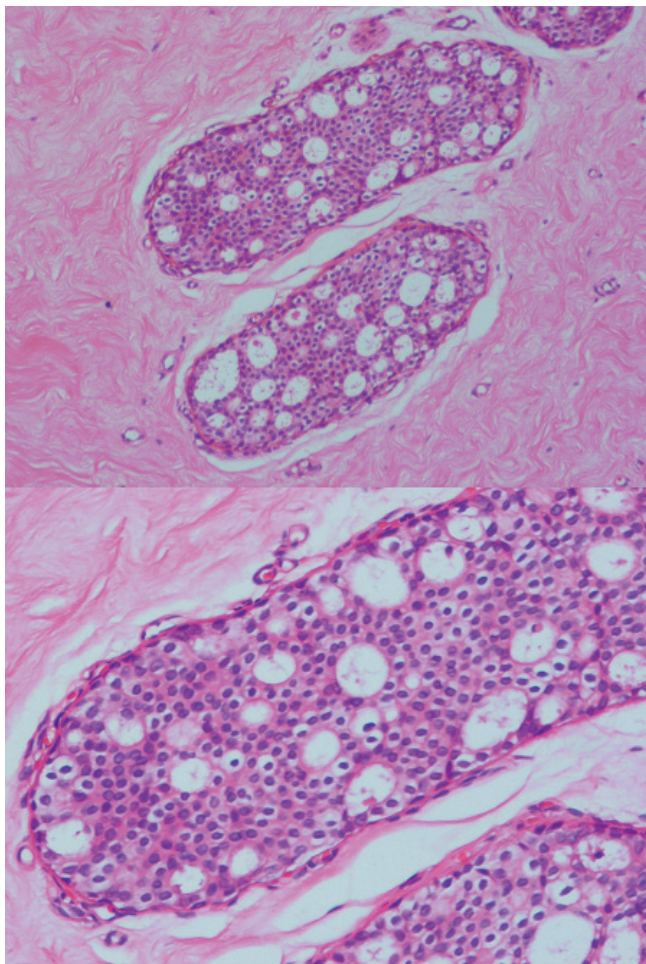
O carcinoma intraductal normalmente é visto na mamografia como uma área de microcalcificações. Entretanto, microcalcificação na mama é uma alteração extremamente comum e geralmente benigna. As calcificações no carcinoma intraductal podem, porém, estar associadas com uma massa ou alteração morfológica da glândula, e sua presença aumenta o risco de malignidade<sup>1</sup>.

O uso da mamografia, quando se estuda paciente com ginecomastia, é recomendado por muitos autores devido à possibilidade de se distinguir tecido adiposo do epitélio glandular e identificar massas suspeitas. Outros autores, todavia, acreditam que o estudo mamográfico não é tão útil como nas mulheres, devido à naturalidade densa e ao tamanho reduzido da mama masculina<sup>12,13</sup>.

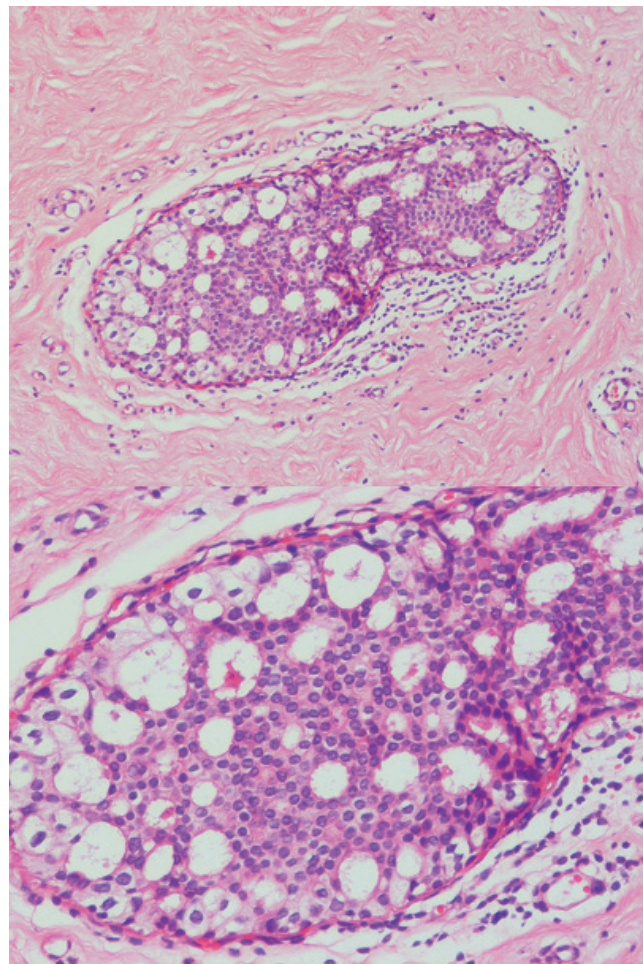
A ultrassonografia (US) mamária pode não mostrar as microcalcificações e, conseqüentemente, não contribuir por não fornecer informações adicionais, mas pode ser útil caso as microcalcificações estejam associadas à massa mamária. Ainda, é possível destacar achados tipicamente malignos, como nódulos com margens irregulares, heterogêneos e sombras acústicas posteriores, o que incrementa o diagnóstico de malignidade e doença invasiva. A US pode mostrar, também, a presença e as características dos linfonodos axilares<sup>1</sup>.

A importância da ressonância nuclear magnética (RNM) das mamas, no diagnóstico, no estadiamento e na avaliação da extensão do carcinoma intraductal em homens, é limitada pela falta de disponibilidade e apenas moderada especificidade, além de pouco influenciar no planejamento cirúrgico; portanto, nesses casos, o uso desse método diagnóstico não é considerado uma prática padrão<sup>14</sup>.





**Figura 1.** Mama direita: fotomicrografia mostrando corte histológico de carcinoma intraductal de baixo grau dos tipos sólido e cribiforme, corada pela hematoxilina-eosina (459 x)



**Figura 2.** Mama esquerda: fotomicrografia mostrando corte histológico de carcinoma intraductal de baixo grau dos tipos sólido e cribiforme, corada pela hematoxilina-eosina (459 x)

O manejo do carcinoma intraductal da mama em homens ainda não é consensual. No entanto, a mastectomia total com excisão do complexo areolopapilar, sem dissecação axilar, permanece sendo a conduta preferencial<sup>13,15-20</sup>. A avaliação axilar cirúrgica por meio da biópsia do linfonodo sentinela é reservada aos pacientes com tumores diagnosticados no pré-operatório, como carcinomas intraductais por biópsia de fragmentos, e que apresentam um alto risco de coexistirem com doença invasiva<sup>21</sup>. A tumorectomia ou a excisão local não são consideradas tratamentos seguros. A radioterapia e a quimioterapia são, também, não aplicáveis<sup>13,15-18</sup>.

## Conclusões

Permite-se concluir que o carcinoma intraductal em homens é uma patologia rara, especialmente quando bilateral e associado à ginecomastia puberal. Por essa razão, a ginecomastia não deve ser subestimada, especialmente quando a regressão espontânea

não ocorrer, fazendo-se sempre necessário que o cirurgião envie a glândula mamária excisada à avaliação histológica.

## Referências

1. Corroppo M, Erculiani E, Zampieri N, Gobbato M, Camoglio FS, Giacomello L. Ductal carcinoma in situ in a 15-year-old boy with gynaecomastia: a case report. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(8):943-5.
2. Luanow E, Kettler M, Slanetz PJ. Spectrum of Disease in the Male Breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(3):W247-59.
3. Oliveira C, Luna M, Chagas CR. Carcinoma ductal *in situ*. In: Chagas CR, Menke CH, Vieira RJS, Boff RA, organizadores. *Tratado de Mastologia da SBM.* Rio de Janeiro: Revinter; 2011. p. 710-26.
4. Crichlow RW. Carcinoma of the male breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1972;134(6):1011-9.
5. Cohen AL, Ward JH. Risk reduction strategies for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(10):1211-7.
6. Qureshi K, Athwal R, Cropp G, Basit A, Adjogtse J, Bhogal RH. Bilateral synchronous ductal carcinoma in situ in a young man: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer.* 2007;7(9):710-2.

7. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Jemnsen RA, Schuyler PA. Continued local recurrence of carcinoma 15–25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer*. 1995;76(7):1187-200.
8. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Systematic Review of Incidence, Treatment, and Outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):170-8.
9. Hittmaier AP, Lininger RA, Tavassoli SA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) in the male breast: a morphologic study of 84 cases of pure DCIS and 30 cases of DCIS associated with invasive carcinoma – a preliminary report. *Cancer*. 1998;83(10):2139-49.
10. Tunon-de-Lara C, André G, Macgrogan G, Dilhuydy JM, Bussi eres JE, Debled M, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: influence of age on diagnostic, therapeutic, and prognostic features. Retrospective study of 812 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(5):1372-99.
11. Wilkins L. *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. 3<sup>rd</sup> ed. Springfield: Charles C. Thomas; 1995. p. 207-8.
12. Cooper RA, Gunter BA, Ramamurthy L. Mammography in men. *Radiology*. 1994;191(3):651-6.
13. Bland KI, Copeland III EM, editors. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1416-20.
14. Sakorafas GH, Farley DR. Optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Surg Oncol*. 2003;12(4):221-40.
15. Camus MG, Joshi MG, Mackarem G, Lee AK, Rossi RL, Munson JL, et al. Ductal carcinoma in situ of the male breast. *Cancer*. 1994;74(4):1289-93.
16. Armstrong J, Saunders C, Metcalf C. Male breast ductal carcinoma in situ. *ANZ J Surg*. 2003;73(9):774-5.
17. Cutuli B, Dilhuydy JM, De Lafontan B, Berlie J, Lacronze M, Lesaunier F, et al. Ductal carcinoma in situ of the male breast. Analysis of 31 cases. *Eur J Cancer*. 1997;33(1):35-8.
18. Cutuli BF, Florentz P, Lacroze M, Dilhuydy JM, Allavena C, De Lafontan B, et al. Breast cancer in males: a study of 15 cases of pure ductal carcinoma in situ. *Bull Cancer*. 1992;79(11):1045-53.
19. Hwang ES. The impact of surgery on ductal carcinoma in situ outcomes: the use of mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;(41):197-9.
20. Kane RL, Virnig BA, Shamliyan T, Wang SY, Tuttle TM, Wilt TJ. The impact of surgery, radiation, and systemic treatment on outcomes in patients with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;(41):130-3.
21. Miyake T, Shimazu K, Ohashi H, Taguchi T, Ueda S, Nakayama T, et al. Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. *Am J Surg*. 2011;202(1):59-65.

# Mastalgia cíclica: abordagem clínica

## *Cyclic mastalgia: clinical approach*

Aline Regina Nunes<sup>1</sup>, Délio Marques Conde<sup>2</sup>, Juarez Antônio de Sousa<sup>3</sup>

### Descritores

Mastodinia  
Doenças mamárias  
Borago

### Keywords

Mastodynia  
Breast diseases  
Borago

### RESUMO

A mastalgia é uma queixa comum nos consultórios de mastologia. Devido à intensidade da dor ou pelo medo do câncer de mama, mulheres com mastalgia buscam orientação com o mastologista. Nesse sentido, o mastologista deve estar familiarizado com o tema. Considerando que a queixa de dor mamária está entre as mais frequentes em mastologia, conduziu-se uma revisão da literatura, enfatizando-se a abordagem terapêutica da mastalgia.

### ABSTRACT

*Mastalgia is a common complaint in mastology offices. Women who are experiencing mastalgia seek clarification with the breast cancer specialist due to the intensity of the pain or because they fear breast cancer. Therefore, the specialist shall understand such issue. Considering that the complaint concerning breast pain is one of the most frequent complaints in mastology, a literature review was carried out emphasizing the therapeutic approach of mastalgia.*

### Introdução

Mastalgia é o termo empregado para definir a dor localizada na mama e deve ser considerada um sintoma mais do que uma doença<sup>1</sup>. A mastalgia cíclica é uma das queixas mais comuns nos consultórios médicos<sup>2-4</sup>, e alguns autores relatam incidência de 45 a 70% durante a vida reprodutiva da mulher<sup>5</sup>. Mastalgia cíclica é, por definição, aquela que ocorre no menacme e a dor tem uma relação clara com o ciclo menstrual, geralmente ocorrendo na fase pré-menstrual e acabando com a menstruação<sup>6</sup>. Considerando a relevância clínica do tema, conduziu-se uma revisão da literatura, discutindo-se aspectos da etiopatogenia da mastalgia cíclica e da fisiologia da mama. Além disso, são apresentadas opções terapêuticas da mastalgia cíclica à luz do conhecimento atual.

### Etiopatogenia

Embora a etiologia da mastalgia cíclica não tenha sido estabelecida, algumas evidências mostram que elevados níveis hormonais, baixos níveis de progesterona, ou taxas anormais de estrogênio e de progesterona estão envolvidos em sua etiopatogenia<sup>7</sup>.

Trabalho realizado no Serviço de Mastologia do Hospital Materno Infantil (HMI) – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>1</sup>Residente do Serviço de Mastologia do HMI – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>2</sup>Supervisor da Residência em Mastologia do Serviço de Mastologia do HMI – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>3</sup>Chefe do Serviço de Mastologia do HMI – Goiânia (GO), Brasil; Professor Adjunto Doutor da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil; Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional Goiás (SBM-GO).

Endereço para correspondência: Juarez Antônio de Sousa – Alameda das Rosas, 575, apto. 1.702 – Setor Oeste – CEP: 74110-060 – Goiânia (GO), Brasil  
E-mail: juarez@sbmgoias.com.br

Recebido em: 01/06/2012 Aceito em: 01/06/2012

Fisiologicamente, uma ligação direta entre suscetibilidade da mama ao estrogênio na ocorrência de mastalgia cíclica é sugerida por várias observações: (a) sua bilateralidade e periodicidade de acordo com as diferentes fases do ciclo menstrual; (b) ocorrência ou exacerbação após a exposição a estrogênios contidos tanto nos contraceptivos orais e como na terapia de reposição hormonal; (c) desaparecimento após a supressão ovariana cirúrgica, química ou terapia antiestrogênica<sup>7</sup>.

A presença de estrogênio é condição fundamental para mastalgia cíclica, mas não há correlação entre níveis elevados e presença de sintomas. Parece estar mais relacionada a níveis de gonadotrofinas. Observa-se ainda que as pacientes com mastalgia geralmente apresentam liberação de prolactina facilitada, com picos noturnos mais elevados e valores altos pela manhã na fase lútea<sup>6</sup>.

Na fase lútea, existe uma intensificação da proliferação epitelial. O estradiol exerce ação vasodilatadora e a progesterona aumenta a permeabilidade vascular, facilitando a passagem de líquido para o espaço intersticial. Chegam a ser mobilizados 100 mm<sup>3</sup> de água para o estroma, aumentando o volume das mamas em cerca de 1.530 mm<sup>3</sup>. Dependendo da quantidade do acúmulo de líquido intersticial, pode surgir desconforto acompanhado de sensação de peso ou de distensão das mamas<sup>6</sup>.

O estresse emocional leva ao surgimento e/ou agravamento dos sintomas, uma vez que ocasiona o aumento da liberação central de opioides (serotonina), reduzindo a liberação de dopamina, o que, conseqüentemente, leva ao aumento da liberação de prolactina. Em relação ao fator metabólico, o perfil lipídico de mulheres com mastalgia frequentemente é alterado, ocorrendo elevação dos níveis de ácidos graxos saturados e redução das gorduras poli-insaturadas. Os ácidos graxos essenciais (AGE), gorduras poli-insaturadas, estão presentes na membrana celular como ácidos graxos livres e triglicérides ou são esterificados a fosfolipídios e colesterol, competindo com os ácidos graxos saturados na incorporação para a membrana. Esses ácidos poli-insaturados, além de conferir às membranas propriedade de flexibilidade e fluidez, influenciam a atividade dos receptores ligados a elas<sup>2-4</sup>.

Os receptores hormonais presentes na parte interna das membranas ricas em ácidos graxos saturados possuem maior afinidade por seus respectivos hormônios que aqueles nas membranas ricas em ácidos graxos poli-insaturados; assim, quando o nível de ácidos graxos saturados é mais elevado que o de poli-insaturados, a afinidade do receptor está aumentada, bem como a potência hormonal, resultando em uma exagerada resposta do órgão final com nível normal de hormônio circulante<sup>2-4</sup>.

Além disso, os AGE são convertidos em ácido aracdônico no nosso organismo, precursor das prostaglandinas (PG). Provavelmente a dificuldade em sintetizar as prostaglandinas E1 (PGE1), conhecida como segundo mensageiro de prolactina por aumentar os níveis da forma livre desse hormônio, pode ter influência na gênese da mastalgia<sup>1</sup>.

Outro agente que metabolicamente pode gerar maior sensibilidade do tecido efetor mamário ao estímulo hormonal são as xantinas e metilxantinas, quando ingeridas em excesso. Elas são encontradas nos chocolates e achocolatados, refrigerantes (principalmente aqueles à base de coca), chás (preto e mate), ginseng, coco e café. As xantinas e metilxantinas inibem a enzima fosfodiesterase, aumentando a concentração AMP cíclico nas células mamárias, em resposta à maior liberação de catecolaminas; conseqüentemente estimulam a proliferação epitelial que seria responsável pela sintomatologia dolorosa<sup>8</sup>.

## Fisiologia

Durante o ciclo menstrual, nos primeiros dias da fase estrogênica, inicia-se a proliferação de ductos e de alvéolos. Não há formação de lúmens intra-alveolares e o estroma conjuntivo se adensa. A proliferação epitelial se intensifica ao ser instalada a fase lútea, atingindo o pico no auge das produções de estradiol e de progesterona, em torno do 25º dia. O estradiol exerce ação vasodilatadora, semelhante a da histamina sobre a microcirculação do parênquima. A progesterona aumenta a permeabilidade vascular, facilitando a passagem de líquido para o espaço intersticial. Dependendo da quantidade do acúmulo de líquido intersticial, pode surgir desconforto acompanhado de sensação de peso ou de distensão das mamas. Sobrevindo a menstruação, há regressão da proliferação conjuntiva e epitelial, a apoptose é marcante, o fluido intersticial é reabsorvido, o volume volta ao normal e a sensação de desconforto difuso desaparece<sup>1</sup>.

Na renovação cíclica, surgem setores de condensação epitelial (com formação de dilatações ducto-alveolares), que resultam em pequenas unidades constituídas de dilatações envolvidas por uma túnica de fibroblastos, formando nodularidades milimétricas, que, algumas vezes, podem ser percebidas pela palpação. Terminações nervosas sensitivas comprimidas pelo tecido conjuntivo causam dor em agulhada, em pontada ou latejante, em pontos isolados, ou esparsos em uma ou nas duas mamas<sup>8,9</sup>.

Pode ocorrer ainda associação do desconforto com presença de nodularidades na mama. Durante, ou logo após a menstruação, tais micronódulos se desfazem, os elementos epiteliais e conjuntivos desaparecem e são substituídos por novas células, à medida que se renova o ciclo mamário. Essas modificações estruturais são fisiológicas e explicam por que o exame clínico e a mamografia são prejudicados pela dor e pelo aumento de densidade da mama na semana que antecede a menstruação. O período ideal para o exame das mamas é a primeira fase do ciclo menstrual, quando só há proliferação celular e ausência dos mecanismos propostos para explicar a dor na segunda fase do ciclo. A mastalgia cíclica, enfim, resulta de processo fisiológico molecular, celular e bioquímico<sup>8,9</sup>.

## Classificação e propedêutica

As mastalgias cíclicas podem ser classificadas em:

- leve: não interfere na qualidade de vida;
- moderada: interfere na qualidade de vida, mas não nas atividades habituais;
- intensa: interfere nas atividades diárias e na qualidade de vida.

Apenas 11 a 15% das pacientes enquadram-se nos critérios de mastalgia intensa. A avaliação clínica, com anamnese e exame físico bem conduzidos, preferencialmente na fase folicular, diagnosticam e classificam o sintoma na maioria das vezes<sup>10</sup>. Além disso, o fato de a mulher apresentar mastalgia não a isenta de outras doenças da mama, inclusive o câncer. Sendo assim, no caso de haver alguma lesão na mama, a mesma deve ser investigada e tratada de acordo com a doença encontrada, independente da dor. Depois de realizados exames pertinentes e afastadas quaisquer dúvidas com relação à presença de outras lesões, o quadro da mastalgia fica definido<sup>8,9</sup>.

## Tratamento

### Não medicamentoso

A orientação verbal adequada indicando que a condição da mastalgia é benigna permite pelo menos que 85% das pacientes aceitem e tolerem sua dor mamária sem medicação<sup>11</sup>. Considera-se esse aspecto fundamental, pois coloca em evidência que o sucesso do tratamento não significa necessariamente a cura total da dor, mas sua melhora a níveis toleráveis. Gateley et al.<sup>11</sup> consideram uma resposta clínica útil mesmo que persista alguma dor residual, porém considerada tolerável pela paciente facilmente<sup>11</sup>. Barros et al.<sup>12</sup> obtiveram sucesso com a orientação verbal em 70,2% dos casos e recomendam essa medida como conduta de eleição para mulheres com mastalgia<sup>12</sup>.

Medidas comportamentais não apresentam eficácia comprovada, porém são relatadas como benéficas, como o uso de sutiã esportivo, compressas frias, dieta livre de gorduras e exercícios físicos<sup>13</sup>.

Além disso, algumas modificações, como a redução da dose de reposição hormonal e modificação do uso de contraceptivos hormonais, devem ser consideradas. Nas pacientes com dor mamária moderada a intensa, que afeta sua qualidade de vida, ou naquelas refratárias à orientação verbal, a conduta medicamentosa deve ser considerada<sup>14</sup>.

### Tratamento medicamentoso

#### Óleo de primula e ácido gamalinolênico

Os metabólitos do ácido gamalinolênico (GLA) são precursores de pequenas moléculas biologicamente ativas (eucanoides como PG, leucotrienos e outros derivados), que regulam

características da atividade celular. Níveis baixos de GLA e de seus metabólitos resultam em uma redução dos níveis de PGE1 e levam a uma exagerada resposta do órgão à prolactina, o que explicaria um nível normal de hormônio produzir exagerado efeito, tal como mastalgia intensa. O aumento na formação de PGE1 desliga o efeito periférico da prolactina, que poderia ser efeito do GLA sobre os receptores de membrana e sobre a produção de eucanoides e PG<sup>13-15</sup>.

A série ômega-6 inclui o ácido linolênico e o GLA, originando as PGE1 e prostaglandinas E2 (PGE2), encontradas nos óleos de origem vegetal e em algumas algas marinhas. A conversão do ácido linolênico é determinante para a síntese de PG, mediadas pela enzima delta-6 desaturase. Quando existe diminuição da atividade dessa enzima, a transformação do ácido linolênico em GLA e, posteriormente, em PGE1, fica prejudicada. A enzima delta-6 desaturase pode ter sua atividade diminuída pelo excesso de colesterol, ácidos graxos saturados (carnes vermelhas), álcool, deficiência de zinco, infecções virais, envelhecimento, estresse e diabetes. Quando a transformação do ácido linolênico para GLA está bloqueada ou diminuída, há um aumento na formação de ácido aracdônico e seus metabólitos pró-inflamatórios. Os precursores de PG, principalmente o GLA, influenciam na regulação de hormônios sexuais femininos e influenciam na liberação de neurotransmissores cerebrais<sup>13-15</sup>.

O GLA se tornou a substância de primeira escolha no tratamento das mastalgias. A posologia básica é de 1 comprimido de 1.000 mg (que contém 180 mg de GLA) ao dia por um período inicial de 4 a 6 meses; após esse período, deve-se fazer uma reavaliação da sintomatologia da paciente para decidir pela manutenção da medicação ou pela troca por uma substância de segunda linha de tratamento. Os efeitos colaterais são raros e, quando ocorrem, são em forma de diarreia e/ou indisposição gástrica, os quais melhoram com a suspensão da medicação<sup>14,15</sup>.

#### Formas de apresentação

##### Cápsulas de óleo de borragem

Descrição: a borragem (*Borago officinalis*) também conhecida como flor estrela, é um remédio doméstico e familiar desde tempos muito remotos, principalmente na Europa. Os principais componentes do óleo são os ácidos graxos da família ômega-6, seus precursores e derivados.

Constituintes: cada 100 mg de óleo extraído das sementes contém aproximadamente ácido palmítico (10,5 mg); ácido palmitoleico (0,5 mg); ácido esteárico (4,5 mg); ácido oleico (17,5 mg); ácido linolênico (34,5 mg); ácido alfa linolênico (1,5 mg); GLA (21,0 mg); ácido eicosenoico (3,5 mg); ácido erúico (3,0 mg) e outros ácidos (3,5 mg).

Propriedades: o óleo de borragem é uma fonte rica do GLA, que atua como auxiliar no tratamento da mastalgia em mulheres.

Modo de uso: 1 cápsula de 1.000 mg/dia.

### Cápsulas de óleo de prímula

Descrição: a prímula (*Oenothera biennis*) é uma planta medicinal e comestível, originária da América do Norte, que se encontra atualmente disseminada pelo mundo inteiro. Os óleos graxos essenciais poli-insaturados extraídos de suas sementes são responsáveis por suas qualidades terapêuticas, principalmente o ácido graxo ômega-6 ou seu precursor: o ácido linolênico.

Constituintes: os principais constituintes do óleo são ácido oleico (8 a 12%); ácido linolênico (65 a 75%); GLA (8 a 11%); ácido palmítico (5 a 8%); ácido esteárico (1,5%); outros ácidos (0,5%).

Propriedades: o óleo de prímula contém ácidos graxos poli-insaturados, que são precursores das PG anti-inflamatórias no organismo.

Modo de uso: 1 cápsula de 500 mg ao dia.

### Anti-inflamatório não esteroideal tópico

A aplicação tópica de anti-inflamatório não esteroideal é eficaz no manejo das mastalgias com efeitos colaterais mínimos. O escore de dor diminui significativamente quando comparado ao placebo ( $p < 0,0001$ ). Utiliza-se o diclofenaco gel (50 mg).

### Tamoxifeno

Ensaio clínico randomizado demonstraram benefício do tamoxifeno para a mastalgia cíclica com eficácia de 72 a 90%, com taxa de efeitos colaterais de 20%, principalmente alterações menstruais e ondas de calor. O alívio da dor pode ser alcançado, na maioria das pacientes, com dose de 10 mg ao dia com duração de 3 meses.

Alternativa tópica em forma de gel poderá ser o afimoxifeno. Trata-se de um potente antiestrogênio que apresenta um potente metabólito do tamoxifeno em sua fórmula. Encontrase em fase II de estudo. Os resultados iniciais com uso de 4 mg, em 4 ciclos, mostraram diminuição da dor ( $p=0,010$ ), do edema ( $p=0,012$ ) e das nodularidades ( $p=0,017$ ) quando comparado ao placebo. Além disso, é bem tolerado e apresenta poucos efeitos colaterais<sup>15</sup>.

### Bromoergocriptina

Eficaz nas mastalgias cíclicas, sendo que um terço das pacientes apresenta efeitos colaterais como náuseas, cefaleia, hipotensão postural e obstipação. As respostas às mastalgias refratárias são pobres.

Dose máxima de 5 mg ao dia. Devido aos efeitos colaterais, inicia-se com 1,25 mg ao dia ao deitar, aumentando-se gradativamente 1,25 mg por dia, a cada 2 semanas, até atingir a dose máxima — por períodos de 3 a 6 meses<sup>13-15</sup>.

### Lisurida

Apresenta redução significativa das mastalgias cíclicas, quando comparado ao placebo. Eficácia similar à da

bromoergocriptina, porém, em decorrência dos efeitos colaterais, foi descontinuada pela indústria farmacêutica. Administrada em dose de 0,2 mg ao dia<sup>14,15</sup>.

### Danazol

Mostra-se superior à bromoergocriptina nas mastalgias refratárias, com taxa de efeitos colaterais de 22 a 30%, sendo graves em 6 a 15%. Efeitos adversos mais comuns são irregularidade menstrual, ganho de peso, hirsutismo, oleosidade cutânea, acne, mudanças da voz, cefaleia e náusea. Tem potencial teratogênico e não pode ser ingerido com anticoncepcional. Administrado em dose de 100 a 200 mg ao dia<sup>15</sup>.

### Análogos do Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)

Apresentam-se como a medicação mais eficaz nas mastalgias intensas e refratárias. No entanto, os efeitos colaterais são intensos, com alterações menstruais, cefaleia, náusea, depressão, ressecamento vaginal, perda da libido e redução da massa óssea. Tem indicação restrita. Utiliza-se a goserelina na dose de 3,6 mg ao mês subcutânea<sup>13,14</sup>.

Para progestágenos, diuréticos e polivitamínicos, não há comprovação de eficácia na literatura que fundamentem seu uso no tratamento da mastalgia<sup>13-15</sup>.

Em relação ao tratamento cirúrgico, este parece não ter papel importante no manejo da mastalgia e sua indicação ainda é controversa<sup>13-15</sup>.

### Conclusão

A mastalgia é uma queixa comum nos consultórios de mastologia, motivada na maioria das vezes pela cancerofobia. Dessa forma, mastologistas precisam estar familiarizados com o tema. Depreende-se dos dados de literatura, que a orientação verbal proporciona o controle adequado da mastalgia na maior parte das vezes. Na prática clínica, é possível verificar de forma consistente esse dado, uma vez que descartada a possibilidade de câncer de mama, após adequada investigação, as pacientes referem alívio ou desaparecimento da queixa algíca. O tratamento medicamentoso fica reservado para os casos refratários à orientação verbal, ressaltando-se que essa abordagem apresenta efeito limitado no tempo.

### Referências

1. Gebrim LH, Lima GR, Nazário ACP, Kemp C. New concepts in breast pain. In: Figueira ASS, Dias EN, Silva HMS, Barbosa CSD, editors. Mastology: breast disease. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 12-5.

2. Mansel RE. ABC of breast diseases. *Breast Pain BMJ*. 1994;309(6958):866-8.
3. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. *Benign disorders and diseases of the breast concepts and clinical management*. 2nd ed. London: WB Saunders; 2000.
4. Millet AV, Dirbas FM. Clinical management of breast pain: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57(7):451-61.
5. Plu-Bureau G, Lê MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC. Cyclical Mastalgia and Breast Cancer Risk: Results of A French Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1229-31.
6. Steinbrunn BS, Zera RT, Rodriguez JL. Mastalgia. Tailoring treatment to type of breast pain. *Postgrad Med*. 1997; 102(5):183-98.
7. Wang FY, Fentiman IS. Epidemiology and endocrinology of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat*. 1985;6(1):5-36.
8. De Luca LA, Gonçalves MFVS, Carvalho LR. Mastalgia cíclica pré-menstrual: placebo versus outras drogas. *Rev Assoc Med Bras*; 2006. p. 265-952.
9. De Luca LA. Considerações sobre doenças benignas da mama. *Bol Reg São Paulo (SBM)*. 2003; Junho.
10. Boff RA, Wisintainer F. *Mastologia Moderna: abordagem multidisciplinar*. Caxias do Sul; Mesa Redonda; 2006. 468 p. ilus.
11. Gateley CA, Miers M, Mansel RE, Hughes LE. Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff Mastalgia Clinic. *JR Soc Med*. 1992;85(1):12-5.
12. Barros ACS, Mottola Junior J, Ruiz CA, Borges MN, Pinotti JA. Resultados da conduta não medicamentosa (orientação verbal) para tratamento da mastalgia. *Rev Bras Mastol*. 1997;7:3-8.
13. Frasson A, Novita G, Camargo Millen E, Zerwes F, Brenelli FP, Luzzato F et al. *Doenças da mama: guia prático baseado em evidências*. São Paulo: Atheneu, 2011.
14. Chagas CR, Menke CH, Vieira JR, Boff RA. *Tratado de Mastologia da Sociedade Brasileira de Mastologia*. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.
15. Mansel R, Goyal A, Le Nestour E, Masini-Etévé V, O'Connell K; Afimoxifene (4-OHT) Breast Pain Research Group. A phase II trial of Afimoxifene (4-hydroxytamoxifen gel) for cyclical mastalgia in premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(3):389-97.

# O valor da marcação tumoral prévia à quimioterapia neoadjuvante e sua relação com a resposta patológica e o tratamento cirúrgico do carcinoma mamário localmente avançado

*The role of tumor marking prior to neoadjuvant chemotherapy and its relationship with pathologic response and surgical treatment of locally advanced breast cancer*

René Aloísio da Costa Vieira<sup>1</sup>, Ângelo Gustavo Zucca Matthes<sup>1</sup>, Antônio Bailão Jr.<sup>1</sup>, Ana Paula Hidem Uema Watanabe<sup>2</sup>, Ligia Maria Kerr<sup>3</sup>, Cristovam Scapulatempo Neto<sup>3</sup>, Gilberto Uemura<sup>4</sup>, Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira<sup>5</sup>

## Descritores

Câncer de mama  
Tratamento neoadjuvante  
Técnicas de diagnóstico cirúrgico  
Patologia, classificação  
Patologia cirúrgica

## Keywords

Breast neoplasms  
Neoadjuvant therapy  
Surgical diagnostic techniques  
Pathology, classification  
Pathology, surgical

## RESUMO

As pacientes com carcinoma de mama localmente avançado da mama são candidatas à quimioterapia neoadjuvante. A grande maioria delas apresenta resposta parcial ao tratamento, isto é, redução da dimensão do tumor. Entretanto, a taxa de resposta patológica completa é de apenas 24%, mesmo nos esquemas mais efetivos, como na associação de antraciclina com taxano. Um dos benefícios da quimioterapia neoadjuvante é a possibilidade da cirurgia conservadora da mama, e um dos desafios é avaliar com exatidão o grau de resposta tumoral ao tratamento. A resposta clínica é determinada por meio de exames físicos e de imagem, os quais não são suficientes para prever com acurácia o tamanho do tumor ou a resposta patológica completa em relação ao exame padrão-ouro, que é o histopatológico da peça cirúrgica. Além disso, é necessário considerar que após a quimioterapia neoadjuvante pode ocorrer fragmentação do tumor, originando-se lesões residuais multifocais, de difícil detecção aos métodos de imagem. Em estudos sobre a quimioterapia neoadjuvante, observou-se que não há uniformidade no tipo de exame utilizado para a avaliação clinicopatológica da resposta tumoral; não há descrição exata sobre a metodologia utilizada na marcação pré-operatória do tumor, e nem sempre toda a área tumoral pré-quimioterapia neoadjuvante é ressecada, fato que dificulta a avaliação exata da resposta a este tipo de quimioterapia. Portanto, resta a dúvida: em quais circunstâncias a cirurgia conservadora da mama após a quimioterapia neoadjuvante está bem indicada? Neste artigo, discute-se as diferentes formas de marcação do tumor, a avaliação da resposta patológica e sua importância, principalmente quando se pretende realizar a cirurgia conservadora no carcinoma de mama localmente avançado.

## ABSTRACT

*Patients with locally advanced breast carcinoma are candidates for the neoadjuvant chemotherapy. The majority of them have partial response to treatment, i.e., reduction in tumor size; however, the rate of pathological complete response is of only 24%, even with the association of anthracycline and*

Trabalho realizado no Núcleo de Mastologia do Hospital de Câncer de Barretos (HCB) – Barretos (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do HCB – Barretos (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Radiologia, Divisão de Radiologia Mamária do HCB – Barretos (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Departamento de Anatomia Patológica do HCB – Barretos (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>5</sup>Departamento de Radiologia, Divisão de Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: René Aloísio da Costa Vieira – Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII – Rua Antenor Duarte Villela, 1.331 – Doutor Paulo Prata – CEP: 147884-400 – Barretos (SP), Brasil – E-mail: posgrad@hccancerbarretos.com.br

Conflitos de interesse: não há.

Recebido em: 28/03/2012 Aceito em: 15/06/2012



*taxane. One benefit of the neoadjuvant chemotherapy is the possibility of breast-conserving surgery, and the challenge is the accurate assessment of the tumor response degree to treatment. Clinical response is determined by physical exam and imaging studies, which are not sufficient to predict accurately the tumor size or the pathological complete response in relation to the golden-standard test, which is the surgical histopathology. Moreover, it is necessary to consider that after the neoadjuvant chemotherapy there may be tumor fragmentation, originating multifocal lesions, which are difficult to be detected by imaging methods. In studies regarding neoadjuvant chemotherapy, there is no uniformity in the type of test used for clinical and pathological assessments of tumor response, and there is no exact description of the methodology used in the preoperative markup of the tumor bed, which is not always resected after the neoadjuvant chemotherapy. This is a fact that hinders the accurate assessment of response to the neoadjuvant chemotherapy. Therefore, the question is: under which circumstances a breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy is well indicated? This article has discussed the different ways of tumor marking, the evaluation of pathological response and its importance, especially considering breast-conserving treatment of locally advanced breast carcinoma.*

## Introdução

Nas últimas décadas houve uma evolução no tratamento cirúrgico do câncer de mama, e o tratamento conservador, tanto da mama como da axila, tornou-se uma realidade<sup>1,2</sup>. Tal perspectiva permitiu o desenvolvimento da cirurgia oncoplastica, isto é, da utilização de procedimentos consagrados nas cirurgias plástica e reparadora, em pacientes portadoras de câncer das mamas. Este fato facilitou a preservação da mama e permitiu segurança para a realização de reconstruções mamárias imediatas<sup>3</sup>. Concomitantemente, houve uma elevação do número de fármacos disponíveis para o tratamento sistêmico do câncer das mamas, como os taxanos e o trastuzumabe. Demonstrou-se que a quimioterapia neoadjuvante (QTN) associa-se a benefícios semelhantes ao da adjuvante, em termos de sobrevida global<sup>4,5</sup>, e identifica as pacientes com bom prognóstico, que são aquelas que apresentam resposta patológica completa (RPC)<sup>6,7</sup>, correspondendo de 13 a 34% delas. No entanto, a associação do trastuzumabe à quimioterapia em pacientes com tumores HER2 positivos eleva a taxa de RPC a 65%<sup>8</sup>. Além disso, a QTN induz uma alta taxa de resposta clínica objetiva (respostas completa e parcial), que varia entre 49 a 85%, permitindo elevação nas taxas de conservação mamária<sup>9-11</sup>, facilitando a utilização de técnicas de oncoplastia<sup>12</sup> e transformando as pacientes portadoras de carcinoma mamário localmente avançado (CMLA), inicialmente ineligíveis para o tratamento conservador, em candidatas a este tipo de tratamento<sup>9</sup>.

Há diversas classificações patológicas para avaliar a resposta ao tratamento quimioterápico<sup>13</sup>. Entretanto, o achado clínico nem sempre corresponde ao anatomopatológico (AP). O exame clínico<sup>14-16</sup> e os exames de imagem, como mamografia<sup>15,16</sup>, ultrassonografia mamária<sup>15</sup> e ressonância nuclear magnética<sup>14,17,18</sup>, são as maneiras clássicas de se analisar a resposta

ao tratamento, porém não apresentam correlação perfeita com o achado AP, sendo que na ressonância nuclear magnética a correlação tem se mostrado superior<sup>17,18</sup>.

Nas avaliações clínica, radiológica e patológica das respostas à QTN, a mensuração do tumor pode ser realizada em um ou dois eixos, diferindo-se no valor numérico utilizado para o grau de resposta. A classificação da *World Health Organization* (WHO) avalia em dois eixos, classificando em progressão de doença (elevação de 25%), doença estável, respostas parcial (diminuição de 50%) e completa<sup>19</sup>. A classificação *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)<sup>20</sup> avalia em um eixo, classificando em progressão de doença (elevação maior de 20%), doença estável, resposta parcial (diminuição superior a 30%) e patológica completa, sendo esses os critérios mais utilizados na atualidade.

Fato é que os exames de imagem têm se mostrado imperfeitos para serem correlacionados com o achado AP, e nem sempre uma resposta clínica ou uma radiológica completa se associam ao achado AP. Portanto, para o cirurgião, três importantes questões se apresentam a pacientes com o CMLA, as quais serão submetidas à QTN: “o quanto podemos confiar nas respostas patológicas”, “qual a metodologia adequada na marcação e avaliação da área a ser ressecada?” e “quando indicar com segurança a cirurgia conservadora após a QTN?”. Tais questões justificam uma avaliação crítica sobre o assunto.

## Avaliação anatomopatológica

Uma questão crucial é: a diminuição do tumor leva ao aparecimento de uma nova margem cirúrgica? Porém, é necessário considerar que a definição dos tipos de resposta é controversa e há o risco da presença de microscópicos focos de células

residuais no leito tumoral<sup>9,21</sup>. Por exemplo, Miller e Payne dividiram a resposta patológica em cinco graus, com base na redução tumoral e na presença dos ninhos de células isoladas. A classificação japonesa, entretanto, envolve três graus de resposta, baseados na forma e na área tumoral<sup>15</sup>. O NSABP adota alguns critérios, incluindo a ausência de células tumorais invasivas e a presença de pequenas células tumorais no estroma desmoplásico ou hialino, como achados de resposta parcial. A resposta completa é apenas caracterizada na ausência de doença invasora mamária e linfonodal, mesmo com a presença de carcinoma *in situ*<sup>2</sup>.

Portanto, a metodologia de avaliação AP também é controversa, fazendo-se necessária uma padronização. Além disso, para a avaliação da resposta patológica, independente do tamanho do tumor, a avaliação das áreas fibrótica e tumoral é imperativa, pois a forma de avaliar a amostragem patológica pode modificar os resultados, na ausência de critérios universais de avaliação da RPC<sup>13</sup>. A Figura 1 exemplifica uma resposta patológica parcial, porém mostra como o tipo de avaliação macroscópica pode falsamente indicar uma RPC, dependendo do local da representação do tumor para a macroscopia.

Alguns estudos foram realizados na tentativa de caracterizar as formas de doença residual após a QTN. Chen et al.<sup>10</sup> observaram a presença de doença residual como massa solitária em 53,5% das pacientes, tumor multifocal em 23% e ausência de doença, em 23,5%. Tais autores definiram a doença multifocal residual como a presença de focos não contíguos no tecido examinado, no qual, tipicamente, ocorriam ilhas de tumor nas múltiplas lâminas, além de tecido fibrótico, necrose, granulomas e células gigantes. Tanto a presença de tumor residual (>2 cm) como de múltiplos focos esteve relacionada a uma maior taxa de recorrência<sup>9</sup>. Em outro estudo, Huang et al.<sup>22</sup> avaliaram a recorrência em pacientes submetidas à QTN, seguida de mastectomia e radioterapia e subclassificaram a doença residual em formas multifocal e multicêntrica. Foi observada taxa de recorrência superior na presença de doença residual multicêntrica e multifocal, em relação à diminuição concêntrica ou à ausência de tumor<sup>22</sup>.

Em pacientes com carcinoma inflamatório, Mailliez et al.<sup>23</sup> utilizaram três métodos de avaliação de RPC: de Sataloff, de

Chevallier e do NSABP, porém não observaram correlação entre os achados clínicos e patológicos, adotando qualquer um dos três. Estes autores atribuem esse fato a uma avaliação nem sempre exaustiva das peças cirúrgicas, à ausência informação sobre o número de cortes ideal, fatos que determinam uma grande variabilidade entre 6 a 50 cortes por peça. A ausência de tumor na peça pode ser devido ao pequeno número de blocos de parafina confeccionados, bem como a sua localização no tecido mamário. Os autores sugerem que sejam realizadas a avaliação do leito tumoral, da área cicatricial e uma sistemática dos demais quadrantes, bem como da aréola. Além disso, acreditam que seja mandatória a descrição dos métodos de amostragem AP nos trabalhos relacionados à RPC<sup>23</sup>.

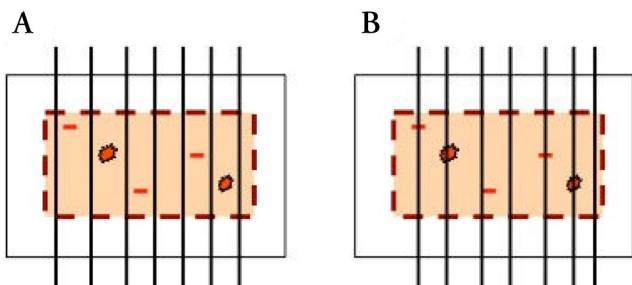
Com o objetivo de avaliar mais atentamente as formas de resposta à QTN, Matthes<sup>12</sup> realizou, em 50 pacientes com CMLA, a tatuagem de todo o leito tumoral prévio à QTN e após o tratamento e ressecou toda a área marcada. Foi então realizada uma avaliação exaustiva da peça cirúrgica, com representação da área fibrótica e tumoral completa. Foram observadas diversas formas de fragmentação tumoral, incluindo diminuição concêntrica, em 44%; macrofragmentação, em 12%; microfragmentação, em 14%; doença estável, em 10%, micro e macrofragmentação, em 6%; carcinoma *in situ*, em 2%; e ausência de tumor, em 2% dos casos. A Figura 2 exemplifica as diferentes formas de resposta patológica encontradas<sup>12</sup>.

Visando à padronização dos critérios AP de resposta à quimioterapia, de tal forma que a avaliação de resposta fosse preditora de sobrevida, Symmans et al.<sup>24</sup> desenvolveram o método de avaliação AP denominado *Residual Cancer Burden*. Neste, avaliou-se a área do leito tumoral, a celularidade e a presença de carcinoma *in situ*. Nos linfonodos axilares, observa-se o número de linfonodos positivos e o maior diâmetro do linfonodo com metástase<sup>24</sup>.

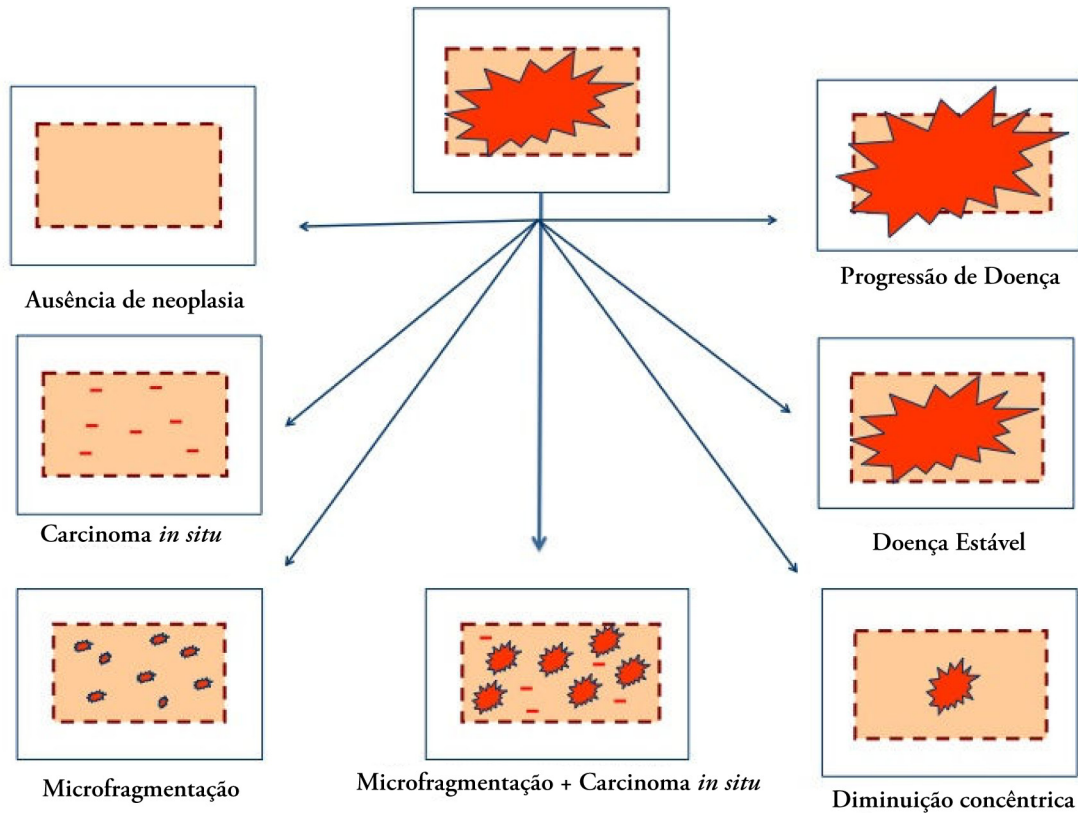
Em suma, o método AP para avaliação pós-tratamento não se encontra padronizado, e muitos patologistas usam a mensuração do tumor pela macroscopia, a qual hiperestima a resposta em 25% e subestima em 56% dos casos<sup>25</sup>. Existem diferentes classificações de resposta, mas é necessária a utilização de critérios universais<sup>13</sup>. Além disso, avaliar o componente invasivo e o intraductal e os linfonodos regionais também é necessário. Atualmente, a RPC é geralmente aceita como a ausência de doença residual invasiva na mama e nos linfonodos<sup>26,27</sup>.

### Marcação tumoral prévia ao tratamento neoadjuvante

Há a necessidade da marcação do leito tumoral previamente à QTN<sup>28</sup>, porém não há ainda um método padrão para marcação do tumor. Os cirurgiões encontram-se sempre no dilema se a ressecção da nova margem, clinicamente normal, pode conter focos microscópicos da doença<sup>9,21</sup>. A Figura 3 exemplifica tal



**Figura 1.** Diferenças entre a localização das áreas a serem delimitadas à macroscopia que podem influenciar o achado anatomopatológico após quimioterapia neoadjuvante. (A) resposta patológica completa; (B) resposta parcial

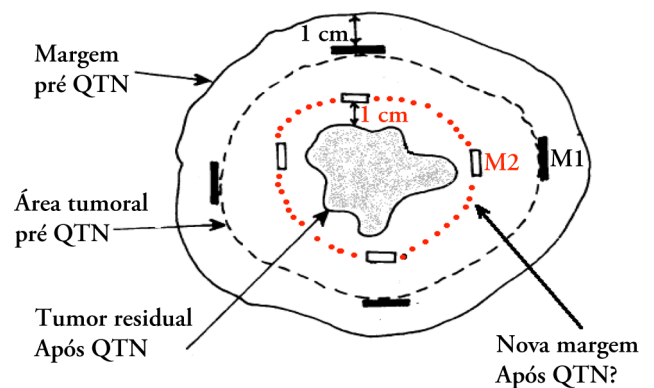


**Figura 2.** Formas de resposta patológica

questionamento, na qual observa-se a regressão do tumor, associado à margem prévia ao tratamento e à nova margem após a QTN. A não marcação do leito tumoral leva a uma elevação de 3,69 do risco de recorrência local<sup>29</sup>, havendo consenso frente à necessidade de marcação do tumor prévia à QTN<sup>27,28</sup>. Há, basicamente, cinco tipos de identificação do leito tumoral, condições estas que devem ser realizadas no pré-operatório, visando à ressecção da área tumoral, a saber: a fotografia, a marcação com tatuagem cutânea, a colocação de um clipe metálico no centro da lesão, a colocação de quatro cliques metálicos em torno da lesão e a colocação de um material não absorvível nas margens. No entanto, não há consenso e estudos prospectivos controlados que avaliem qual dos métodos é mais eficaz.

A utilização de fotografia auxilia na localização da massa, porém, a cada ciclo, o tumor deve ser marcado. A associação de exames de imagem é recomendada, sendo sugerida a utilização da ressonância nuclear magnética no caso de resposta clínica completa, associado à marcação e remoção da área tumoral<sup>28</sup>.

A marcação pela tatuagem cutânea é fácil, simples e de baixo custo (Figura 4). Tem como inconveniente a marcação dos pontos cutâneos na projeção do tumor, sendo necessária a remoção da pele na quadrantectomia<sup>30</sup>. O método é seguro, associando-se à baixa incidência de margem comprometida. Um estudo controlado utilizando tatuagem ou um clipe metálico mostrou que a utilização da tatuagem eleva o tamanho da área de ressecção. Este estudo, porém, não descreveu o tipo de

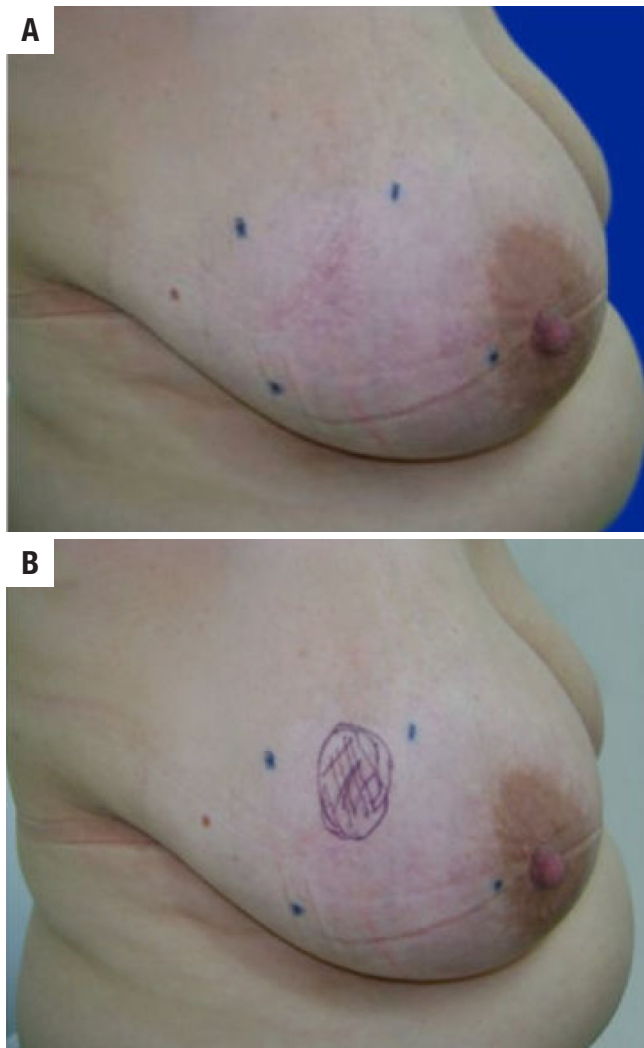


M1: margem inicial; M2: nova margem após a quimioterapia neoadjuvante; QTN: quimioterapia neoadjuvante.

**Figura 3.** Comparação da área de ressecção com as áreas fibrótica e tumoral. Modificada de Aggarwal et al.<sup>33</sup>

resposta patológica, deixando a dúvida se a redução do volume não é decorrente da diminuição concêntrica do tumor<sup>30</sup>.

A utilização do clipe metálico eleva os custos do procedimento, sendo necessária a utilização do equipamento de punção para colocação do mesmo via ultrassonografista e radiologista experientes<sup>31</sup>. Esta utilização também tem como inconveniente a possibilidade de migração do clipe e a necessidade de controle radiológico da peça cirúrgica<sup>32</sup>. Há discussão na literatura quanto à colocação de um ou quatro cliques. A utilização de quatro cliques, apesar de elevar a segurança frente à ressecção da área



**Figura 4.** Exame clínico e tatuagem cutânea. (A): pontos de projeção do tumor pré-quimioterapia neoadjuvante; (B): projeção do tumor inicial e área residual nodular após a quimioterapia neoadjuvante

tumoral, eleva custos totais<sup>33</sup>. A colocação de um clipe facilita a identificação da lesão<sup>31</sup> ou área tumoral previamente à quimioterapia em pacientes com resposta completa<sup>34</sup>, porém tem como inconveniente o fato de as respostas patológicas serem irregulares<sup>9</sup>, podendo conter doença multifocal ou lesões *in situ* associadas<sup>21</sup>. Não há algum estudo controlado comparando a superioridade, ou não, da colocação de um ou quatro cliques metálicos.

O quinto método se baseia na colocação de material nas bordas da lesão, o qual pode ser partículas de carvão mineral (*charcoal*), sendo a margem observada no exame AP<sup>35</sup>. Estudo prospectivo indica que, no período de três meses, o carvão mineral se mostrou seguro na identificação do tumor<sup>10</sup>. O problema deste método é que atualmente o tempo da ressecção tumoral, no esquema ACT (adriamicina, ciclofosfamida e taxano), leva em torno de 24 semanas, isto é, 5,5 meses, ultrapassando a margem de segurança da detecção descrita.

Quem advoga a necessidade de ressecção da área tumoral prévia à quimioterapia, faz-o baseado nas diversas respostas

frente à QTN<sup>9,13,21</sup>. Porém, não há estudo prospectivo controlado que determine o método mais seguro na ressecção de área tumoral prévia à QTN.

### Cirurgia conservadora após quimioterapia neoadjuvante

As taxas de cirurgia conservadora são menores no CMLA. O maior tamanho dos tumores reduz a chance de cirurgia conservadora, mesmo em pacientes submetidas à QTN, sendo de 57,9, 50,0 e 31,3% para tumores de 3,01 a 4, 4,01 a 5 e > 5 cm, respectivamente<sup>36</sup>.

Pacientes portadoras de CMLA com intenção de tratamento conservador constituem um subgrupo nesse contexto. São candidatas ao tratamento conservador as pacientes com as seguintes características: ausência de envolvimento da pele e parede torácica, ausência de doença multicêntrica ou microcalcificações extensas, tumor menor de 5 cm, possibilidade de localização do tumor, ausência de contraindicação da radioterapia, margens negativas e desejo da paciente em preservar a mama<sup>37</sup>.

No Brasil, Matthes<sup>12</sup>, além da quadrantectomia clássica, utilizou técnicas de cirurgia oncoplastica, com vistas ao tratamento conservador no CMLA. Também associou tal tratamento à mastectomia poupadora de pele (*Skin Sparing Mastectomy*), permitindo conservação da mama ou da pele mamária em 34% das pacientes e ampliando os critérios de preservação cutânea ou mamária, ressecando toda área tumoral pré-QTN. A cirurgia conservadora foi oferecida em um subgrupo de pacientes com envolvimento cutâneo localizado e tumores maiores de 5 cm sem *peau d'orange* e a relação mama-tumor fosse favorável<sup>12</sup>. Nesse sentido, apesar do tempo limitado de seguimento, a mastectomia poupadora de pele tem se mostrado segura em tais pacientes<sup>12,38</sup>.

Uma das formas de se avaliar a segurança da cirurgia conservadora após QTN constitui a análise da taxa de recorrência. Na literatura há dificuldade em se avaliar este quesito, visto que muitos trabalhos não separam a taxa de recorrência local-regional em relação à taxa de recorrência da mama submetida à cirurgia conservadora, a chamada *Ipsilateral Breast Tumor Recurrence* (IBTR). Ao se avaliar a taxa de recorrência ipsilateral, observou-se que equivale a 12,7% em pacientes com margens livres, a 15% naquelas com margem inferior a 15 mm e a 20,3%, com margens comprometidas<sup>39</sup>. Em pacientes em que se observa a presença de múltiplos focos tumorais, o risco de recorrência local é 3,3 vezes em relação àquelas com resposta completa ou com diminuição concêntrica do tumor<sup>40</sup>.

A análise da margem e do tipo de resposta é de fundamental importância. É discutido se a diminuição do tumor na QTN leva ao aparecimento de uma nova margem cirúrgica, porém os tipos de resposta são variáveis e há o risco da presença de microscópicos focos de células no leito tumoral. Não há ainda um método padrão para a identificação do tumor no pré-operatório, associado à ressecção da área tumoral no pós-operatório. Os cirurgiões

encontram-se sempre no dilema se a ressecção da nova margem, clinicamente normal, pode deixar focos microscópicos de doença contidos na área da margem tumoral pré-QTN. Portanto, não há consenso quanto à extensão da ressecção cirúrgica pós-QTN. Desta forma, Chen et al.<sup>10</sup> descrevem que a cirurgia conservadora baseia-se na massa macroscópica residual, associada à margem de tecido normal, sendo que, na maioria dos casos, a cirurgia não foi realizada em função do tamanho do tumor prévio à QTN<sup>9</sup>. No entanto, Matthes<sup>12</sup>, avaliando exclusivamente pacientes com CMLA, considera mais segura a remoção de toda a área tatuada, englobando a extensão do tumor pré-QTN<sup>12</sup>.

O contexto da avaliação AP se torna mais importante quando discute-se avaliação das margens cirúrgicas em candidatas à cirurgia conservadora. Kaufmann et al.<sup>28</sup> descrevem diminuição concêntrica do tumor e presença de células residuais na área tumoral inicial, e frente ao novo volume tumoral, relatam que o exame de avaliação intraoperatória das margens deve ser evitado, devido à elevada taxa de margens falso-negativas<sup>28</sup>. Chen et al.<sup>10</sup> descreveram que a presença de doença residual multifocal constitui um risco para recorrência local, relatando que tal fato, geralmente associado a tumores grandes, possivelmente devido à fragmentação irregular do tecido mamário, pode acarretar a ressecção incompleta da doença, mesmo que margens se mostrem negativas. Desta forma, a fragmentação tumoral dificulta uma avaliação precisa da margem cirúrgica, principalmente em pacientes em que não se obteve resposta completa<sup>9</sup>. Faltam estudos prospectivos controlados avaliando a ressecção da área pré-QTN quanto à realização de nova margem cirúrgica pós-QTN.

Na cirurgia conservadora faz-se necessária a remoção do tumor com margem de segurança, além de radioterapia pós-operatória<sup>1</sup>. As pacientes submetidas à cirurgia conservadora constituem um subgrupo, no qual as condições clínicas e radiológicas deram suporte a tal procedimento. As pacientes portadoras do CMLA, submetidas à QTN e ao tratamento conservador, em que a margem se mostra comprometida, frequentemente realizam mastectomia. As pacientes tratadas com cirurgia conservadora devem ser submetidas à radioterapia<sup>1,2</sup>. Neste contexto, ao se considerar uma nova margem, a partir da resposta à QTN, mesmo na presença de margens livres, focos microscópicos tumorais não determinados pelos exames de imagem ou pela amostragem AP possivelmente são controlados com a radioterapia adjuvante, determinando níveis aceitáveis de recorrência. Desse modo, a seleção de candidatas à cirurgia conservadora deve ser criteriosa<sup>12,37</sup>. Os achados clínicos e radiológicos pré-QTN devem ser avaliados juntamente com aqueles após a QTN, associados à avaliação criteriosa das margens e realização de radioterapia adjuvante.

Em suma, em pacientes submetidas à QTN e ao tratamento conservador, a marcação do leito tumoral leva à diminuição nas taxas de margem comprometida<sup>33</sup> e de recorrência<sup>29</sup>, havendo consenso frente à necessidade de marcação do tumor prévia à quimioterapia<sup>27</sup>. A não marcação do tumor dificulta

a avaliação e a segurança das margens, elevando-se a taxa de margens comprometida<sup>30</sup>, principalmente nas pacientes portadoras de CMLA e nas candidatas à cirurgia conservadora.

## Conclusões

Não há critérios clínicos ou radiológicos consistentes que possam prever com certeza o tipo de resposta patológica à QTN. Os critérios AP de avaliação não são universais, podendo ocorrer diferenças em função do tipo de amostragem realizada. Neste sentido, independente do critério adotado, a marcação da área tumoral prévia à QTN deve ser realizada de maneira rotineira. Do mesmo modo, deve-se considerar a ressecção da área prévia à QTN, até que estudos prospectivos controlados avaliem tal questão.

## Referências

1. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227-32.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41.
3. Kaur N, Petit JY, Rietjens M, Maffini F, Luini A, Gatti G, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(7):539-45.
4. 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.
5. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-93.
6. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2011;47(14):2084-90.
7. Mathieu MC, Bonhomme-Faivre L, Rouzier R, Seiller M, Barreau-Pouhaer L, Travagli JP. Tattooing breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2233-8.
8. Folgueira MA, Snitcovsky IM, Del Valle PR, Katayama ML, Brentani MM, Vieira RAC. Transcriptional profile and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(3):347-52.
9. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. *Cancer*. 2010;116(12):2856-67.
10. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2303-12.
11. Parmar V, Krishnamurthy A, Hawaldar R, Nadkarni MS, Sarin R, Chinoy R, et al. Breast conservation treatment in women with

- locally advanced breast cancer – experience from a single centre. *Int J Surg.* 2006;4(2):106-14.
12. Matthes AGZ. Análise de fatores clínicos, radiológicos e patológicos que influenciam o tratamento cirúrgico do câncer de mama localmente avançado, submetido à quimioterapia neoadjuvante. Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Vol. Doutor. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2010. p. 149.
  13. Kurosumi M. Significance and problems in evaluations of pathological responses to neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer.* 2006;13(3):254-9.
  14. Prati R, Minami CA, Gornbein JA, Debruhl N, Chung D, Chang HR. Accuracy of clinical evaluation of locally advanced breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2009;115(6):1194-202.
  15. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 2006;243(2):257-64.
  16. Loehberg CR, Lux MP, Ackermann S, Poehls UG, Bani MR, Schulz-Wendtland R, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: which diagnostic procedures can be used? *Anticancer Res.* 2005;25(3c):2519-25.
  17. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(5):1193-9.
  18. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(3):868-77.
  19. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47(1):207-14.
  20. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16.
  21. El-Didi MH, Moneer MM, Khaled HM, Makarem S. Pathological assessment of the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy and its implications for surgical management. *Surg Today.* 2000;30(3):249-54.
  22. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Hortobagyi GN, et al. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(2):351-7.
  23. Mailliez A, Baranzelli MC, Giard S, Ceugnart L, Vanlemmens L, Belkacemi Y, et al. Is there a reliable method to assess the complete pathologic response on the tumor after neo-adjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer toward recommendations for the pathologic process? Experience in 56 patients treated in a single institution. *Breast J.* 2010;16(5):464-71.
  24. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414-22.
  25. Apple SK, Suthar F. How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? *Breast.* 2006;15(3):370-6.
  26. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):814-9.
  27. Schwartz GF, Hortobagyi GN, Masood S, Palazzo J, Holland R, Page D. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, PA. *Hum Pathol.* 2004;35(7):781-4.
  28. Kaufmann M, von Minckwitz G, Rody A. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. *Breast.* 2005;14(6):576-81.
  29. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu TK, Woodward WA, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer.* 2007;110(11):2420-7.
  30. Aggarwal V, Agarwal G, Lal P, Krishnani N, Mishra A, Verma AK, et al. Feasibility study of safe breast conservation in large and locally advanced cancers with use of radiopaque markers to mark pre-neoadjuvant chemotherapy tumor margins. *World J Surg.* 2008;32(12):2562-9.
  31. Espinosa-Bravo M, Sao Aviles A, Esgueva A, Cordoba O, Rodriguez J, Cortadellas T, et al. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(12):1038-43.
  32. Alonso-Bartolome P, Ortega Garcia E, Garijo Ayensa F, de Juan Ferre A, Vega Bolivar A. Utility of the tumor bed marker in patients with breast cancer receiving induction chemotherapy. *Acta Radiol.* 2002;43(1):29-33.
  33. Esserman LE, Cura MA, DaCosta D. Recognizing pitfalls in early and late migration of clip markers after imaging-guided directional vacuum-assisted biopsy. *Radiographics.* 2004;24(1):147-56.
  34. Dash N, Chafin SH, Johnson RR, Contractor FM. Usefulness of tissue marker clips in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(4):911-7.
  35. Ko K, Han BK, Jang KM, Choe YH, Shin JH, Yang JH, et al. The value of ultrasound-guided tattooing localization of nonpalpable breast lesions. *Korean J Radiol.* 2007;8(4):295-301.
  36. James T, McCahill L, Ratliff J, Ashikaga T, Single R, Sheehy-Jones J, et al. Quality assessment of neoadjuvant therapy use in breast conservation: barriers to implementation. *Breast J.* 2009;15(5):524-6.
  37. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer.* 2003;98(6):1150-60.
  38. Prabhu R, Godette K, Carlson G, Losken A, Gabram S, Fasola C, et al. The impact of skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction in patients with Stage III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(4):e587-93.
  39. Rouzier R, Extra JM, Carton M, Falcou MC, Vincent-Salomon A, Fourquet A, et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol.* 2001;19(18):3828-35.
  40. Ishitobi M, Ohsumi S, Inaji H, Ohno S, Shigematsu H, Akiyama F, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) in patients with operable breast cancer who undergo breast-conserving treatment after receiving neoadjuvant chemotherapy: Risk factors of IBTR and validation of the M. D. Anderson Prognostic Index. *Cancer.* 2012.

# INSTRUÇÕES AOS AUTORES

## Instruções aos autores

A Revista Brasileira de Mastologia (Rev Bras Mastologia) – ISSN 0140-8058 é o órgão de publicação científica da Sociedade Brasileira de Mastologia e se propõe a divulgar artigos que contribuam para o aperfeiçoamento e o desenvolvimento da prática, da pesquisa e do ensino da Mastologia e de especialidades afins. Todos os manuscritos, após aprovação pelos Editores serão avaliados por dois ou três revisores qualificados (peer review), sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou que não se enquadrem na política editorial da revista serão rejeitados não cabendo recurso. Os comentários dos revisores serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativa de sua conservação. Somente após aprovações finais dos revisores e editores, os manuscritos serão encaminhados para publicação. O manuscrito aceito para publicação passará a ser propriedade da Revista e não poderá ser editado, total ou parcialmente, por qualquer outro meio de divulgação, sem a prévia autorização por escrito emitida pelo Editor Chefe.

Todas as pesquisas, tanto as clínicas, como as experimentais, devem ter sido executadas de acordo com a *Declaração de Helsinki V* (1996). Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96).

A Revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

Os artigos publicados na Revista Brasileira de Mastologia seguem os requisitos uniformes proposto pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, atualizado em outubro de 2008 e disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org>

## Apresentação e submissão dos manuscritos

Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês.

A Revista Brasileira de Mastologia recebe para publicação as seguintes categorias de manuscritos: Artigo Original, Artigo de Revisão, Artigo de Atualização, Relatos de Caso, Cartas e Editoriais.

**Artigo Original:** descreve pesquisa experimental ou investigação clínica - prospectiva ou retrospectiva, randomizada ou duplo cego. Devem ter de 2.000 a 4.000 palavras, excluindo ilustrações (tabelas, figuras [máximo de cinco]) e referências [máximo de 30]. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação. Todos manuscritos devem apresentar: Título em português/inglês, Resumo estruturado, Palavras-chave, Abstract, Keywords, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências.

**Artigo de Revisão:** Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre determinado assunto, de modo a conter uma análise comparativa dos trabalhos na área, que discuta os limites e alcances metodológicos, permitindo indicar perspectivas de continuidade de estudos naquela linha de pesquisa e devendo conter conclusões. Devem ser descritos os procedimentos adotados para a revisão, bem como as estratégias de busca, seleção e avaliação dos artigos, esclarecendo a delimitação e limites do tema. Sua extensão máxima deve ser de 4.000 palavras e o número máximo de referências bibliográficas de 40. A seleção dos temas é baseada em planejamento estabelecido pelo Editor Chefe e Editores Associados. Os artigos desta categoria são habitualmente encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área. Contribuições espontâneas poderão ser aceitas. O número de autores das revisões poderá variar entre um e três, dependendo do tipo de texto e da metodologia empregada. Deve apresentar Título, Resumo/Abstract (sem necessidade de estruturação), Descritores/Keywords, Texto (com ou sem subtítulos) e Referências. As instruções gerais para figuras, tabelas e referências são as mesmas dos artigos originais.

**Artigo de Atualização:** Revisões do estado-da-arte sobre determinado tema, escrito por especialista a convite dos Editores. Deve ter: Resumo, Palavras-chave, Título em Inglês, Abstract, Keywords e Referências

**Relato de Caso:** São manuscritos relatando casos clínicos inéditos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. Devem observar a estrutura: Introdução, Relato do caso (com descrição do paciente, resultados de exames clínicos, seguimento, diagnóstico), Discussão (com dados de semelhança na literatura) e Conclusão. Devem apresentar: Resumo (não estruturado), Palavras-chave, Título em Inglês, Abstract (não estruturado) e Keywords e no máximo 20 Referências

**Cartas ao Editor:** têm por objetivo comentar ou discutir trabalhos publicados na revista ou relatar pesquisas originais em andamento. Serão publicadas a critério dos Editores, com a respectiva réplica quando pertinente. Não devem ultrapassar 600 palavras e 5 referências

**Editorial:** escritos a convite, apresentando comentários de trabalhos relevantes da própria revista, pesquisas importantes publicadas ou comunicações dos editores de interesse para a especialidade.

## Preparo do Manuscrito:

A) Folha de rosto:

- Título do artigo, em português e inglês, contendo entre dez e doze palavras, sem considerar artigos e preposições. O Título deve ser motivador e deve dar idéia dos objetivos e do conteúdo do trabalho;
- nome completo de cada autor, sem abreviaturas;
- indicação do grau acadêmico e afiliação institucional de cada autor, separadamente. Se houver mais de uma afiliação institucional, indicar apenas a mais relevante;

- indicação da Instituição onde o trabalho foi realizado;
- nome, endereço, fax e e-mail do autor correspondente;
- fontes de auxílio à pesquisa, se houver;
- declaração de inexistência de conflitos de interesse.

B) Segunda folha

**Resumo e Descritores:** Resumo, em português e inglês, com no máximo 250 palavras. Para os artigos originais, deverá ser estruturado (Objetivo, Métodos, Resultados, Conclusões), ressaltando os dados mais significativos do trabalho. Para Relatos de Caso, Revisões ou Atualizações e Nota Prévia, o resumo não deverá ser estruturado. Abaixo do resumo, especificar no mínimo cinco e no no máximo dez descritores (Keywords) que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DECS – Descritores em ciências da Saúde – disponível no endereço eletrônico <http://www.decs.bvs.br>

C) Texto

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito.

Em todas as categorias de manuscrito, a citação dos autores no texto deverá ser numérica e seqüencial, utilizando algarismos arábicos entre parênteses e sobrescritos.

As normas a serem seguidas foram baseadas no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* e publicado no artigo *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* disponível também para consulta no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

## Apresentação do texto

Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®.

Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas Referências Bibliográficas. Quando usar siglas ou abreviaturas, descrevê-las por extenso na primeira vez em que forem mencionadas no texto.

## Resumo

O Resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma idéia geral do trabalho. Todos os artigos submetidos deverão ter resumo em português ou espanhol e em inglês (*abstract*), entre 150 e 250 palavras. Para os Artigos Originais, os resumos devem ser estruturados incluindo objetivos, métodos, resultados e conclusões. Para as demais categorias, o formato dos resumos pode ser o narrativo, mas preferencialmente com as mesmas informações. Não devem conter citações e abreviaturas. Destacar no mínimo três e no máximo seis termos de indexação, extraídos do vocabulário "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS – [www.bireme.br](http://www.bireme.br)), quando acompanharem os resumos em português ou espanhol, e do *Medical Subject Headings* - MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>), quando acompanharem o "Abstract". Se não forem encontrados descritores disponíveis para cobrirem a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos ou expressões de uso conhecido.

## Introdução

Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos casos já publicados, epidemiologia da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Expor claramente os objetivos do trabalho.

## Métodos

Iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não, etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dê as referências, além da descrição resumida do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado. Nos Relatos de Casos, as seções Material e Métodos e Resultados são substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

## Resultados

Deve se limitar a descrever os resultados encontrados sem incluir interpretações e comparações. Apresentar os resultados em seqüência lógica, com texto, tabelas e figuras.

## Discussão

Deve explorar adequada e objetivamente os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura, realçando as informações novas e originais obtidas na investigação. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. A Discussão

deve culminar com as conclusões, indicando caminhos para novas pesquisas ou implicações para a prática profissional. Para Relatos de Casos, basear a Discussão em ampla e atualizada revisão da literatura.

## Agradecimentos

Devem ser incluídas colaborações de pessoas, instituições ou agradecimento por apoio financeiro, auxílios técnicos, que mereçam reconhecimento, mas não justifica a inclusão como autor.

## Referências

As referências devem ser listadas ao final do artigo, numeradas consecutivamente, seguindo a ordem em que foram mencionadas a primeira vez no texto, baseadas no estilo Vancouver (consultar: "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Medical Publication" ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html))). Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou "in press" indicando-se o periódico, volume e ano.

Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Quando em número maior, citar os seis primeiros autores seguidos da expressão et al. Exemplos:

### Artigos de Periódicos ou Revistas:

Del Giglio A, Pinhal MA. Perfilamento genético no câncer de mama: uma breve revisão para o mastologista. Rev Bras Mastologia. 2005; 15(1):45-50.

### Livros:

Montoro A F. Mastologia. São Paulo: Sarvier, 1984.

### Capítulos de Livro:

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005. Chapter 39, Multifetal gestation. p. 911-43.

### Com autoria:

Von Hoff DD, Hanauske AR. Preclinical and early clinical development of new anticancer agents. In: Kufe DW, Bast RC Jr, Hait WN, Hong WK, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E 3rd, editors. Holland-Frei cancer medicine. 7th ed. Hamilton (ON): BC Decker Inc.; 2006. p. 600-16.

### Dissertações e Teses:

Steinmacher DI. Avaliação da biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático na propedêutica de lesões palpáveis e não palpáveis da mama [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina; 2005.

### Publicações eletrônicas

Macchetti Alexandre Henrique, Marana Heitor Ricardo Cosiski. Mammographic density as risk factor for breast cancer. Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]. 2007[cited 2008 Feb 27]; 29(10): 493-6. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032007001000001&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007001000001&lng=en&nrm=iso). doi: 10.1590/S0100-72032007001000001

**Tabelas e Figuras:** A apresentação desse material deve ser em preto e branco, em folhas separadas, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. No verso de cada figura e tabela deve estar anotado o nome do manuscrito e dos autores. Todas as tabelas e

figuras também devem ser enviadas em arquivo digital, as primeiras preferencialmente em arquivos Microsoft Word® e as demais em arquivos Microsoft Excel®, Tiff ou JPG. As grandezas, unidades e símbolos utilizadas nas tabelas devem obedecer a nomenclatura nacional. Fotografias de cirurgia e de biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais, serão consideradas para impressão colorida, sendo o custo adicional de responsabilidade dos autores.

**Legendas:** Imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto.

**Abreviaturas e Siglas:** Devem ser precedidas do nome completo quando citada pela primeira vez no texto. Nas tabelas, figuras devem ser conter seu significado abaixo da tabela.

Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor ou editor, constando a fonte de referência onde foi publicada.

O texto digitado no programa "Word for Windows, com espaço duplo, com letras de tamanho que facilite a leitura (recomendamos as de nº 14). Deve ser submetido eletronicamente por meio do endereço: [revistabrasileirademastologia@gmail.com](mailto:revistabrasileirademastologia@gmail.com)

A Revista Brasileira de Mastologia reserva o direito de não aceitar para avaliação os artigos que não preencham os critérios acima formulados.

## Submissão do manuscrito

O manuscrito enviado deverá ser acompanhado de carta assinada por todos os autores, autorizando sua publicação, declarando que o mesmo é inédito e que não foi, ou está sendo submetido à publicação em outro periódico.

Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria do manuscrito e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado apenas por contribuições substanciais durante: (1) concepção, planejamento, execução, análise e interpretação dos resultados, (2) redação ou revisão do manuscrito de forma intelectualmente importante e, (3) aprovação final da versão a ser publicada. Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão, especialmente se o total de autores exceder seis.

### Deverão ser enviados ainda:

- Declaração de Conflito de Interesses, quanto pertinente, A Declaração de Conflito de Interesses, segundo Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000, veda que em artigo científico seja feita promoção ou propaganda de quaisquer produtos ou equipamentos comerciais.
- Certificado de Aprovação do Trabalho pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição em que o mesmo foi realizado.
- Informações sobre eventuais fontes de financiamento da pesquisa.
- Artigo que trata de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração de que os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre Informado. Os trabalhos deverão ser submetidos por meio do endereço eletrônico: [revistabrasileirademastologia@gmail.com](mailto:revistabrasileirademastologia@gmail.com)





PRODUÇÃO EDITORIAL



Uma empresa do Grupo ZP

Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César  
São Paulo/SP - CEP 01415-000  
Tel.: 55 11 2978-6686  
[www.zeppelini.com.br](http://www.zeppelini.com.br)

**Para anunciar nesta revista:**  
Departamento de Publicidade (Zeppelini Editorial)  
[publicidade@zeppelini.com.br](mailto:publicidade@zeppelini.com.br)  
Tel.: +55 11 2978-6686

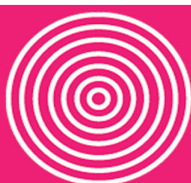


# EU AMO MEUS PEITOS

Essas mulheres não têm vergonha de se prevenir contra o câncer de mama.

Procure o mastologista e faça a mamografia. Esse é um direito da mulher a partir dos 40 anos.

**Cuidar da saúde é questão de cidadania.**



Sociedade Brasileira de Mastologia

# 17<sup>th</sup> WORLD CONGRESS ON BREAST DISEASES

of the Senologic International Society – SIS. 

17º CONGRESSO MUNDIAL DE MASTOLOGIA

Salvador  
**BAHIA**  
2012

10 a 13 de Outubro - Brasil

Palestrantes Internacionais

Convidados:

Umberto Veronesi (Itália)  
Armando Giuliano (EUA)  
Emil Ruetigers (Holanda)  
Virgilio Sacchini (EUA)  
Giuseppe Viale (Itália)  
Krishna Clough (França)  
Gail Lebovic (EUA)  
Mario Rietjens (Itália)  
Stephen Feig (EUA)  
Werner Audrescht (Alemanha)  
Peter Cordeiro (EUA)  
Robert Mansel (UK)  
Benjamin Anderson (EUA)  
Julio Ibarra (EUA)  
Bruno Fornage (EUA)  
Luis T. Campos (EUA)  
Mohammed Jahanzed (EUA)  
Eduardo Gonzalez (Argentina)  
Eduardo Cazap (Argentina)  
Vineet Gupta (India)  
Daniel Makes (Indonésia)  
Luiz Souhami (Canadá)  
Jean Marc Piat (França)

## VALORES DE INSCRIÇÃO

CATEGORIAS	Até 15/05/2012	De 16/05/2012 até 10/07/2012	De 11/07/2012 até 10/09/2012	NO LOCAL DO EVENTO
<b>Membros da SIS e SBM</b>	R\$ 600,00	R\$ 750,00	R\$ 900,00	R\$ 1050,00
<b>Não Membros SIS e SBM</b>	R\$ 750,00	R\$ 900,00	R\$ 1050,00	R\$ 1200,00
<b>Médicos Residentes*</b>	R\$ 300,00	R\$ 375,00	R\$ 450,00	R\$ 525,00
<b>Estudantes*</b>	R\$ 300,00	R\$ 375,00	R\$ 450,00	R\$ 525,00
<b>Outros Profissionais</b>	R\$ 225,00	R\$ 300,00	R\$ 375,00	R\$ 450,00

Maiores informações estão disponíveis no site [www.mastologia2012.com.br](http://www.mastologia2012.com.br). Acesse e cadastre-se para receber nossos informativos eletrônicos.



[www.mastologia2012.com.br](http://www.mastologia2012.com.br)

Realização



Apoio



Agência Oficial de Turismo



Tel.: (55) (71) 2104-3420  
E-mail: [turismo@eventusturismo.com.br](mailto:turismo@eventusturismo.com.br)  
[www.eventusturismo.com.br](http://www.eventusturismo.com.br)

Secretaria Executiva



Rua Lucaia, 209 - Ed. Eventus Empresarial - Horto Florestal  
CEP: 40295-130 - Salvador - Bahia - Brasil  
Tel: (55) (71) 2104-3477 - Fax: (55) (71) 2104-3434  
E-mail: [eventus@eventussystem.com.br](mailto:eventus@eventussystem.com.br)  
<http://www.eventussystem.com.br>