



Revista Brasileira de Mastologia

Volume 20, Número 3, Jul-Set 2010

Editor

Luiz Henrique Gebrim
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - São Paulo (SP) - Brasil

Editoria técnica

Edna Terezinha Rother

Corpo editorial nacional

Afrânio Coelho de Oliveira
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ) - Brasil

Ângela Flávia Logullo
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - São Paulo (SP) - Brasil

Antonio Luiz Frasson
Pontifícia Universidade Católica - RS (PUCRS) - Porto Alegre (RS) - Brasil

Carlos Gilberto Crippa
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) - Florianópolis (SC) - Brasil

Carlos Henrique Menke
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Porto Alegre (RS) - Brasil

César Cabello dos Santos
Universidade de Campinas (UNICAMP) - Campinas (SP) - Brasil

Dalton Ivan Steinmacher
Faculdade INGA da Unidade de Ensino Superior INGA (UNINGA) Maringá (PR) - Brasil

Daniel Guimarães Tiezzi
Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto (USP) - Ribeirão Preto (SP) - Brasil

Edson dos Santos Marchiori
Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ) - Brasil

Fernando Cotait Maluf
Hospital Sírio Libanês (HSL) - São Paulo (SP) - Brasil

Francisco Cyro R. Campos Prado Filho
Universidade Federal de Uberlândia (UFU) - Uberlândia (MG) - Brasil

Gerson Antonio dos Santos Mourão
Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas (FCECON) - Manaus (AM) - Brasil

Henrique Moraes Salvador Silva
Hospital Mater Dei - Belo Horizonte (MG) - Brasil

Corpo editorial internacional

Barry C. Lembersky
UPMC Cancer Center Magee - Womens Hospital - Pittsburgh (PA) - EUA

Benjamin O. Anderson
University of Washington - Seattle (WA) - EUA

Editores associados

Benedito Borges da Silva
Universidade Federal do Piauí (UFPI) - Teresina (PI) - Brasil

Juarez Antônio de Sousa
Hospital Materno Infantil (HMI) - Goiânia (GO) - Brasil

Marcelo Madeira
Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM) - São Paulo (SP) - Brasil

Heraldo Francisco da Costa Pedreira
Universidade Estadual do Pará (UEPA) - Belém (PA) - Brasil

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - São Paulo (SP) - Brasil

Ivo Carelli Filho
Faculdade de Medicina da Fundação do ABC (FMABC) - Santo André (SP) - Brasil

João Bosco de Barros Wanderley
Associação de Amparo à Maternidade e Infância (AAMI) - Campo Grande (MS) - Brasil

José Mauro Secco
Universidade Federal do Amapá (UNIFAP) - Macapá (AP) - Brasil

José Ricardo Paciência Rodrigues
Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Botucatu (SP) - Brasil

Lincon Jo Mori
Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP) - Brasil

Maria Bethânia da Costa Chein
Universidade Federal do Maranhão (UFMA) - São Luís (MA) - Brasil

Mário Gáspare Giordano
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) - Rio de Janeiro (RJ) - Brasil

Maurício Augusto S. Magalhães Costa
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ) - Brasil

Mychely Fernandes Rêgo
Hospital Aeroporto - Salvador (BA) - Brasil

Roberto Alfonso Arcuri
Instituto Nacional do Câncer (INCA) - Rio de Janeiro (RJ) - Brasil

Ruffo de Freitas Júnior
Universidade Federal de Goiás (UFG) - Goiânia (GO) - Brasil

Gail Lebovic
Cooper Clinic - Dallas (TX) - EUA

Julio Ibarra
Memorial Care Breast Center at Orange Coast - Fountain Valley (CA) - EUA

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)

Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

Presidente	Carlos Ricardo Chagas (RJ)
Vice-Presidente Norte	Licurgo N. Bastos Júnior (PA)
Vice-Presidente Nordeste	Sergio Ferreira Juaçaba (CE)
Vice-Presidente Centro-Oeste	João Bosco Machado da Silveira (GO)
Vice-Presidente Sudeste	Ângelo do Carmo S. Mathes (SP)
Vice-Presidente Sul	Carlos Henrique Menke (RS)
Secretário-Geral	Roberto José S. Vieira (RJ)
Secretário-Adjunto	Adriana de Freitas Torres (PB)
Tesoureiro-Geral	Marcos Wajnberg (RJ)
Tesoureiro-Adjunto	José Clemente Linhares (PR)
Comissão Científica	Henrique Moraes Salvador Silva (MG)
Conselho Deliberativo	Diógenes L. Basegio (RS)



**Sociedade Brasileira
de Mastologia**

Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55, sala 801, Centro – 20031-050 – Rio de Janeiro (RJ)
Tels.: (21) 2262-7306 (2)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

Revisão e diagramação:



Zeppelini Editorial Ltda.
Rua Dr. César, 530, conj. 1.308 – CEP 02012-002 - São Paulo (SP)
Tel. (11) 2978-6686
www.zeppelini.com.br

SUMÁRIO

EDITORIAL

ARTIGOS ORIGINAIS

- 107** Mudança dos critérios Qualis!
Editores das Revistas Científicas das Sociedades de Especialidade filiadas à Associação Médica Brasileira
- 109** Análise da expressão de carboidratos no estroma do carcinoma ductal invasivo da mama e sua correlação com dados clínicos e histopatológicos
Carbohydrates expression analysis in stroma of breast invasive ductal carcinoma and its correlation with clinical and histopathological datas
Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo, Marina Ferraz Cordeiro, Carmelita Bezerra de Lima Cavalcanti, Joelma Rodrigues de Souza, Eduardo Isidoro Carneiro Beltrão
- 115** Immediate breast reconstruction in pregnancy and lactation
Reconstrução mamária imediata na gestação e na lactação
Cicero de Andrade Urban, Rubens Lima, Eduardo Schünemann, Cléverson Spautz, Iris Rabinovich
- 122** Correlação entre as medidas antropométricas e o comprometimento linfonodal de pacientes pós-menopausadas com câncer de mama
Correlation between anthropometric measurements and lymph node metastases in postmenopausal women with breast cancer
Karine Angélica Cintra, André Mattar, Yong K Joo, Alexandre Melitto, Ângela Flavia Logullo Waitzberg, Luiz Henrique Gebrim
- 126** Abordagem cirúrgica das mamas por via axilar
Breast surgical approach by axillary incision
Ângelo do Carmo Silva Matthes, Ângelo Gustavo Zucca Matthes
- 135** Características epidemiológicas das pacientes com câncer de mama atendidas em hospital público de Macapá (AP)
Characteristics of patients with breast cancer who are taken care of in public hospital in Macapá (AP), Brazil
Emílio Daniel Pacheco de Sousa, Leda do Socorro Gonçalves Farias Rêgo
- 142** Esporotricose mimetizando metástase cutânea de câncer de mama
Sporotrichosis simulating breast neoplasm metastasis
Thais Neves Costa, Livia Ribeiro Célem, David Rubem Azulay, Mônica Manela Azulay
- 145** Metástase ocular após câncer de mama
Ocular metastasis after breast cancer
Sérgio Ferreira Juaçaba, Márcia Dallyane Santana Costa de Freitas, Antonio Fernando Melo Filho, Idelfonso Oliveira Chaves de Carvalho, Sionara Melo Figueiredo de Carvalho, Joseni Dutra Gomes, Heloisa Oliveira Magalhães, Gláucia Mesquita Cordeiro
- 149** Neoadjuvância sistêmica
Systemic neoadjuvance
José Luiz Pedrini, Mario Casales Schorr, Regina Pedrini Braga, Ricardo Francalacci Savaris, Bianca da Silva Marques
- 156** Linfonodo sentinela em câncer de mama: situações especiais na prática clínica
Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: special situations in clinical practice
Solange Maria Torchia Carvalho, Fabiana Baroni Alves Makdissi

RELATOS DE CASOS

ARTIGO DE REVISÃO

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Millar

LANOLINA ANIDRA PURA



Sua paciente merece todo carinho na hora de amamentar

- Para o cuidado das mamas.¹
- Melhora a condição dos mamilos, promovendo hidratação e emoliência no período da amamentação.^{2,3}
- Sem potencial alergênico.⁴
- Não é necessário lavar: retire apenas o excesso antes das mamadas.^{1,6}



Referências Bibliográficas: 1. Informações de Rotulagem e Embalagem do Produto Millar. 2. CADWELL K. et al. Pain reduction and treatment of sore nipples in nursing mothers. The Journal of Perinatal Education, 13(1): 29-35; 2004. 3. NEIF-ERT MR. Clinical aspects of Lactation. Promoting breastfeeding success. Clinics in Perinatology, 26(2): 281-306; 1999. 4. Internal report, Avaliação clínica da compatibilidade cutânea primária e cumulativa e da ausência do potencial alergênico de um produto cosmético após repetidas aplicações sob apósitos humanos. HRIPT. Achê Laboratórios Farmacêuticos S.A. Millar - Lanolina Pura. Estudo/Ref. Produto: EBI0102/08.0939. Instituto de Bioengenharia da Pele EVIC Brasil. São Paulo, 16 de dezembro de 2008. 5. Aleitamento Materno. BVS - Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: < <http://bvsm.sau.gov.br/html/pt/dicas/29aleitamento.htm> >. Acesso em Julho de 2009. 6. COCA KP & ABRÃO ACFV. An evaluation of the effect of lanolin in healing nipple injuries. Acta Paul Enferm, 21(1): 11-6; 2008.

 **CAC**
Central de atendimento
a clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a qui.)
8:00 h às 12:00 h (sex.)

O leite materno é um alimento completo, recomendado até os 2 anos de idade ou mais.⁵

achē

Mudança dos critérios Qualis!

A Associação Médica Brasileira (AMB) preocupada com o futuro das publicações científicas brasileiras, depois da divulgação dos novos critérios QUALIS da CAPES, vem desde agosto de 2009 organizando uma série de encontros em sua sede em São Paulo, em parceria com a Associação Brasileira de Editores Científicos – ABEC Brasil. Os encontros resultaram em um editorial denominado *Classificação dos periódicos no sistema QUALIS da CAPES – a mudança dos critérios é URGENTE!* Este foi assinado por 62 editores de revistas científicas e publicado na íntegra em todas elas e em outras inúmeras principalmente na área da saúde, evidenciando uma sensibilização e um envolvimento cada vez maior dos periódicos nacionais em discutir problemas comuns.¹

A comunidade científica continua preocupada com as perspectivas, os rumos e o futuro dos periódicos brasileiros^{2,3}. Assim, na reunião de 18 de março os editores presentes puderam avaliar as repercussões do primeiro Editorial que serviu de base para discussões em eventos e reuniões científicas pelo país. Esta última reunião contou com a participação da Dra. Lilian Caló, Coordenadora de Comunicação Científica e Avaliação do SciELO, que apresentou estudo comparativo dos periódicos brasileiros na referida base classificados por dois critérios: o primeiro conforme o fator de impacto ISI/JCR, que usa somente as revistas indexadas na base Thomson Reuters, e segundo um índice composto pela somatória simples dos fatores de impacto ISI/JCR e do SciELO. O fator de impacto SciELO, que também considera citações de todos os periódicos da sua base, modifica significativamente o número de citações obtidas e, conseqüentemente, eleva o fator de impacto dos periódicos brasileiros. Este fato ficou mais evidente com a demonstração apresentada pela Dra. Caló do ganho percentual obtido pelos periódicos com a adoção do índice composto. Fica claro que associar outros índices, criar equivalências ou alternativas diversas podem favorecer a qualificação das revistas nacionais, melhorando sua visibilidade e favorecendo a indexação internacional. Também deve se considerar que os pesquisadores nacionais estão preferindo publicar seus conteúdos em revistas estrangeiras ao invés de fazê-los em revistas nacionais. Esta escolha, melhora a qualificação do Programa de Pós-graduação aos quais estão inseridos, conquistam fator de impacto mais elevado e aumentam o índice H; tudo isso única e exclusivamente por conta dos novos critérios adotados pela CAPES. A busca de maior visibilidade e qualidade da produção nacional não deve ser avaliada somente pelos artigos, mas também por maior qualificação de nossos periódicos para que eles sejam reconhecidos internacionalmente.

Considerando que para atual avaliação trienal da CAPES os critérios já estão definidos, os editores reunidos decidiram elaborar um novo editorial contendo uma lista de sugestões a ser encaminhada para a coordenação da CAPES para a próxima avaliação. A lista de sugestões que complementam a do primeiro editorial é a seguinte:

- *revisão dos critérios usados pela CAPES para classificação dos periódicos, sugerindo que seja adotado o fator de impacto composto pela somatória dos fatores de impacto ISI/JCR e SciELO;*
- *obtenção de um assento para a ABEC Brasil (Associação Brasileira dos Editores Científicos) no Conselho Técnico Científico da CAPES, para que os editores possam ser ouvidos no processo;*
- *solicitação da “Bolsa do Editor” junto ao CNPq para auxílio à editoração científica destinada a editores de revistas brasileiras que recebem apoio da referida agência de fomento. Este recurso tem por objetivo aprimorar a qualidade das revistas obtendo maior dedicação de seus editores às funções editoriais;*

Além disto, os editores reunidos decidiram obter apoio da Academia Brasileira de Ciências, da FINEP e do Deputado Eleuses Vieira de Paiva para suas reivindicações e sugestões. Num segundo momento os editores solicitarão ao CNPq detalhamento dos resultados e dos critérios adotados para distribuição dos recursos dos Editais para Auxílio à Editoração (AED). Com estas informações os editores pretendem construir um banco de dados com informações sobre orçamentos anuais dos periódicos brasileiros que será útil para análise comparativa e cooperação mútua. A divulgação dos dois editoriais e sua discussão continua sendo nossa meta em buscar o reconhecimento que os periódicos nacionais necessitam e merecem.

Referências

1. Classificação dos Periódicos no sistema QUALIS da CAPES – A mudança dos critérios é urgente! Rev Assoc Med Bras. 2010; 56(2):127-43.
2. de Lucena AF, Tibúrcio RV. Qualis periódicos: visão do acadêmico na graduação médica. Rev Assoc Med Bras. 2009; 55(3):247-248.
3. Rocha-e-Silva Mauricio. O novo Qualis, ou a tragédia anunciada. Clinics. 2009 Jan; 64(1):1-4.

Assinam este editorial:

Adagmar Andriolo

Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial

Araldo José Hernandez

Revista Brasileira de Medicina do Esporte

Benedito Barraviera

Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases

Bogdana Victoria Kadunc

Surgical & Cosmetic Dermatology da Soc. Brasileira de Dermatologia

Bruno Caramelli

Revista da Associação Médica Brasileira

Dejair Caitano do Nascimento

Hansenologia Internationalis

Domingo M. Braile

Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular

Edmund Chada Baracat

Revista da Associação Médica Brasileira

Edna T Kimura

Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia

Edson Marchiori

Revista Radiologia Brasileira

Eduardo de Paula Vieira

Revista Brasileira de Coloproctologia

Eros Antônio de Almeida

Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Flávia Machado Revista

Brasileira de Terapia Intensiva

Gilberto Camanho

Revista Brasileira de Ortopedia

Gustavo Gusso

Medicina Família e Comunidade

Ivomar Gomes Duarte

Revista de Administração em Saúde

João Ferreira de Mello Júnior

Brazilian Journal of Otorhinolaryngology

Joel Faintuch

Revista Brasileira de Nutrição Clínica

José Antônio Baddini Martinez

Jornal Brasileiro de Pneumologia

José Eduardo Ferreira Manso

Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

José Heverardo da Costa Montal

Revista da Associação Brasileira de Medicina de Tráfego

José Luiz Gomes do Amaral

Revista da Associação Médica Brasileira

José Luiz Martins

Archives of Pediatric Surgery

Jurandyr Moreira de Andrade

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Luiz Augusto Casulari

Brasília Médica

Luiz Eugenio Garcez Leme

Revista Geriatria e Gerontologia

Luiz Felipe P. Moreira

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Marcelo Madeira

Revista Brasileira de Mastologia

Marcelo Riberto

Revista Acta Fisiátrica

Marcus Bastos

Jornal Brasileiro de Nefrologia

Mário Cícero Falcão

Revista Brasileira de Nutrição Clínica

Mario J. da Conceição

Revista da Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Mauricio Rocha e Silva

Revista Clinics

Milton Artur Ruiz

Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

Milton K. Shibata

Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia

Mittermayer Barreto Santiago

Revista Brasileira de Reumatologia

Nelson Adami Andreollo

Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva

Nivaldo Alonso Brazilian

Journal of Craniomaxillofacial Surgery

Oswaldo Malafaia

Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva

Paulo Manuel Pêgo Fernandes

São Paulo Medical Journal

Regina Helena Garcia Martins

Brazilian Journal of Otorhinolaryngology

Renato Soibelman

Procionoy Journal de Pediatria

Ricardo Fuller

Revista Brasileira de Reumatologia

Ricardo Guilherme Viebig

Arquivos de Gastroenterologia

Ricardo Nitrini

Dementia & Neuropsychologia

Rosângela Monteiro

Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular

Sergio Lianza

Revista Medicina de Reabilitação

Sigmar de Mello

Rode Brazilian Oral Research

Winston Bonetti Yoshida

Jornal Vascular Brasileiro

Análise da expressão de carboidratos no estroma do carcinoma ductal invasivo da mama e sua correlação com dados clínicos e histopatológicos

Carbohydrates expression analysis in stroma of breast invasive ductal carcinoma and its correlation with clinical and histopathological datas

Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo^{1,2*}, Marina Ferraz Cordeiro^{1*}, Carmelita Bezerra de Lima Cavalcanti¹, Joelma Rodrigues de Souza³, Eduardo Isidoro Carneiro Beltrão^{1,4}

Descritores

Carcinoma ductal de mama
Lecitinas
Imunoistoquímica
Carboidratos

RESUMO

Objetivos: Analisar o perfil de carboidratos no estroma do carcinoma ductal invasivo, usando histoquímica com lectinas, e correlacionar os achados com dados clínicos e histopatológicos. **Métodos:** Estudo retrospectivo baseado na análise dos casos de 30 pacientes diagnosticados com carcinoma ductal invasivo durante o período de maio a outubro de 2008. As mostras tumorais foram submetidas à histoquímica com lectinas, na qual foram utilizadas as lectinas conjugadas à peroxidase: PNA-Per, 25 mg/mL, UEA-I-Per, 40 mg/mL e Con A-Per, 40 mg/mL específicas para D-galactose, L-fucose e glicose/manose, respectivamente. Posteriormente, os achados histoquímicos foram relacionados com os dados clínicos e histopatológicos (idade, invasão linfonodal, *status* para p53, tamanho tumoral e variante histológica) das pacientes. **Resultados:** Na histoquímica com lectinas, a Con A reconheceu a matriz extracelular em 53,33% dos casos, enquanto a PNA e a UEA-I reconheceram 30 e 40%. Já o endotélio de vasos sanguíneos foi mais reconhecido pela UEA-I (40% dos casos) que a Con A (10% dos casos). Biópsias de pacientes cuja matriz extracelular foi reconhecida pela Con A foram positivas também para p53 ($p = 0,029$), e todos os casos positivos para p53 ($p = 0,041$) tiveram os respectivos endotélios vasculares reconhecidos por essa lectina. O reconhecimento do estroma pela UEA-I em relação à variante histológica pouco diferenciada mostrou-se significativo ($p = 0,034$) em relação às demais variáveis analisadas. **Conclusões:** Os resultados indicaram o potencial das lectinas como sondas eficientes e os glicoconjugados de estroma como biomarcadores ou fonte de informações da biologia tumoral do carcinoma ductal invasivo.

ABSTRACT

Objectives: To analyze the carbohydrates profile in the stroma of invasive ductal carcinoma, using lectin histochemistry, and correlate the findings with clinical and histopathological data. **Methods:** Retrospective study based on analysis of 30 cases from patients previously diagnosed with invasive ductal carcinoma during the period from May to October 2008. Tumour samples were subjected to the lectin histochemistry technique, in which the peroxidase-conjugated lectins were used: PNA-Per, 25

Keywords

Carcinoma, ductal, breast
Lecthins
Immunohistochemistry
Carbohydrates

¹ Setor de Patologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE), Brasil.

² Doutorando em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE), Brasil.

³ Doutoranda em Saúde Pública pelo Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Recife (PE), Brasil.

⁴ Professor adjunto do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE), Brasil.

* Os dois autores contribuíram igualmente na execução e redação do artigo

Financiamento: CNPq, CAPES e FACEPE

Endereço para correspondência: Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo – Avenida Professor Moraes Rêgo s/n, 60, CEP 50670-901 – Cidade Universitária – Recife (PE), Brasil.. Fax: + 55 81 21268484. E-mail: moacyroraculo@gmail.com

Recebido em: 06/07/2010. Aceito em: 27/08/2010

*mg/mL, UEA-I-Per, 40 mg/mL e Con A-Per, 40 mg/mL específicos for D-galactose, L-fucose and glucose/mannose respectively. Subsequently the histochemical findings were correlated with clinical and histopathological data (age, lymph node invasion, status to p53, tumor size and histological variant) of the patients. **Results:** In lectin histochemistry, the Con A stained the extracellular matrix of 53.33% of cases, while the PNA and UEA-I recognized 30 and 40% of the ECM, respectively. The blood vessels endothelium was most recognized by the lectin UEA-I (40%) than Con A (10%). Biopsies from patients with ECM stained by Con A were also positive for p53 ($p = 0.029$), and all positive cases to p53 ($p = 0.041$) had the respective endothelium recognized by the same lectin. The ECM staining by the UEA-I in relation to poorly differentiated histological variant showed a significant difference ($p = 0.034$) between the variants analyzed. **Conclusions:** The results indicated the potential of lectins as efficient probes and stromal glycoconjugates as biomarker or source of information in the diagnosis of invasive ductal carcinoma.*

Introdução

Dentre os tumores malignos da mama, o carcinoma ductal invasivo (CDI) representa o maior grupo, constituindo entre 65 a 80% dos carcinomas mamários, sendo essa neoplasia caracterizada pela formação tubular que invade o estroma adjacente¹. Estudos de Micke e Östman em 2004² indicam que alterações genéticas apenas em células tumorais não são suficientes para gerar um tumor maligno, mas que um ambiente estromal permissivo é também necessário. O local de início do crescimento de um tumor, a posterior disseminação das células malignas na vasculatura e/ou sistema linfático e, finalmente, o estabelecimento de uma metástase a distância são todos os processos em que fatores estromais estão altamente envolvidos^{3,4}.

Sob condições fisiológicas normais, o estroma serve como uma importante barreira à transformação do parênquima, à interação entre células epiteliais, mantém a polaridade do microambiente epitelial e modula a inibição do crescimento^{5,6}. No entanto, o compartimento estromal sofre alterações em resposta às lesões epiteliais e emergentes, podendo ter um papel fundamental na iniciação e progressão do câncer^{5,7}. Essas alterações podem incluir o recrutamento de células imunes e endoteliais proporcionando crescimento e remodelamento da matriz extracelular (MEC), bem como um novo suprimento sanguíneo contribuindo para o crescimento tumoral e metástase^{8,6}.

Sob o ponto de vista molecular, a MEC é uma complexa rede de proteínas e glicosaminoglicanos, ou seja, polímeros de carboidratos que fazem ligações com proteínas da MEC para formar proteoglicanos. Além dessas moléculas, um número de glicoproteínas, como o colágeno, a fibronectina, a elastina e a laminina são componentes importantes encontrados na MEC⁹.

A glicosilação impulsiona o arranjo específico de oligossacarídeos ligados às glicoproteínas ou glicolipídios nas células de mamíferos. Tem sido bem estabelecido que a glicosilação desempenhe papéis importantes na modulação das funções fisiológicas críticas e suas alterações de impacto e condução de processos patológicos. Especificamente, as alterações na com-

posição e quantidade de moléculas associadas à glicosilação da superfície celular são características comuns de transformação maligna e progressão. Funcionalmente, uma glicosilação aberrante facilita a invasão tumoral e a metástase¹⁰.

Variações na expressão de carboidratos nos vários processos metabólicos, de desenvolvimento e de reconhecimento celular, possibilitam o uso das lectinas como marcadores estruturais, revelando a organização das superfícies celulares e mudanças durante envelhecimento e patologias¹¹⁻¹³. Em histoquímica, as lectinas têm sido intensamente utilizadas para caracterização de superfícies celulares como sondas na detecção de mudanças na glicosilação e na expressão de carboidratos, que ocorrem durante a embriogênese, o crescimento e a doença⁸. Nesta última, as lectinas têm sido empregadas no auxílio de diagnósticos histopatológicos, para o mapeamento dos estágios de diferenciação e dediferenciação, o nível de malignidade e a capacidade de metástases em tecidos de mama^{11,12}, pele¹³, pulmão¹⁴, entre outros. Assim, este estudo objetivou analisar a expressão de carboidratos no estroma de pacientes portadoras de CDI, por meio da histoquímica com lectinas, e correlacionar esses achados com dados clínicos e histopatológicos.

Métodos

Seleção de casos

O estudo retrospectivo e experimental baseou-se na análise de 30 casos de CDI, do setor de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas de Pernambuco, durante o período de maio a outubro de 2008. Foram retiradas desse setor 30 amostras de tumor emblocados em parafina, bem como os dados clínicos e histopatológicos das pacientes, cuja média de idade foi de 52 anos, com idade máxima de 83 e mínima de 35 anos — os demais dados encontram-se resumidos na Tabela 1. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Humana do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Tabela 1. Dados clínicos e histopatológicos da população avaliada (n = 30)

Paciente	Idade	Invasão linfonodal	Tamanho do tumor (cm)	Variante histológica	p53
1	67	+	4,3	BD	-
2	49	-	9	PD	-
3	40	-	1,4	PD	-
4	42	-	5	ID	+
5	83	+	4,5	PD	-
6	55	-	1,4	ID	-
7	57	-	1,8	PD	-
8	57	-	1,8	PD	-
9	40	-	1,8	PD	-
10	76	+	3	BD	-
11	54	+	2,8	PD	+
12	62	+	4	PD	-
13	62	+	1,8	PD	-
14	40	-	1,2	PD	-
15	45	-	1,2	BD	+
16	62	+	4	PD	-
17	43	-	7	PD	+
18	41	-	2	PD	-
19	63	-	4	PD	+
20	80	-	2	PD	-
21	39	-	12	PD	+
22	39	-	2	BD	-
23	36	-	4	BD	+
24	50	-	4,5	ID	+
25	42	+	9,5	PD	+
26	69	-	4	PD	+
27	52	-	1,1	PD	-
28	35	+	6	PD	+
29	72	-	1,3	ID	-
30	54	-	2	PD	-

+: presença ou positividade; -: ausência ou negatividade; PD: pouco diferenciado; ID: Intermediariamente diferenciados; BD: bem diferenciado.

Histoquímica com lectinas

Os blocos de parafina foram cortados em secções de 4 µm e submetidos a técnica de histoquímica com lectinas¹¹. Brevemente, os cortes foram tratados com tripsina, Metanol-H₂O₂ e encubados com as lectinas conjugadas a peroxidase Con A-Per, específica para glicose/manose, PNA-Per, para D-galactose, UEA-I-Per e para L-fucose, nas concentrações de 40 mg/mL, 25 mg/mL e 40 mg/mL, respectivamente. O controle negativo foi obtido omitindo-se a lectina, assim como incubando a lectina já inibida pelo seu carboidrato específico. As bordas livres de tumor foram utilizadas como controle normal. Os dados clínicos e histopatológicos ana-

lisados foram: idade da paciente no diagnóstico, invasão linfonodal, *status* para p53, tamanho do tumor e variante histológica.

Análise dos resultados

No estroma foi analisada a marcação das lectinas na MEC e nos endotélios vasculares; os fibroblastos/miofibroblastos foram excluídos da análise pela intensa fibrose hialina, o que dificultava a análise das marcações. A MEC foi considerada positiva se mais de 30% da área da matriz tumoral estivesse marcada; todas as lâminas, bem como suas triplicatas, foram avaliadas por três especialistas na área. A mar-

cação para p53 foi caracterizada como positiva se $> 10\%$ das células apresentassem positividade nuclear. O tamanho do tumor foi descrito como \geq ou $\leq 4,0$ cm, e a variante histológica foi classificada como tumores bem diferenciados (BD), intermediariamente diferenciados (ID) ou tumores pouco diferenciados (PD). A análise de significância dos dados foi realizada por meio do teste qui-quadrado e de Fisher para aqueles em que 50% das frequências esperadas eram menores que cinco, de modo que os valores significativos são dados por $p \leq 0,005$.

Resultados

Os resultados demonstram que há uma relação significativa entre a marcação da MEC pela lectina Con A, bem como do endotélio vascular (Figura 1A), com a positividade para p53. Assim, como há uma relação entre a MEC reconhecida pela UEA-I (Figura 1B) e a variável pouco diferenciada, como mostrado nas Tabelas 2 e 3. Não observamos resultados significativos no reconhecimento de elementos estromais pela lectina PNA, conforme descrito na Tabela 4.

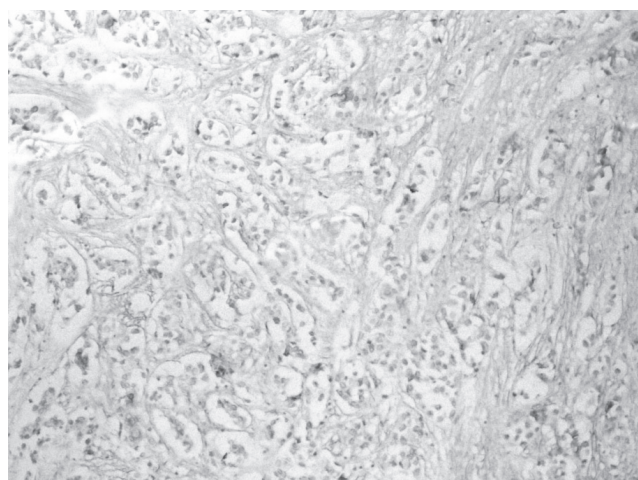


Figura 1. (A) Endotélio vascular do estroma do carcinoma ductal invasivo (CDI) intensamente positivo para Con A (100x); (B) matriz extracelular (MEC) fortemente reconhecida pela lectina UEA-I (100x).

Tabela 2. Correlação da marcação da MEC e endotélio vascular pela Con A com dados clínicos e histopatológicos

Con A	Idade (≥ 40 anos)	Invasão linfonodal	p53	Tamanho do tumor (≥ 4 cm)	Variante histológica (PD)
MEC	$p = 0,249$	$p = 0,086$	$p = 0,029^*$	$p = 0,732$	$p = 0,596$
Endotélio vascular	$p = 0,640$	$p = 0,672$	$p = 0,041$	$p = 0,448$	$p = 0,672$

PD: pouco diferenciado; MEC: matriz extracelular.

Tabela 3. Correlação da marcação da MEC e endotélio vascular pela UEA-I com dados clínicos e histopatológicos

UEA-I	Idade (≥ 40 anos)	Invasão Linfonodal	p53	Tamanho do tumor (≥ 4 cm)	Variante histológica (PD)
Desmoplasia	$p = 0,469^*$	$p = 0,051$	$p = 0,757$	$p = 0,765$	$p = 0,034$
Endotélio vascular	$p = 0,531^*$	$p = 0,626$	$p = 0,643$	$p = 0,654$	$P = 0,745$

PD: pouco diferenciado; *utilizado o teste de Fisher.

Tabela 4. Correlação da marcação da MEC e endotélio vascular pela PNA com dados clínicos e histopatológicos

PNA	Idade (≥ 40 anos)	Invasão linfonodal	p53	Tamanho do tumor (≥ 4 cm)	Variante histológica (PD)
Desmoplasia	$p = 0,655$	$p = 0,139$	$p = 0,804$	$p = 0,290$	$p = 0,794$
Endotélio vascular	---	---	---	---	---

PD: pouco diferenciado.

Discussão

Na era pós-genômica outras moléculas começam a ter relevância na pesquisa por biomarcadores de valor diagnóstico e prognóstico, como os carboidratos. No momento em que o genoma está decifrado, a decodificação do glicocódigo é ainda incipiente, a versatilidade dessas moléculas em codificar informações biológicas é evidenciada quando a combinação de dois idênticos monossacarídeos podem se ligar e formar 11 diferentes dissacarídeos contendo informações biológicas diferentes^{15,16}. Essas informações encontram-se alteradas durante a carcinogênese, tanto no parênquima quanto no estroma.

Na mama e em outros tumores, as modificações do estroma no processo neoplásico sugerem que os componentes presentes no microambiente tumoral desempenham um importante papel na patogênese da doença¹⁷. Segundo estudo recente, os principais genes superexpressos na MEC dos carcinomas ductais *in situ* e invasivos são de proteoglicanos e glicoproteínas, como fibronectinas, elastina, lamininas e colágeno, o que evidencia a importância dos carboidratos nesse processo⁹. Nosso estudo, baseado em lectinas como sondas histológicas específicas para carboidratos, corrobora esses resultados, baseados em análise de expressão gênica, mostrando um maior reconhecimento dessas lectinas pela MEC transformada. Além disso, uma glicosilação alterada dos receptores celulares e nos seus respectivos ligantes na MEC vem sendo cada vez mais observada na literatura como importante fenômeno para migração da célula através do estroma¹⁸.

A relação entre a p53 e os ligantes de Con A, expressos na MEC e endotélios de vasos presentes nas amostras de CDI, pode se dar pelo fato de os tumores positivos para p53 serem mais agressivos, apresentando maior grau nuclear e histológico¹⁹ e, assim, necessitarem de uma maior expressão desses sacarídeos para realizar invasão e angiogênese. Em estudo recente, Wang et al.²⁰ analisaram a expressão de glicose/manose em proteínas de superfície de células pré-neoplásicas e de carcinoma agressivo e observaram um aumento de afinidade da Con A e do número de proteínas glicosiladas por resíduos específicos a essa lectina tanto nas células pré-neoplásicas em relação ao controle normal quanto na invasiva em relação a estas, reiterado o papel desses monossacarídeos na progressão tumoral. A acessibilidade alterada ao conteúdo de glicose/manose no parênquima do carcinoma ductal invasivo já foi previamente observada pelo nosso grupo^{11,12} e foi visto que entre o tecido normal, doença fibrocística, fibroadenoma e CDI ocorrem alterações quanto à composição de glicose/manose em glicoconjugados de membrana, sendo esta mais intensa em células de CDI.

A L-fucose desempenha importantes funções biológicas durante a diferenciação, desdiferenciação e transformação celular²¹. Em nossos resultados, a variante tumoral pouco diferenciada mostrou-se ricamente fucosilada, indicando uma permissividade estromal à invasão das células neoplásicas, su-

gerindo a UEA-I como biomarcador para essa variante. Em estudos recentes, Yuan et al.^{22,23} observaram que quando células de câncer de mama eram tratadas com alfa-L-fucosidase, enzima que remove os resíduos de L-fucose, ocorria uma diminuição significativa de interação da célula com muitos componentes da MEC, modulando negativamente a progressão tumoral, o que reitera a participação desse monossacarídeo no processo de invasão. Além disso, níveis elevados de fucosilação foram encontrados no soro de pacientes com câncer de mama²⁴, carcinoma ovariano²⁵ e adenocarcinoma de cólon²⁶.

Nossos resultados não mostram associação significativa entre marcação pela PNA no estroma e os dados clínicos e histopatológicos dos pacientes e, até o presente momento, nenhum estudo foi realizado nesse sentido. Poucos trabalhos estudaram associação entre essa lectina e o parênquima do câncer de mama. O trabalho de Mustac et al.²⁷ merece destaque; eles avaliaram o possível papel da PNA como fator prognóstico do CDI; dos 154 tumores estudados, apenas 14 não foram reconhecidos pela PNA. Os autores sugerem que a marcação apical indica uma melhor diferenciação das células tumorais; já a marcação basal está associada com um maior potencial metastático.

Nossos resultados sugerem também uma possível utilização das lectinas no auxílio ao diagnóstico das variantes histológicas. Uma revisão recente de Gemeiner et al. mostra a evolução dos estudos biomédicos utilizando lectinas com fins diagnósticos, apontando essa molécula como sonda promissora²⁸. Estudos posteriores com maior número de pacientes são primordiais para o estabelecimento do valor diagnóstico e prognóstico, com utilidade clínica, fornecido pelos carboidratos, com um foco maior em lugares antes não explorados, como o estroma. Assim, o presente trabalho corroborou a hipótese de que a glicosilação alterada no carcinoma ductal invasivo ocorre não somente nos glicoconjugados do parênquima neoplásico, mas também no estroma, sendo este não apenas um observador passivo, mas um importante coconspirador durante a tumorigênese.

Referências

1. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *Breast J.* 2007;13(2):172-9.
2. Micke P, Östman A. Tumour-stroma interaction: cancer-associated fibroblasts as novel targets in anti-cancer therapy? *Lung Cancer.* 2004;45 Suppl 2:163-75.
3. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(5):392-401.
4. Sund M, Kalluri R. Tumor stroma derived biomarkers in câncer. *Cancer Metast Rev.* 2009;28(1-2):177-83. DOI 10.1007/s10555-008-9175-2.

5. Bhowmick NA, Moses HL. Tumor-stroma interactions. *Curr. Opin. Genet Dev.* 2005;15(1):97-101.
6. Finak G, Bertos N, Pepin F, Sadekova S, Souleimanova M, Zhao H et al. Stromal gene expression predicts clinical outcome in breast cancer. *Nat Med.* 2008;14(5):518-27.
7. Kim JB, Stein R, O'hare MJ. Tumour-stromal interactions in breast cancer: the role of stroma in tumourigenesis. *Tumour Biol.* 2005;26(4):173-85.
8. Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:119-50.
9. Xiao Z, Blonder J, Zhou M, Veenstra TD. Proteomic analysis of extracellular matrix and vesicles. *J Proteomics.* 2009;72(1):34-45.
10. Dennis JW, Granovsky M, Warren CE. Glycoprotein glycosylation and cancer progression. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1473(1):21-34.
11. Beltrão EI, Correia MT, Figueredo-Silva J, Coelho LC. Binding evaluation of isoform 1 from *Cratylia mollis* lectin to human mammary tissues. *Appl Biochem Biotechnol.* 1998;74(3):125-34.
12. Campos LM, Cavalcanti CL, Lima-Filho JL, Carvalho LB, Beltrão EI. Acridinium ester conjugated to lectin as chemiluminescent histochemistry marker. *Biomarkers.* 2006;11(5):480-4.
13. Melo-júnior MR, Araújo-Filho JLS, Patu VJRM, Machado MCFP, Beltrão EIC, Carvalho Júnior LB. Digital image analysis of skin neoplasms evaluated by lectin histochemistry: potential marker to biochemical alterations and tumour differential diagnosis. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42(6):455-60.
14. Thöm I, Schult-Kronefeld O, Burkholder I, Goern M, Andritzky B, Blonski K, et al. Lectin histochemistry of metastatic adenocarcinomas of the lung. *Lung Cancer.* 2007;56(3):391-7.
15. Gabius HJ, Siebert HC, Andre S, Jiménez-Barbero J, Rüdiger H. Chemical biology of the sugar code. *ChemBiochem.* 2004;5(6):741-64.
16. Nangia-Makker P, Conklin J, Hogan V, Raz A. Carbohydrate-binding proteins in cancer, and their ligands as therapeutic agents. *Trends Mol Med.* 2002;8(4):187-92.
17. Noël A, Foidart J-M. The Role of Stroma in Breast Carcinoma Growth in vivo. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 1998;3(2):215-25.
18. Janik ME, Lityńska A, Vereecken P. Cell migration: the role of integrin glycosylation. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(6):545-55.
19. Siroma MS, Baracat FF. Associação entre a presença da proteína p53 e o grau de diferenciação em carcinomas ductais invasivos de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(5):298-303.
20. Wang Y, Ao X, Vuong H, Konanur M, Miller FR, Goodison S et al. Membrane glycoproteins associated with breast tumor cell progression identified by a lectin affinity approach. *J Proteome Res.* 2008;7(10):4313-25.
21. Man Y. Novel Developmental, Cellular and Biochemical Functions of Fucosylated Glycans in Mammals. [Tese]. Doutorado em Patologia. Universidade de Michigan; 2007.
22. Yuan K, Kucik D, Singh RK, Listinsky CM, Listinsky JJ, Siegal GP. Alterations in human breast cancer adhesion-motility in response to changes in cell surface glycoproteins displaying alpha-L-fucose moieties. *Int J Oncol.* 2008;32(4):797-807.
23. Yuan K, Listinsky CM, Singh RK, Listinsky JJ, Siegal GP. Cell surface associated alpha-L-fucose moieties modulate human breast cancer neoplastic progression. *Pathol Oncol Res.* 2008;14(2):145-56.
24. Patel PS, Baxi BR, Adhvaryu SG, Balar DB. Evaluation of serum sialic acid, heat stable alkaline phosphatase and fucose as markers of breast carcinoma. *Anticancer Res.* 1990;10(4):1071-4.
25. Mackinnon WB, Russell P, May GL, Mountford CE. Characterization of human ovarian epithelial tumors (ex vivo) by proton magnetic resonance spectroscopy. *Int J Gynecol Cancer.* 1995;5(3):211-21.
26. Fernández-Rodríguez J Páez de la Cadena M, Martínez-Zorzano VS, Rodríguez-Berrocal FJ. Fucose levels in sera and in tumours of colorectal adenocarcinoma patients. *Cancer Lett.* 1997;121(2):147-53.
27. Mustac E, Melato M, Sasso F, Valkovic T, Bottin C, Jonjic N. The lectin-binding sites for peanut agglutinin in invasive breast ductal carcinomas and their role as a prognostic factor. *J Cancer Res Clin Onol.* 1996;122(11): 693-7.
28. Gemeiner P, Mislovicová D, Tkác J, Svitel J, Pätöprstý V, Hrabárova E et al. Lectinomics II. A highway to biomedical/clinical diagnostics. *Biotechnol Adv.* 2009;27(1):1-15.

Immediate breast reconstruction in pregnancy and lactation

Reconstrução mamária imediata na gestação e na lactação

Cicero de Andrade Urban¹, Rubens Lima², Eduardo Schünemann², Cléverton Spautz², Iris Rabinovich²

Keywords

Breast neoplasms/surgery
Mamoplasty
Pregnancy complications,
neoplastic

Descritores

Neoplasias da mama/cirurgia
Mamoplastia
Complicações neoplásicas
na gravidez

ABSTRACT

Introduction: Pregnancy-associated breast cancer (PABC) includes breast cancer diagnosed during pregnancy and within a year after delivery. At least 10% of the patients with breast cancer who are younger than 40 years of age are pregnant at their diagnosis. Although mastectomy is the most frequent indication, there are no data about immediate breast reconstruction, and most authors recommend delayed reconstruction. **Objective:** The purpose of this paper was to present a model that allows immediate breast reconstruction in this complex group of patients, which no compromise neither oncologic treatment nor the fetus evolution. **Methods:** This study was carried out as retrospective and prospective analysis of consecutive PABC patients who had undergone mastectomy, axillary dissection and immediate breast reconstruction in the Breast Unit of Nossa Senhora das Graças Hospital, in Curitiba (PR), Brazil, from March 2004 until July 2008. **Results:** From a total number of 598 cases of invasive breast cancer, 10 PABC cases (1.7%) were selected. These patients were younger and with more aggressive tumors than non-pregnant ones. Breast reconstructions were performed following a specific decision model designed in our Unit. First trimester patient (n=1) was submitted to immediate reconstruction in one-step surgery with breast implants and contra-lateral symmetry. Second and third trimester patients (n=2) were submitted to temporary expanders. Lactation patients (n=5) were submitted to temporary expanders, or one-step surgery with implants in cases of lactation ceased at least three months ago (n=1). No surgical complications or delay in adjuvant therapy were observed. Only one patient needed postoperative radiotherapy, resulting in Baker 2 capsular contracture. **Conclusions:** All the patients were alive without disease in this group, and the fetus evolutions were not compromised by the surgery. This reconstructive approach minimizes the effects of mastectomy. It does not increase the clinical and oncologic risks, nor compromise the fetus.

RESUMO

Introdução: Câncer de mama associado à gestação (CAG) inclui todos aqueles casos diagnosticados durante o período da gestação até aqueles detectados um ano depois, no período da lactação. Até 10% das pacientes diagnosticadas com câncer de mama antes dos 40 anos estão grávidas. Embora a mastectomia seja a indicação mais frequente nesse grupo, não existem dados sobre a reconstrução mamária imediata, e a maioria dos autores indica que se adie a reconstrução. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi apresentar um modelo que permite a reconstrução mamária imediata nesse grupo complexo de pacientes, sem comprometimento para o tratamento oncológico ou para a evolução fetal. **Métodos:** Trata-se de uma série de pacientes consecutivas com CAG, acompanhadas de maneira retrospectiva e prospectiva, e submetidas à mastectomia e reconstrução mamária imediata na Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças em Curitiba, no período

Study carried out at Breast Unit of Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba (PR), Brazil

¹ MD, PhD, Breast Unit of Hospital Nossa Senhora das Graças – HNSG; Medical and Dentistry School of Universidade Positivo – UP – Curitiba (PR), Brazil.

² MD, Breast Unit of Hospital Nossa Senhora das Graças – HNSG – Curitiba (PR), Brazil.

Corresponding author: e-mail: cicourban@hotmail.com

Recebido em: 09/07/2010 Aceito em: 20/08/2010

entre Março de 2004 até Julho de 2008. **Resultados:** Entre um total de 598 casos de carcinomas invasivos, 10 (1,7%) CAG foram selecionados para este estudo. Essas pacientes eram mais jovens e com tumores biologicamente mais agressivos do que as pacientes fora do período associado com a gestação. A decisão sobre a reconstrução mamária imediata seguiu um protocolo específico criado dentro da unidade. Uma paciente do primeiro trimestre (n=1) foi submetida à reconstrução mamária imediata com prótese definitiva e simetrização. Duas pacientes do segundo e terceiros trimestres (n=2) foram submetidas à reconstrução mamária imediata com expansores. As pacientes diagnosticadas durante a lactação foram submetidas à reconstrução imediata com expansores temporários (n=5) e uma (n=1), cuja lactação tinha cessado há três meses, foi submetida à reconstrução mamária imediata com prótese definitiva e simetrização imediata. Não foram observadas complicações ou atraso no início do tratamento adjuvante neste grupo de pacientes. Uma paciente necessitou radioterapia no plastrão e apresentou contratura capsular tipo Baker 2. **Conclusões:** Todas as pacientes encontram-se vivas e sem evidência de doença neste grupo, e a evolução fetal não foi comprometida pela cirurgia. Esse modelo de reconstrução mamária imediata não compromete o feto, nem aumenta os riscos clínicos e oncológicos.

INTRODUCTION

The definition of pregnancy-associated breast cancer (PABC) includes breast cancer diagnosed during pregnancy and within a year after pregnancy^{1,2}. Although the prevalence of PABC is relatively low (1:3000 deliveries), it puts the medical team in a complex setting, because two individuals are involved: the mother and the unborn child^{3,4}. It is estimated that 3% of all breast cancers may be diagnosed in pregnant women, and its incidence is expected to increase due to worldwide postpone childbearing. Putting in another way, at least 10% of patients with breast cancer who are younger than 40 years of age are pregnant at their diagnosis^{4,7}.

The management of these young women represents a challenge to all those involved in their care. In contrast to other areas of breast oncology, there are no large randomized trials to guide surgical and clinical practice. Most of treatment recommendations are based on case reports and matched historical cohorts. In consequence of that, until now PABC cannot be helped by a standardized treatment. But the options should be always influenced by the need to give optimal treatment to the mother whilst minimizing risks to the fetus¹⁻⁷.

Surgery is usually the primary therapy and mastectomy the most frequent indication during pregnancy, since most tumors are higher than in non-pregnant patients. Therefore, breast anatomy is completely altered and no data exists about how it can affect the decisions on the best technique to reconstruct the breast in PABC. Consequently, some authors defend that breast reconstruction should be delayed until after delivery and after the end of oncologic treatment, when all reconstructive options can be available.

So, the purpose of this paper was to present a model that allows immediate breast reconstruction in this complex group of patients, which no compromise neither oncologic treatment nor the fetus evolution.

METHODS

Patients

This study was carried out as a retrospective and prospective analysis of consecutive PABC patients who had undergone mastectomy, axillary dissection and immediate breast reconstruction in the Breast Unit of Hospital Nossa Senhora das Graças, in Curitiba (PR), Brazil, from March 2004 until July 2008. From a total number of 598 cases of invasive breast cancer, 10 PABC cases (1.7%) were selected. One PABC patient was excluded since she had a locally advanced breast cancer and was submitted to a radical modified mastectomy without immediate breast reconstruction. Patients' medical records of the Control Group (non-PABC patients) were re-evaluated from a previous data base in detail about the age, tumor size, stage of breast cancer, axillary lymph node status, surgical procedure performed, and histopathology of the excised specimens. The PABC patients were submitted to a protocol (described above) of our Unit and have been followed-up during pregnancy, lactation and postoperative period by a multidisciplinary team.

Surgical procedure

All patients underwent mastectomy. Breast reconstruction was performed following a specific model designed in our Unit, where we divide these patients in three distinct groups:

- first trimester: immediate reconstruction in one-step surgery with breast implants and contra-lateral symmetry with breast reduction or mastopexy; or two-step surgery with temporary expanders (Figure 1);
- second and third-trimester: temporary expanders;
- lactation: temporary expanders or autologous flaps. If the lactation has ceased at least three months ago, it is possible to perform one-step surgery with definitive implant and contra-lateral breast symmetry.

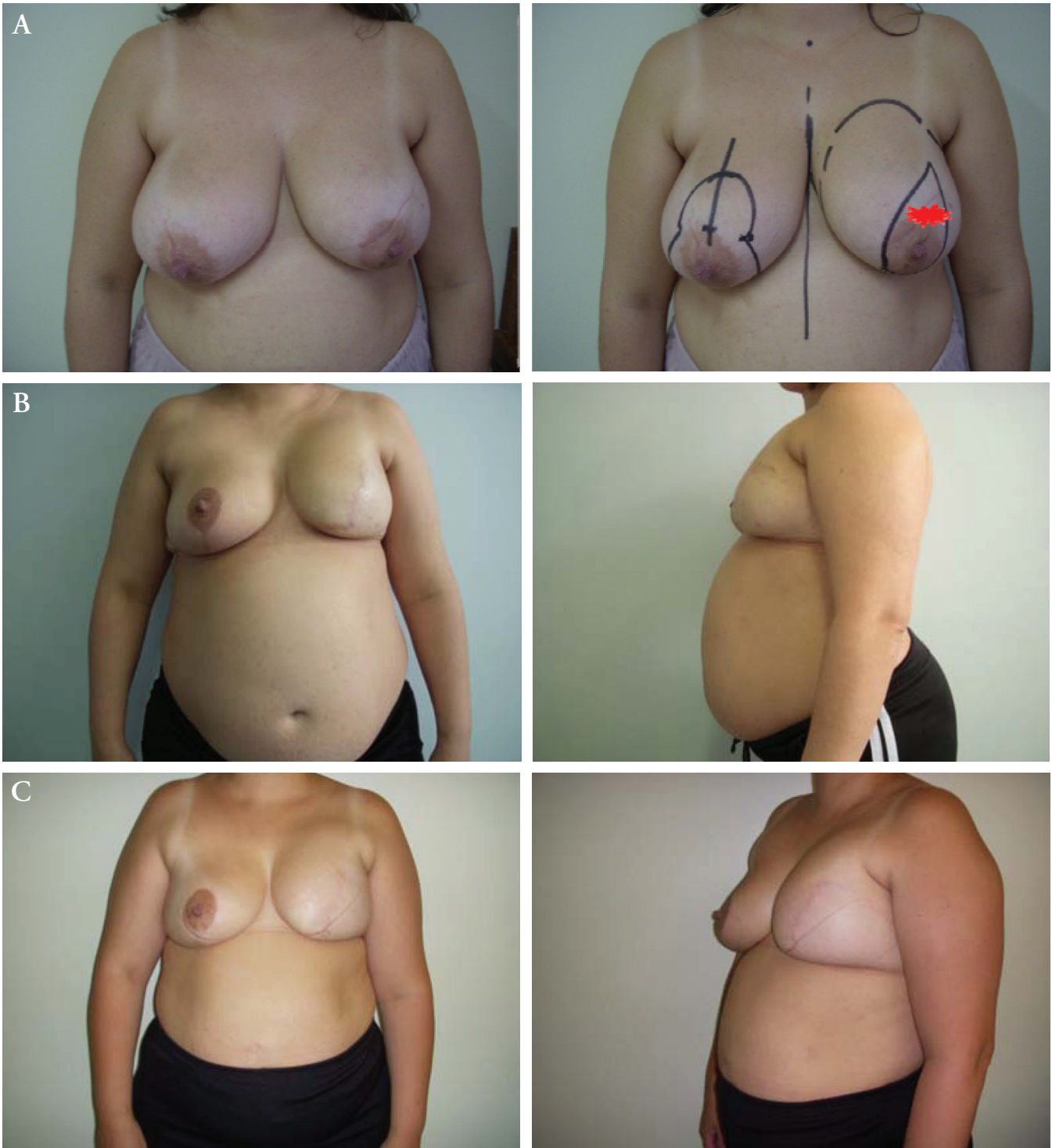


Figure 1. (A) Preoperative view of a 32-year-old with invasive ductal carcinoma in the left breast, pT2N1(1/32), ER/PgR +, HER2-, and 8 weeks of pregnancy; (B) postoperative view 8 months after skin-sparing mastectomy, immediate breast reconstruction with an implant Allergan Style 410 MX 520cc, and contra-lateral breast reduction; (C) postoperative view 9 months after delivery.

Statistics

Results obtained from the two groups (pregnant versus non-pregnant patients with invasive breast cancer) were compared with statistical analysis for significance between variables performed by Fisher’s exact test in StatsDirect software.

RESULTS

The mean age of PABC patients was 33 years old (range 29–48 years old). The characteristics of the tumors in pregnant versus non-pregnant group are shown in Table 1. PABC patients were

younger and with statistically significant, biologically more aggressive tumors.

Only one patient was in the first trimester. She was submitted to mastectomy, axillary dissection, and one-step reconstructive surgery with definitive implant and breast reduction. The evolution in this case was without significant modifications in the breast, since the lactation was inhibited, and the reconstructive result was stable over the time (Figure 1).

All the patients in the second (n=2) trimester and in the lactation group (n=6) were submitted to breast reconstruction with temporary expanders. None of them had surgical compli-

cations, or compromise to the fetus. Adjuvant therapy was not delayed in this group. Definitive implants were done together with contra-lateral breast symmetry six months after delivery, or one month after the end of adjuvant therapy (Figure 2). One patient, where the lactation has ceased three months ago, was submitted to one-step reconstructive surgery with definitive implant and contra-lateral breast reduction (Figure 3).

One patient underwent radiotherapy due to compromising of 14 lymph nodes in the axilla (14/28). After adjuvant chemotherapy, the expander was changed by the definitive implant, before the beginning of radiotherapy, as it is the routine in

Table 1. Comparison between pregnant and non-pregnant patients with invasive breast cancer

Characteristic	Pregnant (n=10)	Non-pregnant (n=598)	Statistical analysis
Age	33	56.6	
T2 and T3	90%	20.1%	p=0.0001
ER/PgR+	30%	78.7%	p=0.0008
HER2+	20%	22.4%	p=0.456
Axilla +	80%	15.1%	p=0.0001
Mastectomy	100%	45.8%	p=0.0002

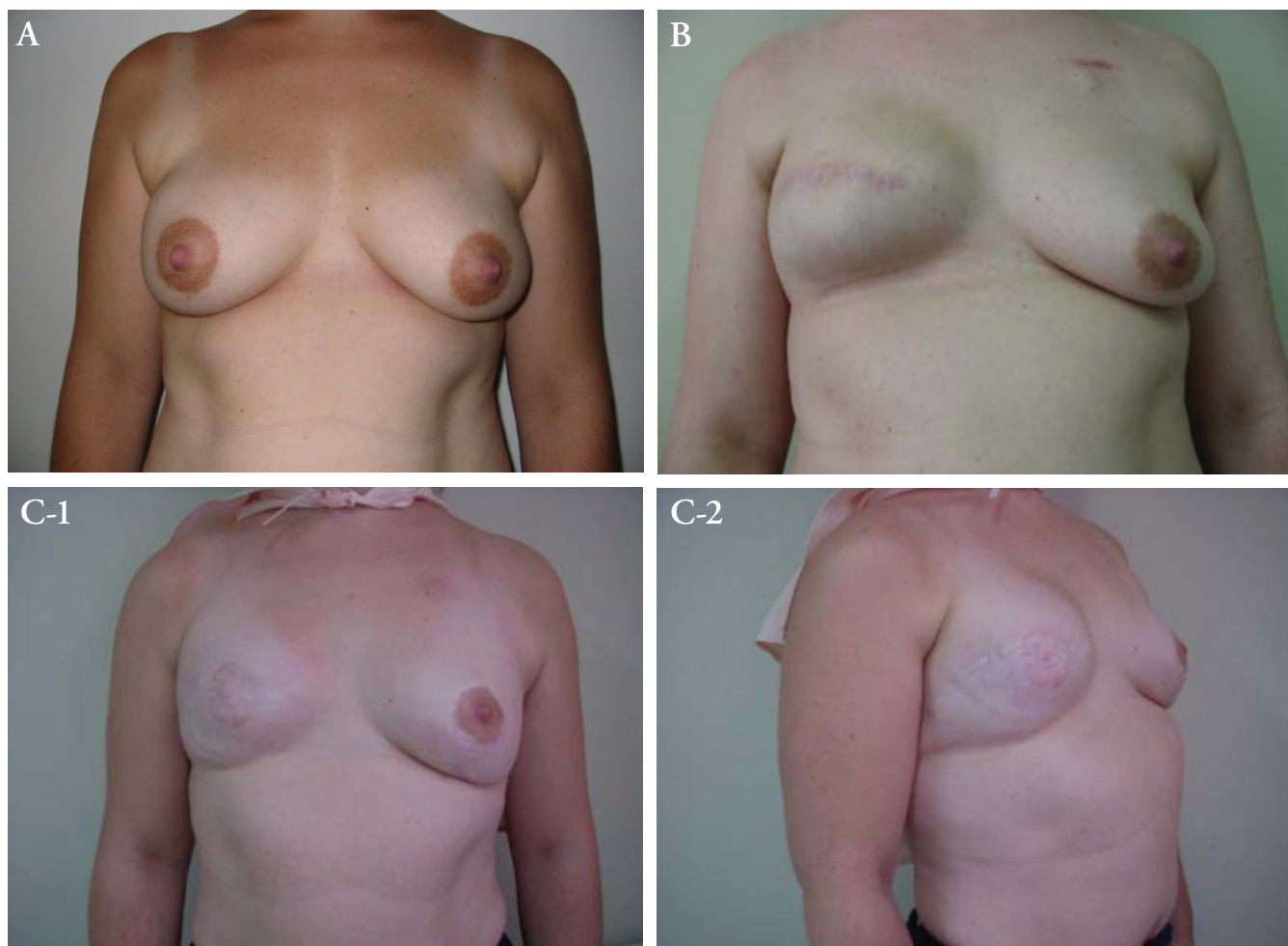


Figure 2. (A) Preoperative view of a 29-year-old woman, invasive ductal carcinoma in the right breast, pT2N0, ER/PgR -, HER2-, lactating; (B) postoperative view after immediate breast reconstruction with temporary expander Allergan Style 133 LV 400cc; (C) Postoperative view with five years of follow-up after change of temporary expander by definitive implant Allergan Style 410 MF 375 cc.

our unit. She had good long-term evolution, presenting with a discrete capsular contracture Baker 2, and there has been no evidence of disease in 18 months of follow-up (Figure 4).

No surgical complications or delay in adjuvant therapy were observed. All the patients were alive without disease in this group, and the fetus evolution was not compromised by the surgery.

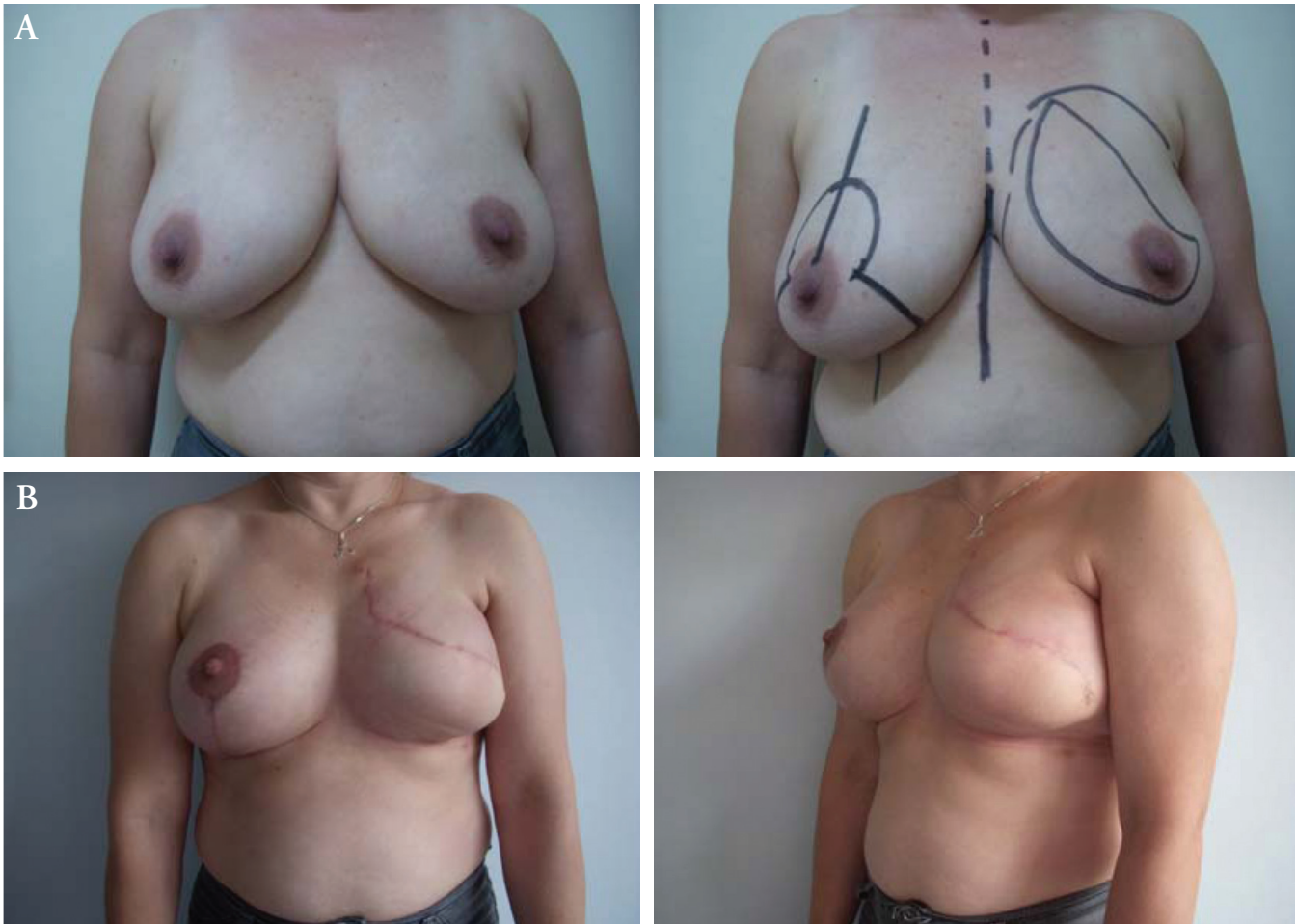


Figure 3. (A) Preoperative view of a 37-year-old patient with multicentric invasive ductal carcinoma in the left breast, pT2N0, ER/PgR -, HER2-, where the lactation has ceased three months ago; (B) postoperative view six months after skin-sparing mastectomy, immediate breast reconstruction with an implant Allergan Style 410 MX 520cc, and contra-lateral breast reduction.

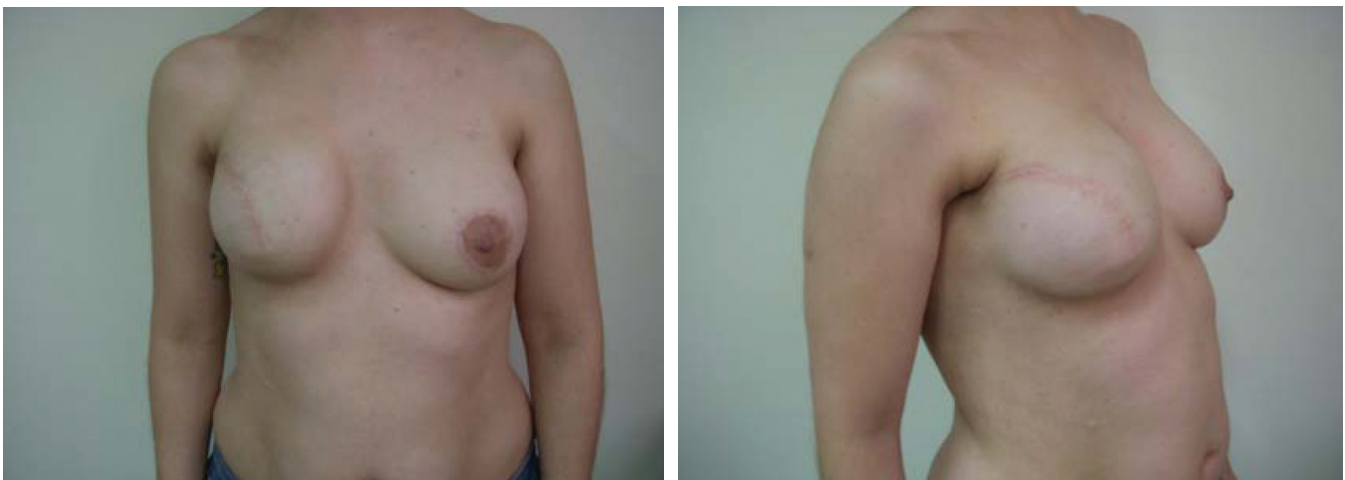


Figure 4. Postoperative view seven months after radiotherapy in a patient who was lactating, with an invasive ductal carcinoma, pT2N2M0, ER+ PgR+, HER2-. She was previously submitted to a mastectomy, immediate breast reconstruction with temporary expander Mentor, changed by an implant Mentor CPG 323 400cc, and contra-lateral augmentation, after the end of chemotherapy.

DISCUSSION

Although breast conserving therapy is a good alternative in selected cases of PABC, higher tumors than those found in non-pregnant patients, associated to the fact that radiotherapy should be avoided until after delivery, result in low rate of this kind of surgery in this group of patients. In our group there were no indications of breast conserving surgery, since the dominant tumors were pT2 and pT3. Therefore, sentinel node biopsy is not yet consolidated in PABC, and all the patients were submitted to axillary dissection⁶.

Pregnancy affects all the body. Physiological changes particularly associated with pregnancy include: increased cardiac output, increased oxygen consumption, increased renal plasma flow, increased coagulability, decreased lung capacity, supine positional hypotension, and slow gastric emptying. They impose special care from anesthesiologists and surgical team². So there are limits to be considered in the extension of surgeries in pregnancy.

With regard to breast reconstruction, pregnancy affects particularly the breasts, resulting in glandular hyperplasia and hypertrophy (mean breast weight normally doubles in pregnancy), increasing ptosis, areolar enlargement, nipple hypertrophy, and increasing pigmentation of the nipple and areola. At the end, breast anatomy is completely altered. Unfortunately no data exists about the changes in breast structure, as well as volume and shape, and how it can affect the decisions on the best technique to reconstruct the breast in PABC. Due to that, some authors defend that breast reconstruction should be delayed until after delivery when all reconstructive options can be available (especially autologous tissue flaps), and when symmetry is easier to achieve.

However, nowadays immediate breast reconstruction is widely preferred and does not have a negative influence on breast cancer survival rates or recurrences. It has innate advantages in terms of quality of life and aesthetic outcomes, if compared to delayed reconstruction, especially for young women. So our reconstructive approach to these patients in this series was to divide them in three different categories, according to the phase of their pregnancy and body and breast modifications:

- first trimester: breast and body are less modified by pregnancy. The result of the reconstructed breast is more predictable than in the other two phases. Then immediate reconstruction could be performed in a one-step surgery with breast implants and contra-lateral symmetry with breast reduction or mastopexy; or in a two-step surgery with temporary breast expanders (Figure 1). Autologous tissue flaps, especially those abdominal wall techniques (pedicled or free TRAM flaps), are contraindicated. Latissimus dorsi flap could be indicated in well selected cases, but it increases both surgical time and clinical complications. In this series there was only one patient

submitted to immediate breast reconstruction through one-step surgery with definitive implant and contra-lateral symmetry, resulting in a good aesthetic result. There were no significant modifications in their breasts over the time (Figure 1);

- second and third trimester: the breast and body modifications are more evident and the end result of the reconstructed breast is less predictable. So temporary expanders are the best choice in this group. The second surgery should be done at least six months after delivery (considering the impossibility of most patients in lactation due to oncologic treatment), or six months after lactation, when the breast achieves the normal shape, ptosis and volume;
- lactation: the breast modifications are more evident and the body modifications are progressively less important than before delivery. Temporary expanders could be the best choice. The second surgery should be done at least six months after lactation has ceased, when the breasts will achieve their definitive volume, shape and ptosis. Autologous flaps could be indicated as primary surgery in selected cases, considering that the risks are the same as those in non-lactating and non-pregnant patients. But in the decision, it is necessary to consider the unpredictability of breast modifications after lactation. It could be a negative influence to breast symmetry. In fact, most of the patients in our series were in this category. All of them were submitted to temporary expanders with good long-term results. After the end of lactation it was easier to achieve symmetry by changing the temporary expander for a definitive implant and by performing contra-lateral mammoplasty (Figure 2). Most patients in this series were in this group. There were no additional complications due to lactation. In cases where lactation is ceased at least three months it is possible to do one-step reconstructive surgery with definitive implant (Figure 3).

Since PABC is a group of patients usually with a more aggressive disease (Table 1), we expected that some of these patients will undergo postmastectomy radiotherapy and a more aggressive adjuvant therapy. We need to consider it in the decision process. But in our series, only two patients were included in ASCO criteria and needed to be submitted to it⁸. Only one of them underwent breast reconstruction with temporary expander and long-term result after radiotherapy was good, with only Baker 2 capsular contracture after seven months (Figure 4). Therefore, there was no delay in the beginning of chemotherapy in this series.

If the patient has no oncologic contraindication for immediate breast reconstruction, the key-point in this model for the decision process of the best technique is lactation. First trimester

patients and those patients where lactation have ceased at least three months ago are more predictable in terms of shape, volume and ptosis, so a one-step surgery could be a good option. In cases where effects of lactation in the breast are present, temporary expanders could be the best choice, because it is not possible to achieve symmetry due to accentuated breast modifications.

So we believe that with this reconstructive approach to PABC patients, it is possible to minimize the effects of mastectomy. It is a transversal model which considers all aspects: oncologic, obstetric and reconstructive. These preliminary results have demonstrated that it did not increase the clinical and oncologic risks, and could preserve the quality of life of the mother, without compromising the fetus in this series.

REFERENCES

1. Jones AL. Management of pregnancy-associated breast cancer. *Breast*. 2006;15 Suppl 2:S47-52.
2. Ring A. Breast cancer and pregnancy. *Breast*. 2007; 16 Suppl 2:S155-8.
3. Zanetti-Dällenbach R, Tschudin S, Lapaire O, Holzgreve W, Wight E, Bitzer J. Psychological management of pregnancy-related breast cancer. *Breast*. 2006; 15 Suppl 2:S53-9.
4. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, Dousias V, Zervoudis S, Stathopoulos EN, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(8):837-43.
5. García-Manero M, Royo MP, Espinos J, Pina L, Alcazar JL, López G. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(2):215-8.
6. Mondini MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH 4th, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14(1):218-21.
7. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(3):232-6.
8. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estrabook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1539-69.

Correlação entre as medidas antropométricas e o comprometimento linfonodal de pacientes pós-menopausadas com câncer de mama

Correlation between anthropometric measurements and lymph node metastases in postmenopausal women with breast cancer

Karine Angélica Cintra¹, André Mattar¹, Yong K Joo², Alexandre Melitto²,
Ângela Flavia Logullo Waitzberg³, Luiz Henrique Gebrim⁴

Descritores

Neoplasias da mama
Antropometria
Índice de massas corporal
Circunferência abdominal
Linfonodos
Pós-menopausa
Obesidade

Keywords

Breast neoplasms
Anthropometry
Body mass index
Abdominal circumference
Lymph nodes
Postmenopause
Obesity

RESUMO

Introdução: Diversos estudos epidemiológicos observaram que mulheres obesas na pós-menopausa apresentam aumento de risco e mortalidade do câncer de mama. Apesar de não haver consenso, alguns estudos demonstraram maior grau de comprometimento dos linfonodos axilares nessas pacientes, o que pode contribuir para o pior prognóstico da doença nesse grupo. **Objetivo:** Avaliar a correlação entre as medidas antropométricas e o grau de comprometimento linfonodal axilar em pacientes pós-menopausadas com câncer de mama hormônio-responsivo. **Métodos:** Estudo prospectivo analítico com 57 mulheres com carcinoma ductal invasivo no estágio II, na pós-menopausa, com receptores hormonais positivos (receptor estrogênico e/ou receptor de progesterona – RE/RP), tratadas nos hospitais São Paulo e Pérola Byington. Logo após o diagnóstico foram realizadas as medidas antropométricas (IMC, CA, CQ e RCQ) das pacientes e, após o tratamento cirúrgico e avaliação histopatológica dos linfonodos axilares, realizou-se o estudo estatístico. **Resultados:** Observou-se associação significativa entre o número de linfonodos acometidos e o sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) (p = 0,0329). Cerca de 64% das pacientes com mais de três linfonodos acometidos apresentaram IMC > 25 kg/m². Entretanto, não houve diferença estatística entre as medidas antropométricas e a positividade dos linfonodos axilares de forma global. **Conclusão:** O número de linfonodos axilares comprometidos foi maior em pacientes com índice de massa corpórea entre 25 e 30 kg/m².

ABSTRACT

Introduction: Several epidemiological studies have shown an increased risk and mortality in breast cancer of obese postmenopausal women. The higher number of lymph node metastases in these patients could contribute to poor prognosis. **Objective:** To evaluate the correlation between the anthropometric measurements and lymph node metastases in postmenopausal women with breast cancer expressing hormone receptors (ER/PgR). **Methods:** Prospective study with 57 women with invasive ductal carcinoma, stage II and estrogen receptor and/or progesterone receptor (ER/PgR) positivity treated in São Paulo and Pérola Byington Hospital. Anthropometric data were obtained after the diagnoses, and statistical analysis was done after surgery treatment and definitive pathology results of axillary lymph nodes dissection. **Results:** There was a significant

Estudo realizado no Hospital Pérola Byington – Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Pós-graduandos da Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP; Mastologistas do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

² Pós-graduando da Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

³ Professora Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Diretor Técnico do Hospital Pérola Byington; Livre-Docente, Professor da Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Karine Angélica Cintra – Rua João Moura, 870 – apto. 201 A – CEP 05412-002 – Pinheiros, São Paulo (SP), Brasil – E-mail: k1angel@ig.com.br

Recebido em: 08/04/2010 Aceito em: 20/08/2010

*association ($p = 0.0329$) between the number of axillary lymph node metastases and overweight (BMI > 25 kg/m²). Almost 64% of patients with more than three lymph node metastases had more than 25 kg/m². However, there were no statistical significance between the correlation of anthropometric measurements and the global number of axillary lymph node metastases. **Conclusion:** The number of axillary lymph node metastases was higher in patients with body mass index between 25 and 30 kg/m².*

Introdução

O câncer de mama é o tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres nos países desenvolvidos, excetuando-se os tumores de pele não-melanoma. Além disso, está relacionado com altas taxas de mortalidade. A estimativa para o ano de 2009 foi de mais de 192 mil casos novos nos Estados Unidos, com mais de 40 mil mortes pela doença (Jemal – *Cancer statistics*)¹. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou, para o ano de 2009, 49.400 casos novos da doença, em média, 51 casos para cada 100 mil mulheres².

Assim como o câncer de mama, a obesidade também é um problema de saúde pública mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou em 2009 índices de sobrepeso e obesidade de 61 e 33%, respectivamente, na população feminina dos Estados Unidos e de 40 e 13% no Brasil³.

A obesidade está correlacionada ao aumento do risco relativo do câncer de mama em mulheres pós-menopausadas em 30 a 50%. Essa população também tem apresentado maiores taxas de mortalidade e de recidiva da doença⁴⁻⁷.

Diversos estudos investigaram a associação entre as medidas indiretas da obesidade (medidas antropométricas) e a incidência da neoplasia mamária. Colditz et al. e Suzuki et al. observaram associação positiva entre o índice de massa corpórea (IMC) e o risco do câncer de mama em pacientes na pós-menopausa com tumores receptores de estrogênio (RE) ou progesterona (RP) positivos^{8,9}. Em concordância com esses autores, Huang et al. e Lahmann et al. observaram que mulheres pós-menopausadas com circunferências abdominal (CA) e de quadril (CQ) maiores que o padrão, apresentaram um risco aumentado para o câncer de mama hormônio responsivo. Além disso, Borungain et al. demonstraram que a relação entre CA e CQ (RCQ) estava diretamente relacionada com a mortalidade da doença nessa população¹⁰⁻¹².

A literatura é controversa quanto a influência da obesidade no grau de comprometimento linfonodal, que é um dos principais parâmetros preditivos de prognóstico da doença. Maehle et al.¹³ verificaram associação positiva entre o índice de massa corpórea (IMC) e o comprometimento linfonodal axilar nas pacientes com receptor de progesterona negativo. Já Daniell et al.¹⁴ e Schapira et al.¹⁵ observaram que pacientes obesas, independentemente da positividade dos receptores, apresentaram maior frequência de metástases axilares, quando comparadas às pacientes com peso normal.

Considerando a importância epidemiológica do câncer de mama e da obesidade nos dias atuais, propusemo-nos a analisar a associação entre o comprometimento linfonodal axilar e as medidas antropométricas de pacientes pós-menopausadas com diagnóstico de câncer de mama hormônio responsivo (receptor estrogênico – RE e/ou receptor de progesterona – RP positivos).

Métodos

Foram estudadas 57 pacientes na pós-menopausa com carcinoma ductal invasivo, receptores hormonais (RE/RP) positivos, no estágio II. O estudo foi previamente aprovado pelos comitês de ética e pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob o número de protocolo 0904/2004 e do Hospital Pérola Byington.

As medidas antropométricas: índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal (CA), circunferência do quadril (CQ) e relação cintura/quadril (RCQ) foram aferidas na admissão das pacientes conforme as normas determinadas pela OMS³, ou seja, peso em quilogramas (kg), aferido em balança de precisão Filizola®; altura em centímetros (cm), aferida em estadiômetro acoplado à balança; CA e CQ em centímetros, aferidas com fita métrica flexível. O IMC foi determinado pela fórmula: (peso)/ (altura)² e RCQ pela divisão simples dos dois parâmetros. Após o diagnóstico histopatológico, as pacientes foram submetidas ao tratamento cirúrgico.

Após o estudo anatomopatológico dos espécimes cirúrgicos, obtivemos a quantificação do número de linfonodos totais e dos linfonodos acometidos pela doença de cada paciente e realizamos o estudo estatístico em relação às medidas antropométricas.

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios especificados na declaração de Helsinki¹⁶ e todas as pacientes assinaram um termo de consentimento informado previamente à inclusão no estudo.

Método estatístico

Os dados foram armazenados em banco de dados do programa Excel e os cálculos estatísticos foram realizados com o auxílio do *software* SPSS para Windows. As variáveis categóricas foram

apresentadas de forma descritiva, em tabelas, com frequências absolutas e relativas e as variáveis quantitativas foram descritas utilizando-se mediana e valores máximo e mínimo. Para comparar as medidas antropométricas por linfócitos acometidos foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, e o teste exato de Fisher foi usado para comparações de proporções entre dois grupos independentes. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95% (IC95%)¹⁷⁻¹⁹.

Resultados

A Tabela 1 mostra as características populacionais do estudo. A idade média do diagnóstico do câncer de mama foi de 66 anos e a idade média de menopausa foi de 48 anos. Das medidas antropométricas, a média do peso foi de 69,3 kg, da altura 156 cm, do IMC 28,2 kg/m², da circunferência abdominal 101,2 cm, da circunferência do quadril 97,1 cm e da relação CA/CQ 0,96.

A positividade dos RE e RP foi respectivamente de 84 e 59%. A Tabela 2 mostra o número de linfonodos axilares removidos e o comprometimento.

Não houve diferença estatística entre as medidas antropométricas e o comprometimento dos linfonodos axilares. Porém, quando analisamos em relação às faixas de padronização do IMC, ou seja, peso normal (< 25 kg/m²), sobrepeso (> 25 kg/m²) e obeso (> 30 kg/m²), observou-se associação signi-

ficativa ($p = 0,0329$) entre o número de linfonodos axilares acometidos e o sobrepeso das pacientes, como demonstrado no Gráfico 1. Nele, observou-se que 64% das pacientes com mais de 3 linfonodos acometidos pela doença apresentavam sobrepeso, enquanto apenas 22% das pacientes com menos de 3 linfonodos acometidos apresentaram-se nessa faixa de peso.

Discussão

A associação entre o câncer de mama e a obesidade vem sendo associada à influência dos distúrbios metabólicos na carcinogênese mamária. O excesso dos níveis estrogênicos circulantes, a alta concentração de insulina e de fatores de crescimento similares, como o *insulin growth factor* (IGF) são alguns dos desencadeadores desse mecanismo²⁰. O nível estrogênico aumentado associa-se à maior produção periférica, secundária à conversão de androgênios pela enzima aromatase no tecido adiposo, e à hiperinsulinemia devido à adiposidade visceral elevada.

Diversos estudos clínicos associaram o aumento da incidência e da gravidade do câncer de mama em mulheres obesas na pós-menopausa. Em estudo de meta-análise, Chelbowski et al.²¹ avaliaram que 26 de 34 trabalhos, totalizando mais de 29 mil mulheres com carcinoma de mama e observaram associação significativa entre o peso das pacientes e maior risco de recorrência e mortalidade pela doença (RR > 2). Essa correlação também foi observada em estudo de Berclaz et al.²², que ava-

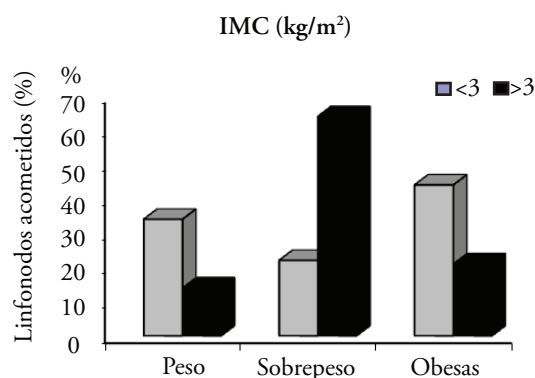
Tabela 1. Média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo

Variável	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade	57	66,25	9,95	42	67	87
IMC	57	28,18	6,23	16,6	28,6	53,3
CA	57	101,22	10,9	79	102	128
CQ	57	97,11	15,48	68	97	160
CA/CQ	57	0,96	0,09	0,8	1	1,4

IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; CQ: circunferência de quadril.

Tabela 2. Frequência e percentual

Variáveis	n	%
Linfonodos acometidos		
0	18	39
1	10	22
2	4	9
3	3	7
4 ou mais	11	24
Total	46	100



IMC: índice de massa corporal.

Gráfico 1. Linfonodos acometidos versus faixas de IMC

liou 6.700 pacientes inseridas no *International Breast Cancer Study Group*². Além disso, Dawood et al.²³ demonstraram pior prognóstico da doença em mulheres com tumores localmente avançados e maiores índices de massa corpórea. Em contrapartida, estudo com mais de 3.000 mulheres com câncer de mama receptor estrogênico positivo e linfonodos negativos do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14* não observou qualquer associação²⁴, possivelmente pela qualidade da amostra estudada.

Apesar de a maioria das pacientes na pós-menopausa apresentarem tumores com perfil imunoistoquímico considerado favorável, ou seja, positivo para os receptores de estrogênio, progesterona e negativo para o anticorpo monoclonal cerb-b2, a pior evolução clínica das pacientes com sobrepeso e obesas pode estar associada ao diagnóstico mais tardio da doença, à maior extensão dos tumores e ao maior comprometimento linfonodal.

Neste estudo, observou-se associação positiva entre o sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) e o número de linfonodos comprometidos, sendo que 64% das pacientes com sobrepeso tinham mais de três linfonodos acometidos pela doença, enquanto apenas 22% das pacientes com menos de 3 linfonodos comprometidos estavam nessa faixa de peso. Entretanto, pela alta prevalência de mulheres obesas em nosso estudo, não houve associação entre o IMC e a positividade geral dos linfonodos, o que explica o fato de 44% das pacientes com menos de três linfonodos comprometidos estarem na faixa de obesidade (IMC > 30kg/m²), contradizendo a tendência anterior.

Apesar de não observarmos uma associação independente entre doença linfonodal e obesidade, como em outros estudos, nossos resultados sugerem que o sobrepeso correlaciona-se com o grau de comprometimento dos linfonodos axilares e, conseqüentemente, poderá influenciar no prognóstico desfavorável da doença.

Referências

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-49.
- Brasil. Instituto Nacional de Controle ao Câncer (INCA), 2008: www.inca.gov.br.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997.
- Friedenreich CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10(1):15-32.
- Surmacz E. Obesity hormone leptin: a new target in breast cancer? *Breast Cancer Res*. 2007;9:301.
- Sauter ER, Scott S, Hewett J, Kliethermes B, Rhulen RL, Basarakodu K, et al. Biomarkers associated with breast cancer are associated with obesity. *Cancer Detec Prev*. 2008;32(2):149-55.
- Wasserman L, Flatt SW, Natarajan L, Laughlin G, Matusalem M, Faerber S, et al. Correlates of obesity in postmenopausal women with breast cancer: comparison of genetic, demographic, disease-related, life history and dietary factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(1):49-56.
- Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(3):218-28.
- Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status – a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(3):698-712.
- Huang Z, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Rosner FE, et al. Waist circumference, waist:hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1999;150(12):1316-24.
- Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into cancer and Nutrition (EPIC). *Inter J Cancer*. 2004;111(5):762-71.
- Borugian MJ, Sheps SB, Kim-Sing C, Olivotto IA, Van Patten C, Dunn BP, et al. Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *Am J Epidemiol*. 2003;158(10):963-8.
- Mahele BO, Tretli S, Thorsen T. The associations of obesity, lymph node status and prognosis in breast cancer patients: dependence on estrogen and progesterone receptor status. *APMIS*. 2004;112(6):349-57.
- Daniell HW, Tam E, Filice A. Larger axillary metastases in obese women and smokers with breast cancer: an influence by host factors on esarly tumor behavior. *Breast Cancer Res Treat*. 1993;25(3):193-201.
- Schapiro DV, Kumar NB, Lyman GH, Cox CE. Obesity and body fat distribution and breast cancer prognosis. *Cancer* 1991;67(2):523-8.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the: 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008.
- Fonseca JS, Martins G de A. Curso de Estatística. 3. ed. São Paulo: Atlas; 1982.
- Stokes ME, Davis CS, Koch GG. Categorical Data Analysis Using the SAS System. 2nd Edition, Cary, NC: SAS Institute; 2000.
- Montgomery DC. Design and Analysis of Experiments. 5th edition. New York, NY John Wiley & Sons; 2001.
- Vitolins MZ, Kimmick GG, Case LD. BMI influences prognosis following surgery and adjuvant chemotherapy for lymph node positive breast cancer. *Breast J*. 2008;14(4):357-65.
- Chelebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol*. 2002; 20(4):1128-43.
- Berclaz G, Li S, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Rudernstam CM, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncolog*. 2004;15(6):875-84.
- Dawood S, Broglio K, Gonzales-Angulo AM, Kau SW, Islam R, Hortobagay GN, et al. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(6):1718-25.
- Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Fisher B, Xu L, Mamounas EP. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(19):1467-76.

ARTIGO ORIGINAL

Descritores

Mama/cirurgia
Mamoplastia
Implantes de mama
Axila
Procedimentos cirúrgicos
reconstrutivos

Keywords

Breast/surgery
Mamoplasty
Breast implants
Axilla
Reconstructive surgical
procedures

Abordagem cirúrgica das mamas por via axilar

Breast surgical approach by axillary incision

Ângelo do Carmo Silva Matthes¹, Ângelo Gustavo Zucca Matthes²

RESUMO

Objetivos: Apresentar a técnica cirúrgica, as complicações e os resultados de cirurgias mamárias realizadas por via axilar. **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional descritivo de pacientes que tiveram indicação de cirurgias mamárias e assinaram o consentimento pós-informado. Discutiram-se as indicações das cirurgias, a técnica cirúrgica e a inclusão ou exclusão de pacientes, bem como as complicações observadas e o seguimento. **Resultados:** No período de setembro de 2008 a janeiro de 2010, realizaram-se 67 adenomastectomias, 19 ginecomastias, 14 próteses de aumento e 8 tumorectomias. As ginecomastias e tumorectomias não receberam implantes. A idade média dos pacientes foi de 43 anos com intervalo de 14 a 81 anos. As principais complicações foram 6 hematomas, 4 casos de hiperemia epidérmica, 1 caso de rotação de prótese com assimetria mamária, 2 casos de necrose parcial do mamilo e 12 ondulações mamárias *rippling*, complicação mais prevalente. O tempo de seguimento variou de 1 ano e 4 meses a 10 dias. O resultado imediato e tardio de mais três meses foi francamente satisfatório na avaliação subjetiva das pacientes e na objetiva do cirurgião. **Conclusão:** A via axilar mostra-se excelente opção cirúrgica para a abordagem das mamas. A satisfação dos pacientes, aliada à baixa complicação e à pouca dificuldade técnica, tem-nos estimulado a adotar a incisão axilar como a preferencial e de escolha em todas as abordagens possíveis na mama.

ABSTRACT

Objectives: To present the surgical technique, complications and results of breast surgery performed by axillary incision. **Methods:** This is a descriptive retrospective observational study of patients who were referred for breast surgery and signed informed consent. We discuss the indications of surgery, the inclusion or exclusion of patients, the surgical technique and the complications and follow-up. **Results:** From September 2008 to January 2010, there were 108 breast surgeries with axillary incision. The average age of patients was 43 years with range of 17 to 81 years. The most prevalent complications were the rippling. Follow-up ranged from 1 year and 4 months to 10 days. The immediate and late outcome over three months was satisfactory in the subjective evaluation of the patients and in the objective evaluation of the surgeon. **Conclusion:** The axillary incision showed to be an excellent surgical option to approach the breasts. The satisfaction of the patients, together with low complication and little technical difficulty, has encouraged us to adopt the axillary incision as preferred and choice in all possible approaches in breast cancer.

Trabalho realizado na Clínica Mulher & Saúde – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

¹ Coordenador do Ambulatório de Mastologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá de Ribeirão Preto; Diretor da Clínica Mulher & Saúde – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

² Pós-graduado pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; Hospital do Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

Não há conflitos de interesse.

Endereço para correspondência: Ângelo C. S. Matthes – Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá de Ribeirão Preto – Rua Ramos de Azevedo, 423 – Jardim Macedo – CEP 14090-180 – Ribeirão Preto (SP), Brasil – Tel.: (16) 3625-9229/Fax (016) 3625-9385 – e-mail: matthes@mulheresaude.med.br

Recebido em: 11/02/2010 Aceito em: 30/07/2010

INTRODUÇÃO

A incisão na axila para abordagem transaxilar das mamas já está bem estabelecida para as cirurgias de implante mamário, a qual consiste na colocação de uma prótese de silicone na região da glândula mamária com o objetivo de corrigir alterações estéticas¹. De acordo com dados provenientes da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, 80 a 85% dos cirurgiões fazem a incisão por via inframamária, 10 a 15% por via periareolar e menos de 5% por via axilar².

A via axilar apresenta como grande vantagem a ausência de cicatrizes na mama, uma vez que toda a incisão fica oculta na região da axila. Normalmente, com uma incisão de aproximadamente 3 cm, consegue-se colocar a prótese adequadamente, e os resultados estéticos têm sido promissores, para um seguimento de 10 anos².

Apesar desses resultados favoráveis e da baixa taxa de complicações, atualmente questiona-se a possibilidade de interrupção de drenagem linfática mamária após mamoplastia por via transaxilar, com consequente prejuízo na identificação futura do linfonodo sentinela (LS), caso a paciente venha a apresentar câncer de mama^{1,3-5}.

A mamoplastia prévia por via de acesso transaxilar é contra-indicação relativa para biópsia do LS em diversos *guidelines* e em muitas opiniões de especialistas⁶⁻⁹; porém, estudos recentes têm demonstrado a aplicabilidade da técnica em pacientes com implantes mamários, apesar de amostra e metodologia heterogêneas, na maioria composta por estudos retrospectivos, não-controlados e com número restrito de pacientes¹⁰⁻¹¹.

Na mastectomia redutora de risco (adenomastectomia), mesmo quando a realização do linfonodo sentinela está indicada, pela mesma incisão por via axilar, faz-se a sua pesquisa, retira-se o tecido glandular mamário e coloca-se a prótese, deixando em ambos os casos a mama parecida ou melhorada em relação à mama antes da cirurgia.

As mulheres submetidas à colocação de prótese para aumento mamário mostraram grande satisfação quando a abordagem cirúrgica foi realizada por via axilar, pois é unânime o desejo de ausência de cicatrizes nas mamas².

Desde 2003, realizamos adenomastectomias com inserção de prótese e incisão inframamária, porém a extrusão de três casos pela cicatriz fez-nos buscar a alternativa axilar e, após o emprego dessa incisão, não tivemos nenhum caso de extrusão.

Por outro lado, cada vez mais temos atendido homens com queixa de desenvolvimento mamário e com desejo de retirar as suas mamas, porém desejam a menor cicatriz e o mínimo de deformidade torácica, por isso temos realizado de rotina nas ginecomastias a adenectomia bilateral com incisão por via axilar, que não deixa cicatriz nas mamas e sim na axila em área pilosa. Essa conduta tem tido grande aceitação pelos homens.

Isso posto, o objetivo de nosso trabalho foi mostrar que a via transaxilar é uma alternativa factível e reprodutível para

realizar exérese de nódulos e segmentos mamários localizados nos quadrantes superiores externos das mamas, adenectomias ou adenomastectomias ou mastectomias com preservação de pele e complexo areolopapilar e, quando necessário, inserção de prótese de silicone de poliuretano subcutânea para repor tecido, ou subglandular para aumento das mamas, com menos complicações e mais satisfação para as pacientes que necessitam dessa cirurgia, mostrando sua praticidade e evitando cicatrizes nas mamas, desejo da maioria das mulheres.

A abordagem das mamas por via axilar justificativa-se, pois: 1 - a via transaxilar: a) é perfeitamente factível para as inserções de próteses de silicone para aumento de volume mamário, b) apresenta menor prevalência de complicações sendo a via que menos apresenta extrusão da prótese, c) não deixa cicatriz nas mamas, sendo desejo da maioria da pacientes submetidas à colocação de implantes mamários, d) é técnica aceita e empregada por 5% dos cirurgiões plásticos e, atualmente, com notável aumento do seu emprego, com relatos atuais de maior número de cirurgiões adotando-a como de escolha, e 2 - as adenomastectomias: a) têm sido cada vez mais indicadas, b) são aceitas e realizadas com incisão inframamária e com colocação de prótese de silicone, que em alguns casos são extruídas na área da cicatriz, c) a extrusão da prótese é complicação possível na zona de pressão da cicatriz inframamária e ou periareolar, d) podem ser realizadas pela via transaxilar, mantendo todo o “envelope” mamário intato e 3 - a pesquisa de LS: a) não será prejudicada, pois quando indicada, será feita antes da adenomastectomia e a cicatriz axilar será a mesma para ambos os procedimentos.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trabalho retrospectivo de estudo observacional descritivo de pacientes submetidas a cirurgias mamárias cuja abordagem foi feita por incisão axilar com avaliação pré-operatória, pós-operatória imediata de 24 a 36 horas com 10 dias, 30 dias, 3 meses, 6 meses e 1 ano em que se avaliam as condições das mamas, da cicatriz axilar e a satisfação pessoal da paciente e do cirurgião conforme o resultado obtido, com anotações em fichas próprias.

Critérios de inclusão

As cirurgias mamárias foram indicadas conforme a queixa clínica e o resultado de exames subsidiários, como a mamografia e a ultrassonografia, após informação de todas as possibilidades de tratamento, e riscos inerentes do procedimento, para pacientes com desejo expresso e consentido com a assinatura do consentimento pós-informado¹², que se enquadraram nas condições: 1 - presença de tumores em quadrantes superiores externos das mamas (QSE)¹³; 2 - homens com ginecomastias ou tumores intramamários; 3 - risco hereditário para prevenção primária do câncer de mama e com mutação deletéria em BRCA-1, here-

dograma suspeito e os de difícil rastreamento; 4 - diagnóstico histopatológico de câncer de mama, cujo estudo molecular do tumor cancerígeno revelou: a) ser tumor Her2 positivo, b) ser Basal (triplo negativo), c) ser de tipo histológico lobular; 5 - diagnóstico de câncer de mama para tratamento cirúrgico do câncer da mama afetada, para evitar ou diminuir a possibilidade de recidiva tumoral nessa mama, e/ou aparecimento de novo câncer e tratamento profilático da mama contralateral para evitar ou diminuir a possibilidade de aparecimento de novo câncer sincrônico ou metacrônico nas pacientes que se mostraram: a) cancerólicas, b) de difícil controle com mamas densas, múltiplos nódulos e/ou microcalcificações extensas, c) com mastalgia de difícil controle, d) com alto risco pelos modelos de cálculo de risco existentes: Gail, Claus, BRCAPRO, Tyrer-Cuzick15 e 6 - pacientes com baixa estima por terem mamas hipodesenvolvidas com desejo de aumento de volume¹⁴⁻²⁰.

Critérios de exclusão

Toda e qualquer paciente que não se enquadrou nos critérios de inclusão e pacientes que seriam enquadradas, porém necessitaram da retirada do complexo areolopapilar.

Procedimento

Pacientes aceitos nos critérios de inclusão tiveram como abordagem das mamas a via transaxilar com incisão axilar em região pilosa tricotomizada dentro de área previamente marcada e tiveram ou o quadrante superior externo retirado, ou suas glândulas mamárias retiradas ou fez-se loja subglandular para colocação de prótese. Em casos específicos, de adenomastectomias, dentro do envelope de pele mamário residual foi colocado envelope de elastômero, cheio de silicone, de alta coesividade, recoberto de espuma de poliuretano, cuja medida foi definida de acordo com as características mamárias originais e do desejo da paciente, sendo que os volumes das próteses de poliuretano variaram de 105 a 490 cc, do modelo 30635 da Silimed; para pacientes que desejaram aumento das mamas, colocou-se prótese de silicone texturizada, cujos volumes variaram de 115 a 430 cc, do modelo 20676 da Silimed.

Marcação pré-operatória

Com o paciente em posição supina com os braços aduzidos junto ao corpo e estendidos sobre o tórax, marca-se a linha interna junto ao bordo anterior do braço e a linha externa junto ao bordo posterior do braço, em seguida pede-se que a paciente eleve os braços até abdução de 180°, marca-se uma linha reta de 3 a 4 cm no cavo axilar dentro da área previamente marcada, preferencialmente em área de folículos pilosos, localizada a mais ou menos 05 cm da prega de transição do braço-tórax na face axilar (Figura 1).

Técnica operatória

O paciente é posicionado para via de acesso transaxilar em decúbito dorsal com coxim para elevação discreta do dorso na

região axilar correspondente, elevando a linha axilar posterior para melhor visualização e acesso à axila. Os braços ficam abduzidos a 90° graus para facilitar o acesso e evitar dor pós-operatória por tração do plexo braquial e faz-se assepsia e colocação de campos cirúrgicos.

Para todas as cirurgias, realiza-se incisão na linha axilar previamente marcada e diseca-se o tecido celular subcutâneo, dois pequenos ramos da veia torácica lateral são frequentemente visualizados na gordura axilar, sendo ligados para evitar sangramento posterior. Após a abertura do subcutâneo, deve-se identificar a margem lateral do músculo peitoral e o tecido gorduroso e mamário que fica sobre o músculo e abaixo do tecido dérmico.

A técnica cirúrgica sofre variações dependendo da cirurgia realizada, ou seja, se for tumorectomias e segmentectomias do quadrante superior externo da mama, colocação de implante sem retirada da glândula mamária ou adenomastectomias sem colocação de prótese ou seguida de colocação de prótese mamária subcutânea para reconstrução mamária, que por ser a mais complexa, descrevemos a técnica cirúrgica.

Adenomastectomias

O tecido mamário é seccionado em toda a sua inserção retrodérmica com o uso de bisturi de lâmina 10 e cabo lon-



Figura 1. Marca-se uma linha reta de 3 a 4 cm no cavo axilar dentro da área previamente marcada, preferencialmente em área de folículos pilosos, localizada a mais ou menos 5 cm da prega de transição do braço-tórax na face axilar.

go, com cuidado especial na região retroareolar. Também a tesoura Mayo longa pode ser usada para essa dissecação. Passando o dedo indicador por toda a superfície anterior da mama, confirma-se o descolamento da glândula mamária de toda a pele que a recobre. A espessura da pele mamária fica em torno de 1 cm, com plano de dissecação no tecido celular subcutâneo. Com a superfície anterior descolada, pode-se colocar uma compressa cirúrgica para fazer compressão e hemostasia. Procura-se junto à superfície anterior do músculo peitoral maior um plano de dissecação junto ao espaço de Chassagnac, portanto retroglândular, e descola-se toda a glândula mamária de sua inserção sobre o músculo peitoral maior.

A glândula mamária fica solta anteriormente e posteriormente, ficando fixa ao tórax em suas bordas periféricas sobre o músculo grande peitoral craneal ou superiormente até a altura do segundo espaço intercostal, na transição do esterno medialmente, na fáscia de inserção do músculo oblíquo externo na altura da linha inframamária inferior ou caudalmente até 1 cm abaixo do sulco mamário original e lateralmente na borda do peitoral maior e serrátil, até na área de abordagem axilar, onde o bordo glandular lateral axilar está livre e é prendido pela pinça Collins. Com o uso dessa pinça, faz-se a apreensão do tecido mamário e visualiza-se a inserção periférica cranealmente, que pode ser mais bem apresentada e visualizada com válvula iluminada e faz-se a sua secção, com o bisturi elétrico ou com tesoura e posterior cauterização de vasos, alternando-se entre a borda craneal e a lateral, ficando finalmente inserida na região medial do sulco mamário e esterno, quando finalmente é separada de todo o tórax, até deixá-la totalmente livre dentro da loja neoformada.

A glândula mamária é retirada e marcam-se os pontos de referência com fio longo lateralmente e curto cranealmente, para identificar possíveis neoplasias em posição espacial na glândula recém-retirada (Figura 2). Na manobra de descolamento, pode-se usar instrumento em forma de alça ou vídeo

endoscópio que, por sua vez, também pode ser utilizado na hemostasia e nas manobras de tração^{1,21}.

Uma vez retirada a glândula mamária, realiza-se revisão da hemostasia, lava-se a loja neoformada com água destilada, preferencialmente, ou soro fisiológico, para evitar que tecido desvitalizado permaneça *in loco*, mantendo, portanto, a loja limpa de resíduos. Nas adenectomias ou adenomastectomias seguidas de reconstrução mamária com implantes de silicone, antes da inserção da prótese, toma-se o cuidado prévio de se trocar as luvas do cirurgião. Coloca-se dreno de aspiração contínua na loja formada. Quando o implante não tem marcação própria para determinar sua posição espacial, pode-se marcá-lo com tinta azul de metileno na região superolateral da prótese, a qual pode ser visualizada pelo endoscópio para evitar rotação. Após posicionamento dos implantes, as mamas são avaliadas quanto aos contornos e adequação da loja e, caso necessário, faz-se a correção do tamanho do implante ou da área de dissecação da bolsa.

No fechamento das adenectomias ou adenomastectomias com ou sem colocação de prótese, o plano subdérmico deve ser frouxamente aproximado através de suturas com fio absorvível, utilizando-se, para pele, fios monofilamentares tipo monocryl 000/0000. Após a sutura da pele, faz-se bandagem de micropore, na incisão axilar e, quando se coloca prótese, faz-se seu envelopamento pela pele mamária, posicionando o complexo areolopapilar (CAP) no vértice do cone mamário neoformado pela prótese, mantendo-a assim por cerca de 10 dias (Figura 3), com objetivo de evitar deslocamento, e mantém-se drenagem fechada até saída de secreção serosa. Recomenda-se o uso de sutiã de banda elástica com fechamento posterior, mantido por três meses em uso constante, quando se coloca prótese, e faixa apertada quando não se coloca. Os pacientes, em geral, retornam às atividades habituais e iniciam fisioterapia mamária após a retirada de pontos que se dá em torno do sétimo dia. Pacientes que colocaram prótese são orientadas a não elevar os braços por três meses ou até

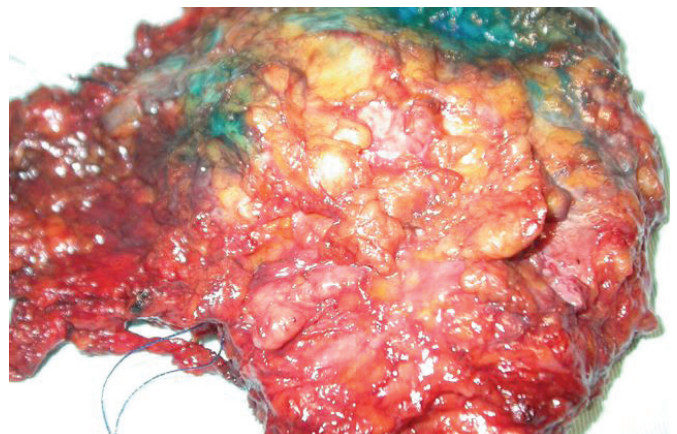
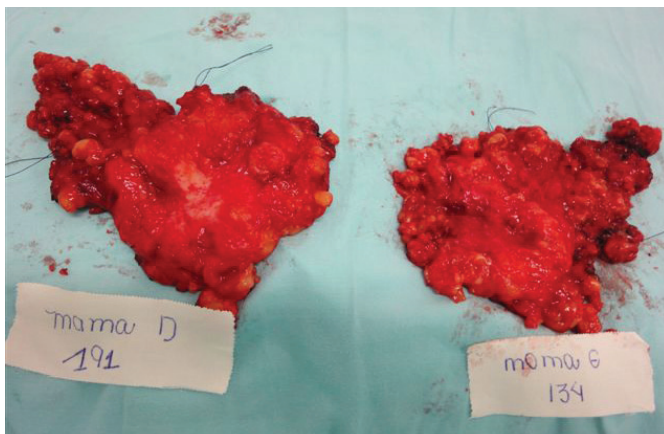


Figura 2. A glândula mamária é retirada e marcam-se os pontos de referência com fio longo lateralmente e curto cranealmente, para identificar possíveis neoplasias em posição espacial na glândula recém-retirada.

sentir que a prótese não é mais algo estranho ao seu corpo e sim sua parte integrante.

RESULTADOS

No período de setembro de 2008 a janeiro de 2010, realizaram-se 108 cirurgias mamárias. A idade média dos pacientes foi de 43 anos com intervalo de 17 a 81 anos. Foram 67 adenomastectomias seguidas de reconstrução das mamas com colocação subcutânea de prótese de silicone com poliuretano. Em 5 casos a colocação foi unilateral e nos demais, bilateral, a idade média dessas pacientes foi de 53 anos com intervalo de 42 a 79 anos. Foram 19 ginecomastias, a idade média dessas pacientes foi de 35 anos com intervalo de 17 a 54 anos. Foram 14 próteses de aumento em pacientes cuja idade média era de 22 anos com intervalo de 18 a 39 anos e 8 tumorectomias, de pacientes com idade média de 59 anos com intervalo de 52 a 81 anos. As ginecomastias e tumorectomias não receberam implantes.

As principais complicações foram seis hematomas (Figura 4) sendo que um paciente com adenomastectomia bilateral necessitou de drenagem de uma mama, recebeu duas bolsas de concentrado de hemácias e teve alta no dia seguinte em excelente condição; um caso de ginecomastia bilateral necessitou de drenagem; um caso de retirada da prótese por necrose da pele da região tumoral, quatro casos de hiperemia epidérmica, um caso de rotação de prótese com assimetria mamária, 2 dois casos de necrose parcial do mamilo e 12 ondulações mamárias *rippling*, complicação mais prevalente (Figura 5).

Encontrou-se, incidentalmente, seis casos de carcinoma mamário contralateral sem sinais mamográficos suspeitos. O tempo de seguimento com incisão axilar variou de 1 ano e 4 meses a 10 dias. Na avaliação subjetiva dos pacientes, tanto o resultado imediato como o tardio de mais 3 meses não deixou nenhuma paciente francamente insatisfeita, mesmo a que necessitou da retirada da prótese; o mesmo ocorreu como a avaliação objetiva do cirurgião (Figuras 6-10).

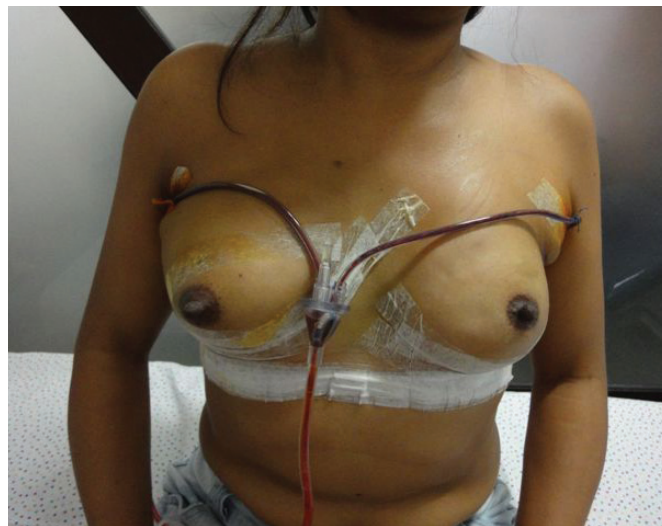


Figura 3. Bandagem de micropore, na incisão axilar e, quando se coloca prótese, faz-se seu envelopamento pela pele mamária, posicionando o complexo areolopapilar (CAP) no vértice do cone mamário neoformado pela prótese, mantendo-a assim por cerca de 10 dias.



Figura 4. Complicação imediata – hematoma.



Figura 5. Ondulação na mama – rippling.



Figura 6. Vista da paciente 6 meses após a cirurgia – paciente muito satisfeita.



Figura 7. Vista frontal do cirurgião e no espelho pela paciente – resultado muito satisfatório.



Figura 8. Vista frontal do cirurgião e no espelho pela paciente – resultado muito satisfatório.



Figura 9. Vista frontal do cirurgião e no espelho pela paciente – resultado muito satisfatório. Mama direita – adenomastectomia e reconstrução de mama com prótese subcutânea. Mama esquerda – mastectomia poupadora de pele com reconstrução de complexo areolopilar (CAP) e prótese retromuscular.

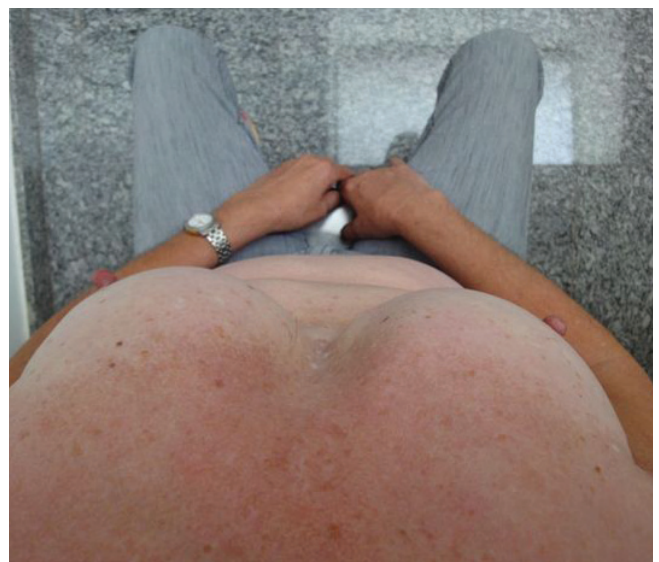


Figura 10. Vista da paciente um ano após a cirurgia, paciente muito satisfeita.

DISCUSSÃO

Nosso trabalho resgatou a abordagem da mama por via axilar, mostrando que é perfeitamente factível seu emprego, trazendo mais qualidade de vida para os pacientes, pois evita a perda da autoimagem e, frequentemente, pode até melhorá-la. Poucos relatos que mostram a via axilar para abordagem de procedimentos cirúrgicos nas mamas têm sido encontrados^{1-5,15}.

A retirada de lesões mamárias localizadas nos quadrados superiores das mamas é perfeitamente possível, deixando muito pouca assimetria²²⁻²³ (Figura 11). Também, cada vez mais temos atendido homens com queixa de desenvolvimento mamário e ou nodulações, com desejo de retirar as suas mamas, porém desejam a menor cicatriz e o mínimo de deformidade torácica²⁴⁻²⁵, por isso temos realizado de rotina nas ginecomastias a adenectomia bilateral com incisão por via axilar, que não deixa cicatriz nas mamas e sim na axila em área pilosa; esta conduta tem tido grande aceitação pelos homens, porém, a ocorrência de hematoma é complicação esperada (Figura 12).

A literatura tem mostrado as vantagens em se colocar as próteses mamárias para aumento por via axilar¹⁻⁵; concordamos com essa técnica e temos adotado essa via como a de escolha. Com esses cuidados não temos tido complicações e as pacientes têm tido alto grau de satisfação.

Desde 2003 temos realizado adenomastectomias ou mastectomias redutora de risco com incisão inframamária, porém a extrusão de três casos pela cicatriz fez-nos buscar a alternativa axilar, após o conhecimento de seu emprego para implantes de aumento com bons resultados¹⁻⁵; a partir de setembro de 2008, com o emprego da via axilar, não tivemos nenhum caso de extrusão de prótese. O caso relatado da retirada da prótese da mama direita em decorrência da necrose da pele ocorreu em uma paciente fumante e que teve uma dissecação tegumentar na área supratumoral muito delgada, o que reputamos como a causa do problema, e não a via de dissecação ou o local da prótese, diferentemente dos casos de extrusão com incisão inframamária.

A opção pela adenomastectomia subcutânea decorre do fato de ser uma cirurgia menos agressiva, com menos manipulação de tecido; contudo, é controverso na literatura o local onde deve ser feita a loja receptora da prótese: se retromuscular ou premuscular, subcutânea; os dois locais são possíveis, havendo os que acreditam em piores resultados estéticos quando se coloca subcutâneo³⁻⁵, porém não se leva em conta a melhoria da qualidade das próteses modernas de alta coesividade e revestidas de elastômeros de poliuretano, que sem dúvida deram uma nova condição para as próteses atuais, o que nos permite optar por esse tipo de implante e que no seguimento de paciente com mais de seis anos, com prótese subcutânea de poliuretano com inserção inframamária, permite-nos afirmar que não há contraindicação para seu uso, deixando-nos extremamente



Figura 11. Quadrantectomia com incisão axilar de quadrados superiores externos das mamas (QSE) da mama esquerda.



Figura 12. Mama direita de adenectomia bilateral com incisão por via axilar, que não deixa cicatriz nas mamas e sim na axila em área pilosa. Cirurgia de ginecomastia.

confortáveis e satisfeitos, portanto, propagadores desse seu uso (Figura 13 A e B).

A colocação de prótese em loja subcutânea mostra-se como excelente opção, pois a retirada de toda a glândula mamária é perfeitamente factível, mesmo quando a realização do LS está indicada²⁶; faz-se pela mesma incisão tanto a retirada do tecido glandular mamário com a colocação de prótese, quanto a remoção do gânglio sentinela, deixando em ambos os casos a mama parecida ou melhorada em relação à mama antes da cirurgia.

Há relatos de até 25% de complicações na literatura^{18,27-29}, como: perda parcial de pele, perda de mamilo, extrusão da prótese, hematomas requerendo drenagem e infecção, o que também encontramos, porém a queixa mais constante das pacientes é o aparecimento de ondulações na parede mamária, *rippling*, decorrentes do formato da prótese aderida à pele, pois está subcutânea; contudo, ao explicar e mostrar as ondas na prótese de modelo que a paciente toca e manipula, não temos encontrado reclamação, mesmo porque as ondas mudam conforme a posição da paciente, se está em pé ou deitada (Figura 14 A e B).

Nenhuma das pacientes até o presente momento reclamou de ter a mama preenchida por silicone, pois com a melhoria tecnológica deste, pelo gel coesivo e pelo poliuretano, a sensação tátil das mamas pouco difere da mama pré-cirúrgica.

O hematoma pode ser evitado com uso de afastadores luminosos, próprios para essa abordagem para uma hemostasia demorada e cuidadosa, o que diminui as complicações, todas passíveis de correção e de melhoria com o passar dos dias; o acolhimento da paciente e sua orientação minimizam suas queixas e promovem sua aceitação, não sendo, portanto, motivo de impedimento para realização dessas cirurgias.

Encontrou-se, incidentalmente, 6 casos de carcinoma mamário contralateral sem sinais mamográficos suspeitos, fato que tem amparo na literatura¹⁵⁻²⁰ e que pode corroborar a justificativa para a indicação de adenomastectomia contralateral, pois isso se deve a um estudo minucioso pelos patologistas, da mama retirada, e que deve ser seguido por seus pares. Quiçá, se todos os patologistas empreendessem um estudo minucioso, teríamos relatos de maior porcentagem de carcinoma sincrônico em cirurgias profiláticas.

É fundamental importância o entendimento de que a cirurgia de adenomastectomia difere da cirurgia de colocação de prótese para aumento de volume, pois não é uma cirurgia para aumento do volume mamário com ganho estético; o que se espera, então, é um resultado de mama próxima do que era antes e não uma melhoria da imagem corporal, o que pode ocorrer, mas que não é a finalidade, senão a de não estragar as mamas ou piorar a autoimagem da paciente.



Figura 13. Paciente com seis anos de seguimento com prótese subcutânea; (A) prótese de silicone com poliuretano; (B) prótese de silicone retirada sem a camada de poliuretano, que ficou impregnada na subderme da loja mamária da paciente.

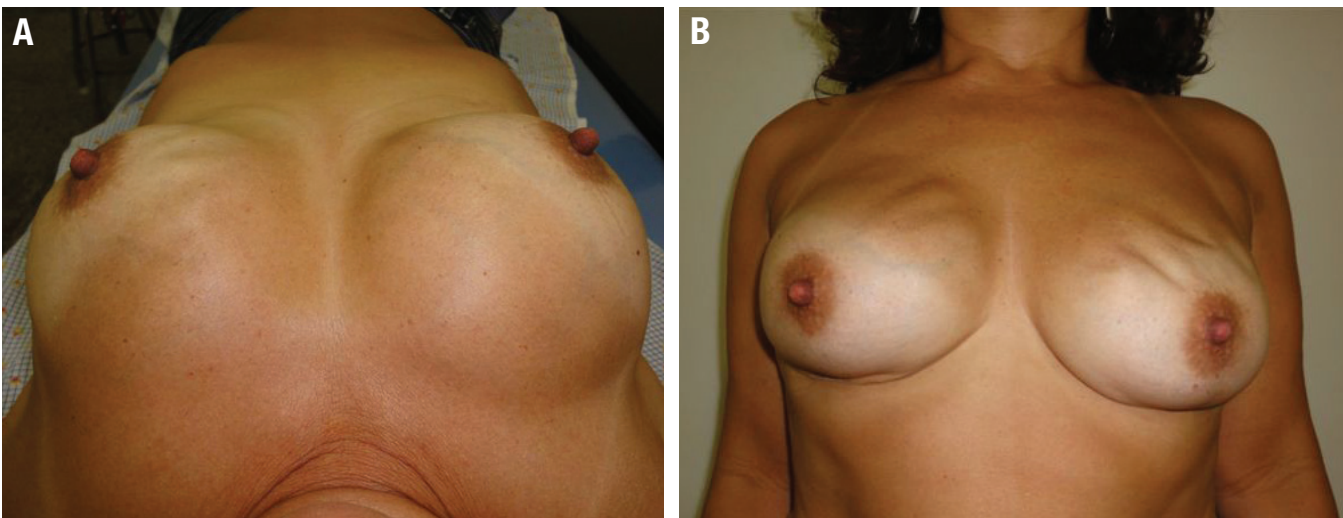


Figura 14. (A) Paciente deitada; (B) paciente em pé – as ondas mudam conforme a posição da paciente, se está em pé ou deitada.

Seja qual for a escolha do mastologista com relação à melhor opção para desenvolver suas habilidades cirúrgicas, é importante que este saiba que está à frente de inúmeros novos desafios, os quais exigem novas estratégias e habilidades passíveis de serem adquiridas e capazes de gerar potencialmente uma melhor e mais refinada abordagem em cirurgias mamárias, sempre pensando no melhor benefício para a paciente.

CONCLUSÃO

Concluímos que em decorrência da baixa frequência de complicações nas abordagens cirúrgicas da mama por via axilar, todas contornáveis, aliada à satisfação das pacientes e à pouca dificuldade técnica encontrada, a incisão axilar é nossa via preferencial e de escolha em todas as abordagens possíveis nas mamas. O pouco tempo de seguimento de nossas pacientes não nos permitiu concluir definitivamente que esse é o melhor método a ser adotado, porém nos mostrou que estamos no caminho certo e acreditamos que poderá, num futuro próximo, ser o procedimento de escolha para o tratamento do câncer inicial da mama.

Referências

- Munhoz AM, Aldrighi CMS, Aldrighi JM. A via de acesso para o implante mamário de silicone pode alterar a pesquisa do linfonodo sentinela em eventual câncer de mama? *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51(5):241-55.
- Munhoz AM. Mama: conheça o implante de silicone via axilar. Núcleo Educacional Científico. Fleury Medicina e Saúde. 2009 março. Available from: http://www.fleury.com.br/Clientes/SaudeDia/Artigos/Pages/implante_mamario_silicone_via_axilar.aspx
- Wright J, Bevin AG. Augmentation mammoplasty by the transaxillary approach. *Plast Reconstr Surg.* 1976;58(4):429-33.
- Graf RM, Bernardes A, Rippel R, Araujo LR, Damasio RC, Auerwald A. Subfascial breast implant: a new procedure. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(2):904-8.
- Hoehler H. Breast augmentation: the axillary Approach. *Br J Plast Surg.* 1973;26(4):373-6.
- Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M; Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: Sentinel lymph node biopsy. *CMAJ* 2001;165(2):166-73.
- Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U; Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer.* 2002 ;94(10):2542-51. Review
- Jakub JW, Ebert MD, Cantor A, Gardner M, Reintgen DS, Dupont EL, et al. Breast cancer in patients with prior augmentation: presentation, stage, and lymphatic mapping. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(7):1737-42.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP, American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7703-20.
- Gray RJ, Forstner-Barthell AW, Pockaj BA, Schild SE, Halyard MY. Breast-conserving therapy and sentinel lymph node biopsy are feasible in cancer patients with previous implant breast augmentation. *Am J Surg.* 2004;188(2):122-5.
- Munhoz AM, Aldrighi C, Buschpiguél C, Ono C, Montag E, Fells K, et al. The feasibility of sentinel lymph node detection in patients with previous transaxillary implant breast augmentation: preliminary results. *Aesthetic Plast Surg.* 2005;29(3):163-8.
- Matthes ACS, Cunha SP. Consentimento Informado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia. Rio de Janeiro: Medsy, 1997.
- Matthes ACS. Quadractomia com Plástica Bilateral. *Rev Bras Mastologia.* 1994; 4(2):22-6.
- Rice CO, Strickler JH. Adeno-mammectomy for benign breast lesions. *Surg Gynecol Obstet.* 1951;93(6):759-62.
- Blevins PK. Subcutaneous Mastectomy and breast replacement: its role in the treatment of benign, premalignant, and malignant breast disease. *Am Surg.* 1981;47(7):281-6.
- Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Decision analysis--effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 1997;337(6):434-9.
- Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(2):77-84.
- Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD, Dagens A, Andersen JS, Chu DZ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg.* 2000;180:439-45.
- Brinton LA, Persson I, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr. Breast cancer risk in relation to amount of tissue removed during breast reduction operations in Sweden. *Cancer.* 2001;91(3):478-83.
- van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2005;93(3):287-92.
- Ho WS, Ying SY, Chan AC. Endoscopic-assisted subcutaneous mastectomy and axillary dissection with immediate mammary prosthesis reconstruction for early breast cancer. *Surg Endosc.* 2002;16:302-6.
- Matthes ACS. Conservative treatment of breast cancer (QUART) Associated plastic surgery. In: VIII Congresso Mundial de Mastologia, 1994. Anais do VIII Congresso Mundial de Mastologia, 1994; 306.
- Audretsch W, Rezai M, Kolotas C, et al. Tumor-specific immediate reconstruction in breast cancer patients. *Perspect in Plast Surg.* 1998;11:71-100.
- Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: its features, and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med.* 2004;71(6):511-7.
- TerritorioDigital.com "Cada vez son más hombres se reducen los pechos". Posadas (Misiones), República Argentina. 2010 fev; Available from: <http://www.territorioidigital.com/nota2.aspx?c=0654879329616591>.
- Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer.* 2006;107(7):1440-7.
- Freeman BS. Complications of subcutaneous mastectomy with prosthetic replacement, immediate or delayed. *South Med J.* 1967;60:1277-80.
- Slade CL. Subcutaneous mastectomy: acute complications and long-term follow-up. *Plast Reconstr Surg.* 1984; 1(73): 84-8.
- Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(2):77-84.

Características epidemiológicas das pacientes com câncer de mama atendidas em hospital público de Macapá (AP)

Characteristics of patients with breast cancer who are taken care of in public hospital in Macapá (AP), Brazil

Emílio Daniel Pacheco de Sousa¹, Leda do Socorro Gonçalves Farias Rêgo²

Descritores

Neoplasias da mama/
diagnóstico

Neoplasias da mama/
epidemiologia

RESUMO

Objetivos: Rever as características demográficas e clínico-epidemiológicas das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de 2002 a 2008. **Métodos:** Foram analisados os prontuários de 44 mulheres, observando-se a frequência anual do tumor de mama, idade, grau de instrução, procedência, localização da lesão na mama, tipo histológico da neoplasia, idade no primeiro parto, menarca e menopausa, tempo de amamentação, ingestão de álcool e história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau. **Resultados:** Notou-se que o carcinoma mamário teve aumento do número de casos durante o período estudado, a faixa etária entre 51 a 60 anos foi a mais acometida, bem como aquelas com reduzido grau de instrução, procedentes da capital, menarca precoce e menopausa antes dos 55 anos, predominando a idade no primeiro parto inferior a 35 anos, com número significativo de nulíparas. A maioria (72,7%) não consumia bebida alcoólica. A localização mais comum da lesão na mama foi o quadrante superior externo e o tipo histológico mais encontrado foi o carcinoma ductal infiltrante, havendo maior número de mulheres sem história familiar de câncer de mama e que não amamentaram. **Conclusão:** os casos de câncer de mama, na série estudada, têm características bastante heterogêneas.

ABSTRACT

Objective: To review the demographic and clinico-epidemiological characteristics of the patients with breast cancer who were treated at Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (Hospital of Clinics Dr. Alberto Lima), in the period of 2002 to 2008. **Methods:** Records of 44 women were analysed, observing the yearly frequency of breast tumor, age, education level, procedence, location of the breast injury, histological type of neoplasy, age at the first childbirth, menarc and menopause, period of breastfeeding, alcohol ingestion and family history of breast cancer with first-degree relatives. **Results:** We noticed that the breast carcinoma cases increased during the studied period, and the age group between 51 and 60 years old was the most affected, as well as the ones with low level of education, from the capital, precocious menarc and menopause before 55 years old, predominating lower age than 35 at the first childbirth, with significant number of nulliparous women. Most of them (72.7%) did not use to consume alcohol. The most common breast injury location was the upper outer quadrant and the histological type which was more commonly found was the ductal infiltrant carcinoma, and there was a greater number of women without a family history of breast cancer, and who have not breastfed yet. **Conclusion:** In conclusion, the cases of breast cancer in the series which has been studied have very heterogeneous characteristics.

Keywords

Breast neoplasms/diagnosis
Breast neoplasms/
epidemiology

Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, (HCAL) Macapá-AP.

¹ Médico Residente de Ginecologia e Obstetrícia da Comissão de Residência Médica / Coreme / da Secretaria de Estado da Saúde do Amapá (Sesa) – Macapá (AP), Brasil.

² Médica do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (HCAL) da Secretaria de Estado da Saúde do Amapá / Sesa / Macapá (AP), Brasil.

Endereço para correspondência: Emílio Daniel Pacheco de Sousa – Rua Coronel Nunes de Melo, 767, Apto. 301 – Bloco A – Rodolfo Teófilo – CEP: 60430-270 – Fortaleza (CE), Brasil – Tel.: (85) 9616-8268 – E-mail: emiliopr@bol.com.br

Recebido em: 30/03/2010 Aceito em: 09/08/2010

INTRODUÇÃO

Importantes mudanças no padrão de mortalidade ocorreram nas últimas décadas, com o aumento mundial do número de óbitos por doenças cardiovasculares, câncer e causas externas. As neoplasias vêm assumindo papel importante, ocupando atualmente o segundo lugar entre as causas de morte¹.

O câncer de mama é hoje considerado um grave problema de saúde pública, em vários países, e principalmente nos desenvolvidos, sendo a neoplasia mais incidente e a que mais mata as mulheres no mundo. Um milhão de novos casos são diagnosticados a cada ano; distribui-se em praticamente todas as partes do planeta, aparecendo com maior frequência na Europa, América do Norte e em alguns países sul-americanos^{2,3-5}.

As mulheres modernas dos Estados mais industrializados, como São Paulo, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro têm o câncer de mama como primeira causa de morte por neoplasia nesse gênero; e é onde o câncer de pele é descrito em segundo lugar^{3,5,6}.

Nas mulheres da região Norte, a neoplasia mamária tem incidência anual só inferior à do câncer de colo uterino.

Estima-se que aproximadamente 10% das mulheres da população geral dos países ocidentais desenvolverão, em alguma época, o câncer de mama^{7,8}.

No Brasil, essa estimativa para 2006 foi de 52 casos para cada 100 mil mulheres ou 48.930 casos⁹.

Já nos Estados Unidos, a incidência é duas vezes maior e, de cada 8 oito mulheres, 1 terá o câncer de mama até os 85 anos de idade^{7,8}.

De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (www.inca.gov.br), as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, explicadas pelo fato de aproximadamente 50% dos diagnósticos da doença serem tardios⁹.

A etiologia do câncer de mama ainda é desconhecida, complexa e multifatorial, mas novas tecnologias da genética molecular estão trazendo para essa área de estudo uma verdadeira revolução no conhecimento dos mecanismos etiológicos, como também na conduta terapêutica, abrindo perspectivas para a descoberta de medidas preventivas no futuro. A principal consequência dessas inovações foi a descoberta de vários sítios de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 e a detecção destes entre afetados e não afetados de famílias com segregação de câncer de mama. Esse fato tem trazido novas abordagens no diagnóstico e no cálculo de riscos.

Outros aspectos que devem ser considerados são as incontestáveis mudanças no estilo de vida da mulher contemporânea, que diferente daquelas que viveram no início do século, apresenta hoje menarca mais precoce, tem um número menor de gestações, menor período de amamentação, planeja os filhos após os 30 anos de idade e faz uso de manipulação hormonal por meio de terapia de reposição hormonal (TRH), postergando a menopausa^{7,8}.

Dentre os principais fatores de risco relacionados com essa doença estão: idade avançada, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, não-amamentação, primiparidade tardia, obesidade, alcoolismo, TRH e história familiar de câncer^{2,3}.

Mulheres que possuem parentes de primeiro grau, que tenham tido câncer de mama, apresentam risco relativo quatro vezes maior de desenvolver a doença do que mulheres da população geral. Esse risco será maior nas mulheres cujas mães e irmãs desenvolveram o câncer de mama antes da menopausa, quando o tumor for bilateral ou a recorrência familiar atingir dois ou mais parentes de primeiro grau. A lateralidade do câncer de mama é outro fator a ser considerado no cálculo do risco, por exemplo, mulheres com câncer em uma mama possuem um risco maior de vir a desenvolver o câncer na outra mama¹⁰. Esse risco é cumulativo e estimado em 1% para cada ano de sobrevivência nas mulheres sem história familiar, e em 2% ao ano, nas pacientes com história familiar¹⁰.

A identificação dos fatores de risco e das características das mulheres com neoplasia mamária poderia beneficiar o rastreamento de lesões subclínicas, além de ajudar a formação de propostas viáveis para diminuir a incidência de câncer de mama na população, pois a ausência dessas informações dificulta a avaliação dos programas destinados às neoplasias mamárias e, principalmente, impossibilita que os recursos financeiros e humanos sejam alocados de acordo com as necessidades peculiares para a região Norte. Nesse contexto, surge a importância de se estudarem as características das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima.

MÉTODOS

O acesso às informações necessárias para realização da pesquisa deu-se mediante autorização/aceite da Instituição assinado pela diretoria clínica e pelo termo de consentimento livre e esclarecido, assinado pela paciente ou seu representante legal.

A coleta de dados iniciou após entrega de anteprojeto à Comissão de Residência Médica (Coreme) da Secretaria de Saúde do Estado do Amapá (SESA) com certificado de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade SEAMA em Macapá (AP), conforme a resolução n° 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Este estudo retrospectivo de séries de casos das portadoras de tumor de mama, do Setor de Mastologia do Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (HCAL), em Macapá, do período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, foi realizado inicialmente pelo levantamento das fichas do serviço e depois nos prontuários das pacientes, arquivados pelo SAME/HCAL. Os dados coletados foram anotados em protocolo de pesquisa.

Foram pesquisadas as seguintes variáveis nos casos confirmados com câncer de mama: distribuição anual dos casos com tumor de mama, idade, grau de instrução, procedência, loca-

lização da lesão na mama, tipo histológico da neoplasia, idade no primeiro parto, menarca e menopausa, tempo de amamentação, ingestão de álcool e história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau.

Não foram levantados dados sobre tabagismo e uso de terapia de reposição hormonal na operacionalização das variáveis. Assim, foram estudados:

- faixa etária: 27-40; 41-50; 51-60; 61-70 e idade maior ou igual a 71 anos;
- grau de instrução: analfabetas, grau fundamental, médio, superior e sem informação;
- procedência: Macapá, interior do Estado do Amapá e sem informação;
- localização do tumor na mama, conforme a topografia em: quadrante superior interno (QSI), quadrante superior externo (QSE), quadrante inferior interno (QII), quadrante inferior externo (QIE), retroareolar e sem informação;
- tipos histológicos: carcinoma ductal infiltrante (CDI), carcinoma papilífero intracístico, carcinoma ductal *in situ*, carcinoma lobular invasivo, carcinoma mucinoso e carcinoma secretório;
- idade da paciente no primeiro parto;
- menarca;
- menopausa foi registrada em anos;
- tempo de amamentação foi calculado e dividido em grupos de seis em seis meses, incluindo as pacientes que não amamentaram;
- ingestão de álcool e história familiar em parente de primeiro grau (mãe ou irmã) foram investigadas obtendo como resposta sim ou não, no caso da presença ou ausência respectiva desses fatores, averiguados em cada paciente.

Os dados obtidos foram agrupados em tabelas com o uso do programa Excel 2003 versão 7.0. Para análise estatística, utilizou-se o programa SPSS[®] VERSÃO 13.0 (SPSS[®], Inc; Illinois, Estados Unidos).

Os valores obtidos pelo estudo de cada variável quantitativa foram organizados e descritos por meio da mediana, média, moda e do desvio padrão. Para as qualitativas, foram utilizadas frequências absolutas e relativas.

Comparações da frequência de um fenômeno entre grupos de variáveis qualitativas foram realizadas com aplicação do teste de Fisher ou teste do qui-quadrado.

Nos testes estatísticos, adotou-se o valor de significância estatística menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

Foram 44 casos de câncer de mama no período de 2002 a 2008; a distribuição dos casos por ano consta da Tabela 1 e mais da metade (59,1%) foram diagnosticados nos anos de 2007 e 2008.

Tabela 1. Ano do diagnóstico do câncer de mama em pacientes atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Ano do diagnóstico	Frequência	%
2002	1	2,3
2003	5	11,4
2004	4	9,1
2005	7	15,9
2006	1	2,3
2007	11	25
2008	15	34,1
Total	44	100

As idades das 44 mulheres variaram de 27 a 81 anos, sendo a média de 52,9 ($\pm 11,7$) anos, moda de 51 anos e mediana de 52,5 anos. Na Tabela 2, as idades foram distribuídas em escala intervalar e quase dois terços (72,6%) estavam em plena fase laborativa, com idades de 27 a 60 anos.

Tabela 2. Faixa etária das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Faixa etária	Frequência	%
27 – 40	7	16
41 – 50	11	24,8
51 – 60	14	31,8
61 – 70	10	22,8
≥ 71	2	4,6
Total	44	100

No grupo com informação sobre grau de instrução ($n = 34$), a maioria (70,6%) era não alfabetizada ou tinha grau fundamental (Tabela 3).

Tabela 3. Grau de instrução das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Grau de instrução	Frequência	%
Não alfabetizado	9	20,5
Fundamental	15	34,1
Médio	9	20,5
Superior	1	2,3
Sem informação	10	22,7
Total	44	100

Sobre a procedência das 43 mulheres com essa informação, quase dois terços (70%) ou 30 mulheres procediam da capital Macapá, do Estado do Amapá, como mostra a Tabela 4.

A menarca ocorreu, em média, aos 13,3 ($\pm 1,6$) anos, com variação de 10 a 18 anos (Tabela 5), sendo a moda e a mediana de 13 anos. Por sua vez, a menopausa foi descrita por 29 (65,9%) mulheres e, entre àquelas estudadas, 13 (29,5%) não estavam menopausadas e de 2 (4,5%) não houve registro dessa informação (Tabela 6).

Tabela 4. Procedência das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Procedência	Frequência	%
Macapá	30	68,2
Interior do Amapá	13	29,5
Sem informação	1	2,3
Total	44	100

Tabela 5. Idade da menarca das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Idade da menarca	Frequência	%
10	1	2,3
11	3	6,8
12	10	22,7
13	12	27,3
14	9	20,5
15	6	13,6
16	2	4,5
18	1	2,3
Total	44	100

Tabela 6. Idade da menopausa das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Idade da menopausa	Frequência	%
37	1	2,3
38	1	2,3
39	1	2,3
40	1	2,3
41	1	2,3
44	1	2,3
45	5	11,4
47	4	9,1
48	3	6,8
49	1	2,3
50	6	13,6
52	1	2,3
53	1	2,3
54	1	2,3
55	1	2,3
Não menopausada	13	29,5
Sem informação	2	4,5
Total	44	100

Entre aquelas na menopausa ($n = 29$), a média de idade de quando ocorreu a menopausa foi de 46,9% ($\pm 4,6$) anos, com limites de 37 a 55 anos (Tabela 6), moda de 50 e mediana de 47 anos.

Das 44 mulheres que participaram do estudo, 6 (13,6%) eram nulíparas; e em 38 delas (Tabela 7), a idade do primeiro

parto variou de 14 a 35 anos (Tabela 7), sendo a média de 21,2 ($\pm 5,2$) anos, moda de 20 e mediana de 16 (nesse caso, houve ampla variação em torno da média de idade).

Tabela 7. Idade no primeiro parto das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Idade no primeiro parto	Frequência	%
14	1	2,3
15	2	4,5
16	5	11,4
17	2	4,5
18	5	11,4
19	3	6,8
20	2	4,5
21	2	4,5
22	4	9,1
23	1	2,3
24	4	9,1
25	1	2,3
28	2	4,5
30	1	2,3
32	2	4,5
35	1	2,3
Nulípara	6	13,6
Total	44	100

O hábito de ingerir bebida alcoólica foi descrito por 27,3% ($n = 12$) das mulheres (Tabela 8).

Tabela 8. Ingestão de álcool pelas pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Ingestão de álcool	Frequência	%
Sim	12	27,3
Não	32	72,7
Total	44	100

Na Tabela 9, está descrita a localização da massa tumoral principal, sendo mais frequente (43,2%) no quadrante superior externo; porém, em três casos (6,8%) não houve registro no prontuário da paciente.

Tabela 9. Localização da lesão nas pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Localização da lesão*	Frequência	%
QSI	6	13,6
QSE	19	43,2
QII	2	4,5
QIE	6	13,6
Retroareolar	8	18,2
Sem informação	3	6,8
Total	44	100

*QSI: Quadrante superior interno; QSE: quadrante superior externo; QII: quadrante inferior interno; QIE: quadrante inferior externo.

Dos 44 casos, houve definição histopatológica de 100% (Tabela 10), e o tipo histológico mais frequente (86,4%) foi o carcinoma ductal infiltrante do total de casos. Somente 6,8% (n = 3) referiam algum parente de primeiro grau com câncer de mama (Tabela 11).

Tabela 10. Tipo histológico do tumor nas pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Tipo histológico	Frequência	%
Carcinoma ductal infiltrante	38	86,4
Carcinoma papilífero intracístico	1	2,3
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	1	2,3
Carcinoma lobular invasivo	1	2,3
Carcinoma mucinoso	2	4,5
Carcinoma secretório	1	2,3
Total	44	100

Tabela 11. Tumor em parente de primeiro grau das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Tumor em parente de primeiro grau	Frequência	%
Sim	3	6,8
Não	41	93,2
Total	44	100

Apesar da inexistência de informação sobre 4 (9%) pacientes, com referência ao tempo de amamentação (Tabela 12), entre aquelas com essa informação (n = 40), 8 (18,2%) negaram amamentação, e no total o tempo médio foi de 32,4 meses, mas com ampla variação (\pm 35 meses) em torno dessa média; não obstante, a mediana foi de 22,2 meses.

Tabela 12. Tempo (meses) de amamentação das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Tempo de amamentação (meses)	Frequência	%
Não amamentaram	8	18,2
1 – 6	2	4,6
6,1 – 12	2	4,5
12,1 – 18	7	16
18,1 – 24	8	18,2
24,1 – 30	1	2,3
30,1 – 36	1	2,3
36,1 – 42	0	0
42,1 – 48	2	4,5
48,1 – 54	0	0
54,1 – 60	2	4,5
60,1 – 66	0	0
66,1 – 72	2	4,5
72,1 – 78	0	0
\geq 78,1	5	11,4
Sem informação	4	9
Total	44	100

A Tabela 13 mostra que, de forma significativa ($p < 0,05$), essas pacientes jovens relatam hábito de ingestão de bebida alcoólica. Por sua vez, o tipo histológico mais frequente (carcinoma ductal infiltrante), quando comparado com o conjunto dos outros tipos (Tabela 14), teve distribuição semelhante ($p > 0,18$, teste exato de Fisher) nas duas faixas etárias estudadas (≤ 52 versus $\geq 52,5$ anos). Na análise pela idade da menarca (10|----|13 versus ≥ 14 anos), não houve diferença estatística com as demais variáveis demográficas, inclusive aquelas de natureza clínica, como a localização da massa tumoral (Tabela 15) ou tipo histológico (Tabela 16).

Tabela 13. Análise comparativa entre o hábito de ingestão de álcool e a faixa etária das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Faixa etária (anos)	Ingestão de álcool		Total – n (%)
	Sim – n (%)	Não – n (%)	
Até 52	9 (40,9)	13 (59,1)	22 (100)
$\geq 52,5$	3 (13,6)	19 (86,4)	22 (100)
Total	12 (27,3)	32 (72,7)	44 (100)

$p < 0,05$ (qui-quadrado).

Tabela 14. Análise comparativa entre o tipo histológico do tumor e a faixa etária das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Faixa etária (anos)	Tipo histológico n (%)		
	*CDI	Outros tipos histológicos	Total – n (%)
Até 52	21 (95,5)	1 (4,5)	22 (100)
$\geq 52,5$	17 (77,3)	5 (22,7)	22 (100)
Total	38 (86,4)	6 (13,6)	44 (100)

*CDI: carcinoma ductal infiltrante; $p > 0,18$ (teste exato de Fisher).

Tabela 15. Análise comparativa entre a localização da lesão e a idade da menarca nas pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Idade da menarca (anos)	Localização da lesão – n (%)		
	Outras localizações	*QSE	Total – n (%)
10 ---- 13 anos	11 (47,8)	12 (52,2)	23 (100)
≥ 14	11 (61,1)	7 (38,9)	18 (100)
Total	22 (53,6)	19 (46,4)	41 (100)

*QSE: Quadrante superior externo; $p > 0,39$ (qui-quadrado).

Tabela 16. Análise comparativa entre o tipo histológico do tumor e a idade da menarca nas pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008, em Macapá (AP)

Idade da menarca (anos)	Tipo histológico – n (%)		
	* CDI	Outros tipos histológicos	Total – n (%)
10 ---- 13	21 (80,8)	5 (19,2)	26 (100)
≥ 14	17 (94,4)	1 (5,6)	18 (100)
TOTAL	38 (86,4)	6 (13,6)	44 (100)

*CDI – Carcinoma Ductal Infiltrante; $p > 0,37$ (teste exato de Fisher).

DISCUSSÃO

Conforme Pinto e Oliveira⁵, a incidência do câncer de mama vem aumentando nos últimos anos, e na presente pesquisa foi observada uma progressão do número de casos diagnosticados anualmente. Destaque para o ano de 2006, no qual apenas um caso foi registrado ou foi o que estava disponível no Same, durante a realização da coleta de dados. Essa elevação provavelmente é decorrente do surgimento e da propagação de campanhas cujo objetivo principal é o diagnóstico precoce da doença, estimulando-se a prática do autoexame das mamas e a facilitação do acesso a métodos diagnósticos como a mamografia.

Paiva et al.¹¹ observaram que a faixa etária dos 41 aos 60 anos foi a mais acometida por câncer de mama. O mesmo pôde ser comprovado por Leal et al.¹⁰, sendo os resultados do presente estudo concordantes com o exposto pelos referidos autores, possivelmente pelo desequilíbrio hormonal que surge no climatério, somado aos fatores ambientais e biológicos.

Neste estudo, a maioria das pacientes apresentava grau de instrução reduzido (analfabetos e grau fundamental) com destaque para o grau fundamental. Dados que podem ser ratificados pelo que foi também observado por Albuquerque e Almeida¹². É possível que os resultados obtidos demonstrem que o baixo grau cultural e educacional predisponha a desinformação sobre prevenção, detecção e os fatores de risco para o câncer de mama, postergando o diagnóstico.

Quanto à procedência, observou-se que a maioria das pacientes é da capital (Macapá), semelhante ao que foi verificado na literatura consultada⁵. Pode ser que isso seja causado pela maior facilidade de acesso a métodos diagnósticos encontrados na capital, que de tal maneira favorece a maior notificação de casos.

A idade da menarca entre 12 e 13 anos predominou, coincidindo com os resultados publicados por Albuquerque e Almeida¹². Paiva et al.¹¹ também reforçam tal afirmativa, que deve acontecer pela mudança no hábito alimentar, com o aumento do consumo de gordura animal e alimentos ricos em fatores relacionados com a gênese do câncer de mama. Em nossa região, esses dados merecem uma discussão em especial, pois o amapaense tem como hábito ingerir alimentos com alto teor de gordura animal e sal contido, verduras e legumes, alguns dos quais possuem fatores de proteção contra o câncer, quase não fazem parte do cardápio regional, no qual a carne de peixe também é bastante consumida.

A idade da menopausa mais frequente foi entre 45 e 50 anos, coincidindo com o que Albuquerque e Almeida¹² observaram em seu estudo e contrastando com os dados da literatura mundial, em que a menopausa tardia (após 55 anos de idade) é citada como fator de risco para o câncer de mama.

Com relação à idade no primeiro parto, houve discordância com o que foi publicado por Paiva et al.¹¹, quando se analisaram mulheres com idade superior a 35 anos, já que esses au-

tores defendem a primeira gravidez tardia como fator de risco significativo para o câncer de mama. Porém, as nulíparas favoreceram a concordância.

Quanto à ingestão de álcool, não houve concordância com a publicação de Lucarelli et al.¹³, que sustentam o consumo do álcool como fator de risco, já que este pode aumentar os níveis totais e a biodisponibilidade estrogênica.

Pinto e Oliveira⁵ afirmaram que o quadrante superior externo da mama foi o local mais acometido, comprovação que pôde ser feita pelo presente estudo, sendo de extrema importância a correta documentação topográfica da lesão, já que o quadrante superior externo é o que mais leva ao comprometimento de linfonodos axilares. Mesmo assim, em três prontuários essa informação não foi obtida durante a coleta de dados.

O carcinoma ductal infiltrante, que é o de pior prognóstico, foi significativamente o tipo histológico mais diagnosticado, coincidindo com os trabalhos pesquisados.

O acometimento em parentes de primeiro grau das pacientes com câncer de mama coincidiu com os resultados de Leal et al.¹⁰, que o relacionam como fator de risco, porém representa apenas de 5 a 10% de todos os casos de câncer de mama.

Um número expressivo de pacientes com câncer de mama de Macapá que não amamentaram reforça a amamentação como fator protetor, de acordo com a afirmação de Lucarelli et al.¹³.

O Estado do Amapá necessita de uma estrutura organizacional de saúde pública mais adequada, para que as pacientes possam realizar exames especializados para o diagnóstico precoce do câncer de mama. Ainda há poucos mamógrafos, que não suprem a demanda, retardando eventuais diagnósticos e dificultando, dessa forma, o acesso de pacientes encaminhadas pelas unidades básicas de saúde. Para que se possa contornar esse entrave, será necessária a ação conjunta do Governo do Estado com o Governo Federal e alguns setores da sociedade. A população necessita de melhor grau de informação, pois assim poderá compreender e valorizar a importância de medidas preventivas.

As equipes de saúde da rede básica devem ser tecnicamente capacitadas para receber, examinar e encaminhar as mulheres que apresentarem anormalidades no exame das mamas, o que deveria ser rotina em consultas nas unidades de saúde, de todos os níveis.

A radioterapia, quando necessária, deveria ser feita em Macapá, juntamente com a quimioterapia, evitando o deslocamento das pacientes para outros Estados.

Por isso, no entanto, emprego e renda compatíveis para ter uma alimentação adequada e qualidade de vida são fundamentais, já que Macapá ocupa o último lugar no índice de desenvolvimento humano (IDH), entre as capitais brasileiras. As campanhas educativas deveriam fazer parte da programação nas ações de saúde, com realizações em várias etapas, todos os anos.

O Estado do Amapá disponibiliza uma rede hospitalar que conta com uma unidade (recém-inaugurada) para realização de exames de maior complexidade, bem como para o tratamento e reabilitação das mulheres com neoplasia mamária. Muitas melhorias, contudo, ainda podem ser instituídas para facilitar o atendimento dessas pacientes.

Referências

1. Lopes ER, Rebelo MS, Abib AR, Abreu E. Câncer de mama: epidemiologia e grupos de risco. *Rev Bras Cancerol.* 1996;42(2):105-16.
2. Pimentel VN, Silva LMV, Paim JS, Costa MCN. Evolução da mortalidade por câncer de mama. Salvador (BA) 1979-1996. *Rev Bras Cancerol.* 2002; 48(4):505-9.
3. Chagas CR. Aspectos populacionais do câncer de mama. *Rev Bras Mastol.* 1994; 3(4):11-6.
4. Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, Cavalheiro JA, Rabin EG, Bittelbrunn A, et al. Rotinas em mastologia. 2a ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p.119-42.
5. Pinto NT, Oliveira TS. Aspectos epidemiológicos das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital Ofir Loyola, no período de 1998 a 2000. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Belém (PA): Universidade do Estado do Pará – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde; 2003.
6. Tessaro S. Epidemiologia do câncer de mama. In: Basegio DL. Câncer de mama. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. p. 1-11.
7. Instituto nacional do Cancer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer[Internet]. [citado 2009 Abr 10]] Disponível em : www.inca.gov.br/estimativas/2003/versaofinal.pdf.
8. Fontanella F, Silva DJ. Os principais fatores de risco referentes ao câncer de mama entre as pacientes submetidas à cirurgia, no período de 21 de agosto de 2002 a 01 de agosto de 2003, no Hospital Nossa Senhora da Conceição de Tubarão – (Trabalho de Conclusão de Curso). Tubarão (SC): Universidade do Sul de Santa Catarina; 2003.
9. Paulinelli RR, Freitas Junior R, Curado MP, Souza AA. A situação do câncer de mama em Goiás, no Brasil e no mundo: tendências atuais para a incidência e a mortalidade. *Rev Bras Saúde Mater Infant.* 2003;3(1):17-24.
10. Freitas NM, Freitas Junior R, Curado MP, Martins E, Bandeira e Silva CM, Moreira MA, et al. Tendência da incidência e da mortalidade do câncer de mama em Goiânia: análise de 15 anos (1988-2002). *Rev Bras Mastol.* 2006;16(1)17-22.
11. Leal CT, Santos KRRA, Nunesmaia HGS. Características epidemiológicas do câncer de mama no Estado da Paraíba. *Rev Bras Mastol.* 2002;12(2):15-22.
12. Albuquerque DH, Almeida MCN. Perfil epidemiológico de mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital Ofir Loyola, na cidade de Belém – Pará no período de janeiro de 1997 a junho de 1999. (Monografia). Belém (PA): Universidade do Estado do Pará; 2002.
13. Lucarelli AP, Martins MM, Galvão MAL, Oliveira VM, Rinaldi JF, Piato S, et al. Fatores de risco para o câncer de mama. *Femina.* 2008;36(4):237-41.

Esporotricose mimetizando metástase cutânea de câncer de mama

Sporotrichosis simulating breast neoplasm metastasis

Thaís Neves Costa¹, Lívia Ribeiro Célem¹, David Rubem Azulay², Mônica Manela Azulay³

Descritores

Esporotricose/diagnóstico
Diagnóstico diferencial
Metástase neoplásica
Neoplasias da mama
Relatos de casos

Keywords

Sporotrichosis/diagnosis
Diagnosis, differential
Neoplasm metastasis
Breast neoplasms
Case reports

RESUMO

Esporotricose é a micose subcutânea mais comum da América Latina, causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenckii*. A transmissão ocorre por trauma com plantas, solo, mordida ou arranhaduras de animais. O gato doméstico é um importante transmissor da doença para homens, sendo responsável pela epidemia de esporotricose no Rio de Janeiro. As lesões cutâneas podem ser pápulas, placas, nódulos ou úlceras e fazem diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas, câncer ou metástases cutâneas. Relatamos o caso de uma paciente jovem com lesão úlcero-vegetante na mama direita, sem história de mordida ou arranhão de felino. Diante dessa localização peculiar, é imprescindível fazer o diagnóstico diferencial com metástase cutânea de câncer de mama.

ABSTRACT

Sporotrichosis is the most common subcutaneous mycosis in Latin America and it is caused by the dimorphic fungus Sporothrix schenckii. The transmission occurs by trauma with plants, contact with soil, bite or scratches from animals. The domestic cat is an important transmitter of the disease for men, being responsible for the epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. Skin lesions may be papules, plaques, nodules or ulcers and make differential diagnosis with other infectious diseases, cancer or cutaneous metastasis. We report the case of a young patient with ulcerative-vegetative lesion in the right breast with no history of bite or scratch from cat. Given this unusual situation, it is essential to make the differential diagnosis with cutaneous metastasis of breast cancer.

Introdução

Esporotricose é a micose subcutânea mais comum da América Latina^{1,2}, predominando em zonas tropicais e temperadas, cujas principais áreas endêmicas são encontradas no Japão, na Índia, no Sul da África, no México, no Brasil, no Uruguai e no Peru³. É uma infecção fúngica subcutânea ou raramente sistêmica, causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenckii*, que penetra na pele por meio de injúria local⁴ ou após mordidas e arranhões de animais, especialmente gatos e roedores⁵.

Existem duas formas clínicas principais de esporotricose subcutânea: cutânea linfática e cutânea fixa. Na forma fixa, que contabiliza 15% dos casos, a infecção ocorre em um sítio isolado, comumente a face⁴. No caso descrito a seguir, a paciente apresenta lesão com aparência tumo-

¹ Pós-graduanda em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Mestre em Dermatologia; Professor Assistente de Dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ; Chefe do Serviço do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro; Professor Titular do Curso de Pós-Graduação em Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – PUC – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Doutora em Dermatologia; Professora Adjunta de Dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Recebido em: 21/06/2010 Aceito em: 20/09/2010

ral na mama, uma localização peculiar e rara da doença, não descrita anteriormente na literatura e mimetizando neoplasias primárias ou metástase cutânea.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 21 anos, natural e residente do Rio de Janeiro, do lar.

Há 30 dias, surgimento de lesão avermelhada e de pequenas “bolinhas” na mama direita que evoluíram para ferida aberta (Figuras 1 e 2). Sem outras comorbidades. Negava saída de secreção pelo mamilo, prurido e história pessoal ou familiar de câncer de mama. Sem lesões semelhantes em outros membros da família. Referia gato aparentemente sadio em casa. Negava mordida ou arranhão do felino no local da lesão.

Ao exame: lesão tumoral, úlcero-vegetante de aproximadamente 4 cm em quadrante superior interno da mama direita. Sem nódulos palpáveis na mama direita e esquerda ou linfonomegalias axilares.

Realizada biópsia com punch 3 (4 fragmentos) e envio do material para histopatologia, micologia, micobacteriologia e bacteriologia. A histopatologia revelou dermatite difusa crônica, granulomatosa, epitelióide, necrosante supurativa com hiperplasia escamosa pseudoepiteliomatosa. O exame micológico evidenciou crescimento de *Sporothrix schenckii*.

Foi iniciado tratamento com itraconazol 100 mg dia com melhora importante da lesão após um mês de tratamento. A paciente não retornou às consultas mesmo após diversas tentativas de contato.

Discussão

A esporotricose é causada pela inoculação traumática do fungo *Sporothrix schenckii* dentro do tecido subcutâneo por ferimentos sujos ou pela inalação de esporos via trato respiratório superior⁵. O *S. schenckii* vive como saprófita na natureza. Tem sido isolado em materiais como palha, grão de trigo, frutas, cascas de árvore, madeira, insetos e larvas mortas, poeira, algas e animais do mar.

Existem diversos relatos de infecção após mordida de insetos ou outros animais, como tatus, ratos, cobras, papagaios, cães, gatos, cavalos e até peixes⁶. Existe somente um caso descrito de transmissão pessoa-pessoa².

A epidemia de esporotricose causada por gatos, que ocorre há mais de 12 anos no Rio de Janeiro, predispõe a mulher à doença porque a transmissão ocorre próximo ou dentro do domicílio, já que elas estão mais comumente envolvidas com trabalhos domésticos e cuidados com gatos³.

Em um estudo realizado com 50 pacientes na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) no Rio de Janeiro³, foi observado que 49 indivíduos (98%) apresentaram história epidemiológica de esporotricose, incluindo contato com gato doente em 45 (92%), inoculação traumática com plantas contaminadas em 2 (4%) e contato com rato em 1 (2%). Dentre os pacientes com história epidemiológica de contato com gatos, 30 (61%) relataram arranhões, 5 (10%) mordidas, 2 (4%) arranhões e mordidas e apenas 8 (16%) relataram contato sem trauma evidente (3), como o caso da nossa paciente.

Atualmente, já se sabe que o genótipo do *S. schenckii* envolvido na epidemia causada por felinos no Rio de Janeiro tem características próprias (origem comum) e que diferem daquelas dos controles (causadores de doença não-relacionada a ga-



Figuras 1 e 2 - Lesão avermelhada e de pequenas “bolinhas” com evolução para ferida aberta.

tos, em Madri e várias cidades brasileiras – inclusive o Rio de Janeiro). Nesse trabalho realizado por Galhardo et al., foram estudadas as cepas de *S. schenckii* causadoras de doença em pacientes com diferentes formas clínicas, no qual 59 eram associados à epidemia e 29 não-relacionados (controle). Por meio do fungigrama, constatou-se que as cepas relacionadas aos felinos apresentavam maior suscetibilidade aos antifúngicos testados (anfotericina B, itraconazol, posaconazol, ravuconazol e terbinafina). Não foram observadas alterações de sensibilidade no fungo nas diferentes formas clínicas².

O gato doméstico é atualmente um importante transmissor de esporotricose ao homem. As lesões cutâneas nos gatos, quando presentes, são múltiplas, extensas, necróticas, exsudativas e ulceradas; a evolução é quase sempre fatal. A histopatologia mostra infiltrado histiocítico com grande número de fungos, diferentemente dos humanos com raros ou nenhum elemento fúngico na lesão⁷.

A esporotricose foi classificada segundo Sampaio e Lacaz em quatro formas clínicas: linfocutânea (mais comum, 75% dos casos), cutânea fixa, multifocal ou disseminada e extracutânea.

Na forma cutânea fixa, como a da nossa paciente, as lesões podem ser papulosas, semelhantes a placas, nodulares, verrucosas ou ulceradas, ocorrendo principalmente na face, pescoço, tronco e pernas. Apresentam tendência à cronicidade com baixa taxa de resolução espontânea⁵.

As lesões primárias de esporotricose na pele podem ser confundidas com neoplasias. Essas lesões caracterizam-se histologicamente por apresentar hiperqueratose, paraceratose, vários graus de hiperplasia pseudoepiteliomatosa e ulceração da epiderme. Na derme, e às vezes no tecido subcutâneo, o *Sporothrix schenckii* provoca nódulos esporotricóticos ou reação granulomatosa difusa ou combinação de ambos⁸. No caso da nossa paciente, outras lesões verrucosas foram consideradas como hipóteses diagnósticas, tais como carcinoma espinocelular e todo o grupo das paracoccidiodomicose, leishmaniose, esporotricose, cromomicose e tuberculose (PLECT). Pela localização inusitada na região mamária, também foi aventada a hipótese de metástase cutânea de câncer de mama.

As metástases cutâneas frequentemente acometem face anterior do tronco, abdome, cabeça e pescoço. Elas são originárias mais comumente da mama no sexo feminino e do pulmão no masculino⁹. De acordo com um estudo numa população asiática⁹, a idade de apresentação das metástases cutâneas variou de 22 a 88 anos, com média de 60 anos, e seu diagnóstico foi feito em pacientes com história prévia de câncer primário já conhecido. Apenas em 13, 5% dos pacientes estudados as metástases representaram o primeiro indício da neoplasia.

As metástases cutâneas do câncer de mama podem ser do tipo inflamatório ou erisipeloide com placas simulando erisipela, telangectásico com pápulas violáceas ou papulovesículas lembrando linfangioma circunscrito; em couraça morfeia-like com induração da pele; doença de Paget com placa eritematosa na aréola que lembra eczema e o câncer localizado na prega inframamária¹⁰. Este último costuma se apresentar como nódulo exofítico mimetizando carcinoma espinocelular ou carcinoma basocelular¹⁰; esta é preferencialmente não-ulcerada e quando ocorre ulceração costuma ser mais tardia¹¹.

Conclusão

A esporotricose é uma micose subcutânea muito conhecida e comum, principalmente em países tropicais. Pode mimetizar outras doenças cutâneas e/ou sistêmicas importantes, inclusive o câncer de mama, sendo, portanto, imprescindível que esses diagnósticos diferenciais sejam lembrados e excluídos.

Referências

1. Rosa ACM, Scroferneker ML, Vettorato R, Gervini RL, Weber A. Epidemiology of sporotrichosis: a study of 304 cases in Brazil. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(3):451-9.
2. Azulay RD, Azulay DR, Abulafia LA. Micoses subcutâneas e sistêmicas. In: Azulay RD, Azulay DR, Abulafia LA. *Dermatologia.* 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. Cap 25. p.407-10.
3. Francesconi G, Valle AC, Passos S, Reis R, Galhardo MC. Terbinafina (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(11):1273-6.
4. Hay RJ. Fungal infections. *Clin Dermatol.* 2006;24(3):201-12.
5. Ramos-e-Silva M, Vasconcelos C, Carneiro S, Cestari T. Sporotrichosis. *Clin Dermatol.* 2007;25(2):181-7.
6. Rivitti EA, Aoki V. Deep fungal infections in tropical countries. *Clin Dermatol.* 1999;17(2):171-90.
7. Fleury RN, Taborda PR, Gupta AK, Fujita MS, Rosa PS, Weckwerth AC, et al. Zoonotic sporotrichosis: transmission to humans by infected domestic cats scratching: report of four cases in São Paulo, Brazil. *Int J Dermatol.* 2001;40(5):318-22.
8. Lacaz CS, Porto E, Martins JE, Heins-Vaccari EM, Melo NT. Tratado de micologia médica Lacaz. 9a ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 479- 97.
9. Hu SCS, Chen GS, Wlu Y, Wu CS, Lan CCE. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22 (6):735-40.
10. Wolff K, Johnson RA. Skin signs of systemic cancers. In: Wolff K, Johnson RA. *Fitzpatrick's color atlas & synopsis of clinical dermatology.* 6nd ed. United States: McGraw- Hill Companies; 2009. Chapter 18. p. 487-93.
11. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP editors. Cutaneous metastases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology.* 2nd ed. Spain: Elsevier Limited; 2003. Chapter 123. p. 1953-56.

RELATO DE CASO

Metástase ocular após câncer de mama

Ocular metastasis after breast cancer

Sérgio Ferreira Juaçaba¹, Márcia Dallyane Santana Costa de Freitas², Antonio Fernando Melo Filho², Idelfonso Oliveira Chaves de Carvalho³, Sionara Melo Figueiredo de Carvalho⁴, Joseni Dutra Gomes³, Heloísa Oliveira Magalhães⁵, Gláucia Mesquita Cordeiro⁵

Descritores

Neoplasias da mama
Metástase neoplásica
Neoplasias oculares/
secundário
Sistema nervoso central
Relatos de casos

Keywords

Breast neoplasms
Neoplasm metastasis
Eye neoplasms/secondary
Central nervous system
Case reports

RESUMO

O câncer de mama metastático para o olho é incomum e de mau prognóstico, sendo frequentemente associado à metástase do sistema nervoso central (SNC). A diminuição progressiva da acuidade visual é o sintoma mais marcante. Apresentar-se o caso de uma paciente com câncer de mama confirmado por histopatológico – carcinoma ductal invasivo (CDI) – e com estadiamento inicial $T_3N_1M_0$ (EC III). Realizaram-se quimioterapia neoadjuvante e mastectomia radical. Ressonância magnética realizada após o início de dor na região ocular esquerda mostrou imagem na fossa posterossuperior da órbita ipsilateral. A imunoistoquímica, após procedimento neurocirúrgico, estabeleceu diagnóstico de metástase cerebral, primária da mama. A paciente permanece estável e em seguimento até o momento.

ABSTRACT

Metastatic breast cancer is uncommon to the eye and hard to be prognosticated. It is frequently associated to metastasis of the central nervous system (CNS). The most present symptom is the progressive loss of the visual perceptiveness. We presented a patient case with breast cancer confirmed by histopathological – invasive ductal carcinoma (IDC) – initial stage $T_3N_1M_0$ (EC III). Neoadjuvant chemotherapy and radical mastectomy procedure were realized. The magnetic resonance carried out after the ache at the left ocular region showed image of the posterior superior fossa of the ipsilateral orbit. The immunohistochemistry, after neurosurgical procedure, determined brain metastasis diagnosis, primary of the mamma. The patient remains stable and in positive process.

Introdução

A metástase ocular de carcinoma de mama é de ocorrência rara, porém acredita-se que sua incidência seja maior, embora raramente identificada. Metástases no cérebro são diagnosticadas em pacientes com câncer de mama na taxa de 10 a 20%, fazendo dessa localização anatômica a segunda mais comum por metástases cerebrais. A prevalência real indicada por dados de autópsia pode ser bem mais alta, alcançando 30%. Qualquer porção do olho pode estar envolvida por uma metástase, porém a coróide é o local mais comum¹⁻⁸. Os autores referem que, dentre todos os tipos de neoplasia maligna, a de mama é a que apresenta maior incidência de envolvimento ocular (40 a 87%)^{2-4,9,10}.

Os sintomas presentes incluem dor, acuidade visual diminuída, cegueira, diplopia e distorção de imagens^{1-5,9,11}. O diagnóstico definitivo é estabelecido pelos estudos anatomopatológico e

Trabalho realizado no Instituto do Câncer do Ceará (ICC)/Hospital do Câncer do Ceará (HCC), Fortaleza (CE), Brasil.

¹ Diretor Executivo do Hospital do Câncer do Ceará – HCC – Fortaleza (CE), Brasil.

² Mastologista do Hospital do Câncer do Ceará – HCC – Fortaleza (CE), Brasil.

³ Ex-Residente do Hospital do Câncer do Ceará – HCC – Fortaleza (CE), Brasil.

⁴ Professora de Oncologia da Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE), Brasil.

⁵ Residente do Hospital do Câncer do Ceará – HCC – Fortaleza (CE), Brasil.

Endereço para correspondência: Idelfonso O. C. de Carvalho – Rua Odete Matos de Alencar, 125, apto. 102 – Lagoa Seca – CEP 63040-250 – Juazeiro do Norte (CE), Brasil – Tel.: (88) 3571-7545 – e-mail: idelfonsocarvalho@ig.com.br

Recebido em: 20/07/2010 Aceito em: 20/09/2010

imunoistoquímico e o tratamento é variável, de acordo com o quadro clínico, podendo incluir cirurgia aberta, cirurgia estereotáxica, quimioterapia e radioterapia¹⁻⁴. A taxa de resposta ao tratamento radioterápico varia de 80 a 90%¹.

Segundo Gomes Filho et al.⁴, a disseminação da neoplasia para o globo ocular é considerado item de mau prognóstico, pois está frequentemente associada à metástase para o sistema nervoso central (SNC).

A metástase varia de 2 a 5 anos após o diagnóstico, podendo ocorrer em intervalos maiores, de 10 a 20 anos. Uma vez comprovada a metástase ocular temos um fator indicativo considerável na abreviação do tempo de sobrevivência. Cerca de 3 a 25% das pacientes com metástases podem alcançar remissão completa e permanecer livre de doença por mais de 5 anos e, ocasionalmente, 10 anos⁴.

Apresentação do caso

Paciente do sexo feminino, 50 anos, apresentou-se inicialmente com mastalgia associada à nodulação na mama esquerda, em dezembro de 2006. Ao exame, apresentava retração do mamilo e volumoso nódulo palpável (7,0 x 6,0 cm) na junção de qua-

drantes externos da mama esquerda e um linfonodo palpável, também à esquerda. Havia história familiar positiva para câncer de mama. Os exames de imagem confirmavam a presença de nodulação no quadrante inferior interno sugestiva de lesão neoplásica. Foi realizada, nessa época, biópsia do nódulo, concluindo ser um carcinoma ductal invasivo da mama (T3N1M0). Foi submetida à quimioterapia neoadjuvante, com o intuito de redução do volume tumoral. Aproximadamente sete meses após o diagnóstico foi realizada mastectomia radical modificada. O exame anatomopatológico corroborou o diagnóstico de câncer e evidenciou metástases em 8 de 23 linfonodos axilares ressecados. No mês seguinte à cirurgia, a paciente começou a se queixar de dor em região ocular esquerda. A ressonância magnética, realizada nesse período, mostrou uma imagem de contornos e limites definidos, localizada na fossa posterossuperior da órbita esquerda, posteriormente ao globo ocular, sem plano de clivagem com músculo reto superior, de aspecto inespecífico, sugerindo um processo metastático da mama (Figuras 1 e 2). Foi realizada cirurgia corretiva dessa lesão e a imunoistoquímica (Figuras 3 e 4) do material confirmou ser metástase cerebral do carcinoma mamário. Foi submetida, então, a sessões de radioterapia e, desde então, o quadro evolutivo se mantém estável.

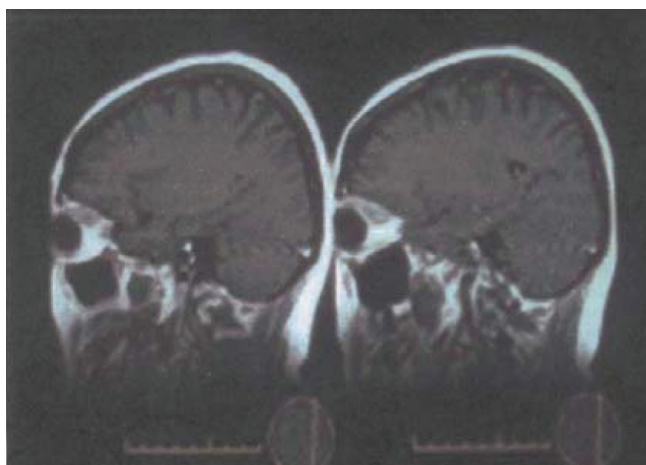


Figura 1. Ressonância magnética

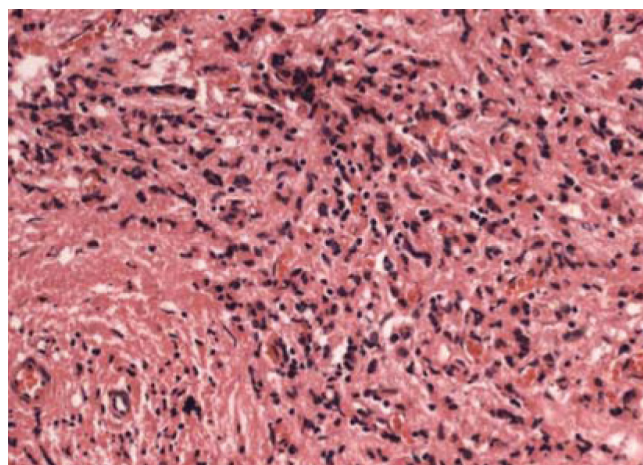


Figura 3. Imunoistoquímica

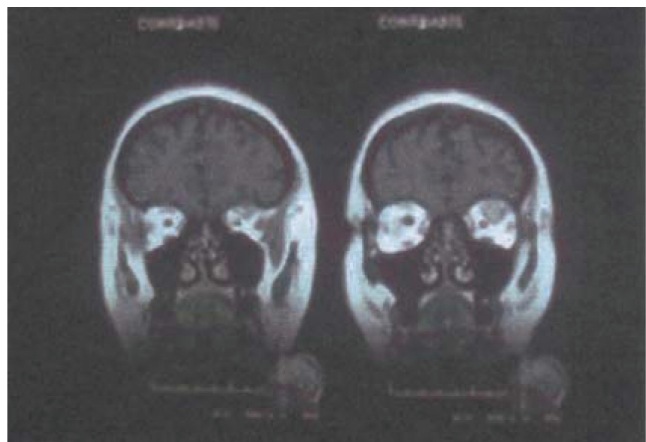


Figura 2. Ressonância magnética

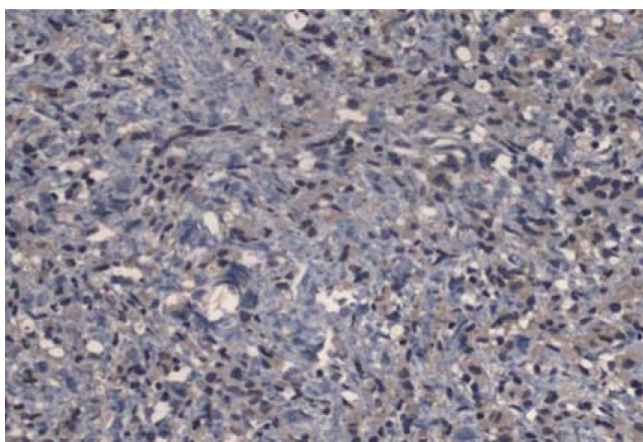


Figura 4. Imunoistoquímica

Discussão

O carcinoma metastático do olho é o tipo mais comum de malignidade intraocular, com incidência entre 4 e 12% de todos os tipos de câncer que, em geral, cursam com doença avançada^{4,5,11,12}. O câncer de mama é a malignidade mais comum que metastiza para olho (ocorrendo em cerca de 30% das pacientes com doença sistêmica), seguido de pulmão, trato gastrointestinal e leucemia/linfoma^{5-8,10,11,13}. Aqui se demonstra um caso de uma metástase ocular confirmada por ressonância magnética e por imunoistoquímica.

Alguns estudos apontam o olho esquerdo como mais frequentemente acometido nas metástases oculares, numa relação de 1,5 para 1. Estudos mais recentes não confirmam essa predileção de metástases para o olho esquerdo⁷. Observou-se metástase ocular à esquerda nessa paciente.

O carcinoma de mama é responsável pela maioria das metástases intraoculares e orbitárias, e essa incidência é atribuída à maior sobrevida nos últimos anos das pacientes com essa neoplasia⁴.

A coróide é o sítio mais comum de metástase, seguido pela retina, órbita, íris, corpo ciliar, nervo óptico, conjuntiva e pálpebra e, frequentemente, acompanha a disseminação pulmonar, podendo ocorrer antes ou durante a disseminação para o SNC; portanto, a disseminação para globo ocular é considerada item de mau prognóstico^{5-8,10,13}. Essa disseminação ocorre provavelmente por via hematogênica^{3,4,6,10,13}.

Dentre os possíveis sintomas iniciais, estão embaraçamento e/ou diminuição progressiva da acuidade visual, fotopsias, escotomas, descolamento de retina, visão borrada e diplopia^{5,7,9,10,12,13}. Raramente a lesão ocular metastática por câncer primário da mama causa dor, sendo a diminuição progressiva da acuidade visual o sintoma mais marcante^{5,7,10}. Neste caso, a paciente apresentou apenas um quadro de dor ocular à esquerda.

Nesta paciente a metástase ocular teve diagnóstico relativamente precoce, permitindo o uso mais eficaz do arsenal terapêutico, o que foi responsável pelo aumento considerável na resposta ao tratamento instituído.

Segundo Camarillo et al.¹⁰, a ressonância magnética é um exame que se deve utilizar rotineiramente para a avaliação de tumores metastáticos. Esse exame foi solicitado/realizado para a identificação da lesão.

O protocolo de tratamento inclui quimioterapia, radioterapia externa e em placa, hormonioterapia, ressecção cirúrgica, combinação dos métodos anteriores e acompanhamento^{5,6,8-10,12,13}. A paciente foi submetida à quimioterapia neoadjuvante para o tumor inicial da mama, mastectomia radical modificada, radioterapia em plastrão e da metástase cerebral após ressecção cirúrgica (neurocirurgia).

O tempo médio de desenvolvimento dessa metástase (cerebral/coroidal) é de aproximadamente 34 a 132 meses²⁻⁴. In-

felizmente, o período médio de sobrevida após o diagnóstico de metástase ocular é de 10 a 32 meses com uma taxa de sobrevida geral de 24% em 5 anos^{3,9,14}. A sobrevida média, após tratamento radioterápico, é de 10 meses^{2,5}. Recentes avanços terapêuticos utilizando anticorpo monoclonal têm melhorado sobremaneira os resultados do tratamento e prolongado as taxas de sobrevida¹⁴.

Segundo Rudoler et al.⁵, pacientes com menos de 55 anos, metástases menores de 1,5 cm e inicialmente com visão normal apresentam melhores resultados aos tratamentos aplicados. O corrente caso foi importante para confirmar parte desses dados da literatura.

A importância deste estudo/retrato é mostrar a necessidade de assistência oftalmológica ao paciente oncológico cuja sobrevida tem aumentado e melhorado muito nos últimos tempos⁷. Esse aumento na sobrevida ocorreu principalmente devido à grande evolução de muitos métodos diagnósticos e terapêuticos empregados no tratamento do câncer de mama.

O seu seguimento, após a identificação e tratamento da metástase do SNC, confirma que a paciente permanece livre da doença, afirmando inúmeros dados da literatura já supracitados.

Conclusão

O SNC é um importante local de metástase cerebral. Neste relato de caso, o conjunto de terapias empregadas foi fundamental para o aumento da sobrevida livre de doença. É mister lembrar do exame oftalmológico de pacientes que tiveram câncer de mama e permanecem em seguimento oncológico há vários anos. Médicos que tratam câncer de mama devem, portanto, estar atentos para o acometimento metastático de estruturas oculares e investigar os sintomas que envolvem essas estruturas quando necessário.

Referências

- Herrera FG, Jankilevich G, Chiozza J, Broda E, Falomo S, Vázquez Balcarce V, et al. Câncer de mama metastático en ojo y órbita. Tratamiento radiante. Nuestra Experiencia. *Oncol Clínica*. 2003;8(3):906-9.
- Chang EL, Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *The oncologist*. 2003;8:398-410.
- Sirimaharaj M, Hunyor AP, Chan WCF, Arnold J. Unusual ocular metastasis from breast cancer. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34(1):74-6.
- Gomes Filho FA, Gomes MCB, Botelho RG, Ribeiro MMA, Lacativa PGS. Metástase ocular de carcinoma de mama: relato de cinco casos. *Rev Bras Cancerol*. 2001;47(2):185-92.
- Rudoler SB, Shields LC, Corn BW, Potter P, Hyslop T, Curran WJ Jr, et al. Functional vision is improved in the majority of patients treated with external-beam radiotherapy for choroid metastases: a multivariate analysis of 188 patients. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):1244-1251.

6. Truong SN, Fern CM, Costa DL, Spaide RF. Metastatic breast carcinoma to the retina: optical coherence tomography findings. *Retina*. 2002;22(6):813-15.
7. Corrêa ZMS, Burmann TG, Freitas AM, Ramos GZ, Marcon IM. Prevalência de metástases oculares em pacientes com doença metastática reconhecida: resultados preliminares. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(2):189-93.
8. Álvarez PMJ, Villalobos AP, Frutos RJ, Sánchez GJ. Metástasis coroideas de carcinoma de mama. Diagnóstico y seguimiento mediante tomografía de coherencia óptica y angiofluoresceingrafía y autofluorescencia com HRA-II (Heidelberg Retina Angiograph). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(5):267-70.
9. d'Abbadie I, Arriagada R, Spielmann M, Lê MG. Choroid metastases: clinical features and treatments in 123 Patients. *Cancer*. 2003;98(6):1232-8.
10. Camarillo C, Ronco S, Encinas JL. Metástasis coroideas. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31(Supl 3):127-34.
11. Zaldivar RA, Michels M, Grant KF, Clark WI. Metastatic breast carcinoma to the vitreous. *J Retinal Vitreous Dis*. 2004;24(2):226-30.
12. Lee SJ, Kim SY, Kim SD. A case of diode laser photocoagulation in the treatment of choroidal metastasis of breast carcinoma. *Korean J Ophthalmol*. 2008;22(3):187-9.
13. Mennel RG. Ocular metastases from breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2001;1(4):318-9.
14. Papageorgiou KI, Sinha A, Ioannidis AS, Davidson NG. Ocular metastases from HER2 positive breast carcinoma and the response to combination therapy with Paclitaxel and Trastuzumab: a case report. *Cases J*. 2009;2:9143.

Neoadjuvância sistêmica

Systemic neoadjuvance

José Luiz Pedrini¹, Mario Casales Schorr², Regina Pedrini Braga³,
Ricardo Francalacci Savaris⁴, Bianca da Silva Marques⁵

Descritores

Terapia neoadjuvante
Antineoplásicos/
uso terapêutico
Neoplasias da mama/
quimioterapia

Keywords

Neoadjuvant therapy
Antineoplastic agents/
therapeutic use
Breast neoplasms/
drug therapy

RESUMO

A neoadjuvância sistêmica é a aplicação de terapia antineoplásica como primeiro tratamento em pacientes sem evidência de metástases e com intenção plena de controle da doença. É também chamada de primária, pré-operatória, perioperatória, basal ou de indução. Cada vez mais pacientes estão sendo tratados com quimioterapia (QT), hormonioterapia (HT) e imunoterapia (IT) antes do tratamento cirúrgico e em estágios mais precoces da doença. A chamada Estratégia de Tratamento Multidisciplinar consiste no tratamento sistêmico primário ou adjuvante associada ao tratamento locoregional, através da cirurgia e radioterapia (RT). O tratamento do câncer de mama, em especial o localmente avançado, é baseado nesse planejamento, e a QT com antracíclicos e taxanos ocupa o papel central. Entretanto, a utilização de dados histológicos e marcadores imuno-histoquímicos relacionados à biologia molecular e à expressão genética tumoral conduzem à individualização do tratamento, que consiste na obtenção do máximo de informações disponíveis sobre o tumor para oferecer o tratamento mais adequado para cada paciente. Em relação à IT, ou terapia alvo, muitos ensaios clínicos têm mostrado bons índices de resposta em pacientes HER 2 positivo com esquemas quimioterápicos contendo Trastuzumab. Outras drogas anti-HER 2 também têm sido testadas. A HT neoadjuvante como tratamento único pode ser uma opção adequada em pós-menopáusicas com receptores hormonais (RH) positivo, e os inibidores da aromatase (IA) são a opção de escolha. As principais vantagens do tratamento sistêmico primário consistem na melhora das condições cirúrgicas, uma melhor avaliação do potencial de resposta tumoral à terapia sistêmica e uma possível melhora da sobrevida.

ABSTRACT

Systemic neoadjuvant therapy is the first line treatment in patients without evidence of metastasis and with a good control of the disease. It is also named as primary, preoperative, perioperative, basal or induction. Chemotherapy (CT), hormone therapy (HT) and immunotherapy (IT) have been increasingly used before the surgical treatment and in early stages of the disease. The so-called Multidisciplinary Treatment Strategy consists in a primary or adjuvant systemic treatment associated to locoregional treatment through surgery and radiotherapy (RT). Breast cancer treatment, specially the locally advanced, is mainly based on this planning, and CT with anthracyclins and taxanes has the central role. Nevertheless, histologic data and tumor markers, related to molecular biology and tumor genetic expression, have been used to individualize the treatment for breast cancer, by obtaining the maximum available information about the tumor in order to offer the proper treatment for each patient. There are many clinical trials with IT, or target therapy, demonstrating good response rates in patients HER 2 positive who used chemotherapy with Trastuzumab. Other anti-HER 2 drugs have been tested. The neoadjuvant HT as single agent can be used as an option in

¹Doutor em Medicina; Chefe do Serviço e da Residência Médica do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

²Pós-graduando (Doutorado) em Medicina pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre (RS), Brasil; Preceptor da Residência Médica em Mastologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

³Residente do Serviço de Mastologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

⁴Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil.

⁵Ex-Residente do Serviço de Mastologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: José Luiz Pedrini – Rua Bento Gonçalves, 806 – CEP 93010-220 – São Leopoldo (RS), Brasil – e-mail: jose.pedrini@hotmail.com

Recebido em: 14/05/2010 Aceito em: 08/09/2010

post-menopausal women with positive hormone receptor, and aromatase inhibitors are the drug of choice. The main advantages of primary systemic treatment are better surgical conditions, better evaluation of the potential of the tumor to respond to systemic therapy and, consequently, a better survival rate.

Introdução

O câncer de mama tem um enorme impacto na saúde da mulher. Sua incidência e mortalidade variam consideravelmente pelo mundo; é mais incidente – acima de 80 novos casos por 100 mil mulheres/ano – em regiões desenvolvidas e tem índices abaixo de 30 por 100 mil nas regiões em desenvolvimento. A incidência está aumentando em quase todos os lugares. Por outro lado, a mortalidade entre as mulheres de todas as etnias e idades decresceu em média 2 a 3%, por ano, entre 1990 e 2002, principalmente nos países de alto risco, devido à combinação entre detecção precoce, com a introdução do rastreio por mamografia, e os avanços no tratamento^{1,2}

O câncer de mama permanece como o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o primeiro entre as mulheres. Apesar dos esforços na detecção precoce e os avanços terapêuticos, a sobrevida mundial em cinco anos situa-se em 61%. No Brasil, é o câncer que mais causa morte entre as mulheres e a segunda neoplasia mais incidente. Sua estimativa de incidência em 2010 foi de 49 casos a cada 100 mil, perfazendo um total de 49.240 novos casos. É a neoplasia mais incidente entre as mulheres da região Sul, com uma estimativa de 64 novos casos por 100 mil mulheres e no Rio Grande do Sul, 81,57 novos casos por 100 mil mulheres em 2010³.

Cada vez mais pacientes estão sendo tratados com quimioterapia (QT), hormonioterapia (HT) e imunoterapia (IT) antes do tratamento cirúrgico e em estágios mais precoces de carcinomas de mama operáveis. A neoadjuvância faz parte da chamada estratégia de tratamento multidisciplinar, que consiste na associação de terapia sistêmica ao tratamento locoregional, por meio da cirurgia e radioterapia (RT). O tratamento do câncer de mama, em especial o localmente avançado, é baseado nesse planejamento e a QT ocupa o papel central.

Tratamento sistêmico

O objetivo final é chegar o mais próximo do tratamento adjuvante mais efetivo, sendo necessário ter todos os parâmetros dos fatores prognósticos e preditivos relevantes disponíveis, no momento de tomada de decisão⁴. Alguns fatores clínicos (idade da paciente), patológicos (tipo histológico, tamanho, grau histológico e nuclear tumoral e estado dos linfonodos axilares) e biológicos (estado dos receptores de estrogênio, progesterona, HER2-neu e índices proliferativos) dos tumores primários são considerados fatores prognósticos e preditivos bem estabelecidos para avaliar o risco de progressão da doença e são fundamentais na escolha das intervenções adjuvantes^{5,6}.

Como o câncer de mama tem uma grande variedade de achados histológicos e imuno-histoquímicos (IHQ), a concordância

e as possíveis mudanças entre os achados da biópsia pré-QT e das peças cirúrgicas definitivas pós-QT constituem um desafio ao patologista e à decisão clínica do mastologista^{7,8}. Essa possível mudança no perfil IHC após intervenção terapêutica no tumor primário já foi demonstrada em estudos que compararam tumores primários e suas respectivas recorrências locais, conforme descrito por Pedrini et al.⁹, bem como em trabalhos que analisaram a expressão imuno-histoquímica do tumor primário e contrastaram os resultados com suas metástases axilares¹⁰.

Tratamento sistêmico de indução, primário ou neoadjuvante

Tratamento sistêmico de indução, primário ou neoadjuvante é a aplicação de terapia antineoplásica como primeiro tratamento em pacientes sem evidência de metástases à distância e com intenção plena de controle da doença. É também chamada de primária, pré-operatória, perioperatória, basal ou de indução. O uso de terapias sistêmicas pré-operatórias tem sido amplamente indicado no manejo do câncer de mama localmente avançado¹¹. O tratamento neoadjuvante é acompanhado de cirurgia e/ou de radioterapia da mama e axila. O consenso do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) afirma que o tratamento sistêmico pré-operatório é equivalente ao adjuvante e que não há indicação de QT pós-operatória se o número de ciclos padrão tenha sido completado antes da cirurgia¹².

O tratamento sistêmico de indução apresenta muitas vantagens e também potenciais desvantagens, que são apresentadas no Quadro 1¹³. As principais vantagens estimadas da QT neoadjuvante em relação às alternativas terapêuticas consistem em melhora das condições cirúrgicas, melhor avaliação do potencial de resposta tumoral à terapia sistêmica e maior sobrevida.

Quimioterapia

Os resultados de vários estudos documentam a efetividade da QT primária em pacientes com tumores maiores e comprometimento axilar^{14,15}. O uso inicial de QT pré-operatória utilizando um antracíclico, com ou sem taxano, é o tratamento padrão^{12,15-17}. A redução do volume tumoral na mama e nos linfonodos regionais ocorrem em 60 a 80% dos pacientes¹⁸⁻²⁰ e a maioria com resposta tanto na lesão mamária quanto na axilar^{20,21}. A resposta patológica completa (RPC) ocorre em 10 a 20% dos casos²⁰⁻²² e é relacionada a um melhor prognóstico²³. Essas mulheres são excelentes candidatas à conservação da mama, com ou sem intervenção cirúrgica^{21,24,25}. No Serviço de Mastologia do Hospital Nossa Senhora da

Quadro 1. Características da estratégia multidisciplinar no tratamento sistêmico neoadjuvante

Vantagens	Desvantagens
Início precoce do tratamento sistêmico	Adiamento do tratamento local para pacientes que não respondem ao tratamento sistêmico
Inibição do crescimento tumoral pós-cirúrgico	Indução de resistência às drogas
Ação quimioterápica ou hormonioterápica em vasculatura tumoral intacta	Permanência de tumor volumoso na mama
Avaliação da resposta tumoral <i>in vivo</i>	Disponibilidade apenas do impreciso estadiamento clínico
Diminuição do tamanho do tumor e complicações na cirurgia linfonodal axilar	
Menor radicalidade da terapia locorregional	
Possível cirurgia conservadora da mama	
Bom modelo biológico para avaliar os efeitos do tratamento sistêmico no tumor	

Fonte: Harris et al.¹³.

Conceição, a cirurgia sempre faz parte do tratamento após tratamento sistêmico primário.

A introdução dos taxanos²⁶ aumentou significativamente a atividade antitumoral^{24,27}, quando houve resposta ou não às antraciclina. Estudo de Bear et al.¹⁶ demonstrou maior RPC e maior intervalo livre de doença em pacientes com resposta parcial em relação aos que usaram AC seguido de docetaxel pré-operatório. O Consenso do NCCN afirma que o tratamento sistêmico pré-operatório é equivalente ao adjuvante^{21,27} e que não há indicação de QT pós-operatória se o número de ciclos padrão tenha sido completo antes da cirurgia¹⁶.

Vários agentes quimioterápicos comprovadamente eficazes na doença metastática também são apropriados para o tratamento neoadjuvante²⁸⁻³⁶. Entre eles, podem-se incluir os antracíclicos, taxanos, ciclofosfamida, metotrexate, fluoracil, gemcitabine, ixabepilone e capecitabine¹⁶.

Terapia alvo e neoadjuvância

Mulheres HER2 -positivos devem receber um regime neoadjuvante que incorpore trastuzumab^{37,38}. A sua adição é associada a um aumento na RPC, segundo Buzdar et al., de 26 para 65,2% (p=0,016)³⁹. Outras drogas direcionadas aos tumores HER2 positivos também têm sido testadas.

Muitos ensaios clínicos recentes têm mostrado bons índices de RPC em pacientes HER 2 positivos que tenham um esquema quimioterápico contendo Trastuzumab (Herceptin)⁴⁰⁻⁴⁸.

O ensaio clínico NOAH mostrou maiores índices de RPC com Trastuzumab (Herceptin)⁴⁸. Além disso, o ensaio GepparQuattro também mostrou bom índice de RPC em pacientes HER2 tratados com Trastuzumab⁴⁷. O protocolo *Neosphere* foi composto de 4 braços para o tratamento neoadjuvante: Trastuzumab e Docetaxel (braço 1); Trastuzumab, Pertuzumab e Docetaxel (braço 2); Trastuzumab e Pertuzumab (braço 3); Pertuzumab e Docetaxel (braço 4). Observa-se que um dos braços do estudo (braço 3) possuía apenas agentes imunoterápicos, que foi comparado a braços contendo imunoterápico(s) associados ao Docetaxel⁴⁹.

Hormonioterapia

A HT neoadjuvante como tratamento único pode ser adequada em pacientes pós-menopáusicas receptores hormonais (RH) positivos⁵⁰⁻⁵², mas, em geral, considera-se que todas as modalidades de tratamento são importantes para um melhor resultado⁵³.

Estudos que compararam HT na adjuvância em casos iniciais de câncer de mama evidenciaram a maior eficácia antitumoral dos inibidores da aromatase (IA) em relação ao tamoxifeno (TMX) em pós-menopáusicas^{53,54}. Esses resultados foram confirmados por alguns estudos no tratamento neoadjuvante, com maior resposta tumoral, e no número de cirurgias conservadoras com os IA^{12,52,55-57}.

Por outro lado, vários ensaios randomizados que compararam TMX, anastrozole, letrozol e a associação de anastrozole + TMX na neoadjuvância não foram capazes de demonstrar superioridade significativa nos índices de resposta objetiva, tolerabilidade e de cirurgias conservadoras nos grupos incluindo um IA^{55,58,59}. A eficácia do TMX é alta e comparável aos IA^{58,59} e, mesmo nos estudos que demonstraram superioridade dos IA, a diferença não foi acentuada^{53,54,60}. Além disso, diversos estudos demonstram que o TMX continua sendo uma importante alternativa na adjuvância para pacientes pré e mesmo pós-menopáusicas e na neoadjuvância nas pós-menopáusicas RH positivos^{59,61,62}.

O NCCN recomenda HT pré-operatória com um IA como a opção de escolha no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com doença RH positiva¹².

Impacto na melhora das condições cirúrgicas

O potencial do tratamento sistêmico neoadjuvante na melhora das condições cirúrgicas, especialmente expressas por meio de uma maior taxa de cirurgias conservadoras, já foi extensamente demonstrada em várias séries de casos de pacientes com doença localmente avançada⁶³. Esse benefício se deu sem prejuízo no controle locorregional da doença⁶⁴. Na comparação com um esquema

padrão baseado em antraciclina, a intensificação da QT neoadjuvante com a adição sequencial de taxanos foi, inclusive, associada com uma menor taxa de recidiva local⁶⁵. A demonstração do impacto positivo no aumento das chances de cirurgia conservadora fez com que a QT neoadjuvante com antracíclicos fosse incorporada como terapêutica padrão para pacientes com uma relação volumétrica desfavorável entre o tumor primário e o restante do tecido mamário (geralmente em tumores T3 e T4)¹². As Figuras 1 e 2 mostram uma jovem com lesão volumosa em mama esquerda que, após 8 ciclos de QT neoadjuvante, teve uma redução parcial do tumor que possibilitou a realização de mastectomia poupadora de pele e mamilo.

Avaliação do potencial de resposta tumoral

A QT neoadjuvante trouxe, adicionalmente, a possibilidade de se observar a resposta dinâmica do tumor primário ao tratamento e estabelecer relações prognósticas. Assim, uma resposta volumétrica precoce ao tratamento foi implicada com um desfecho em longo prazo mais favorável⁶⁶. Também a detecção de uma RPC em pacientes submetidos à QT neoadjuvante foi fortemente associada com uma menor mortalidade em neoplasia de mama na análise de diversas coortes^{12,16,63,67,68}.

Com base nesses dados, postula-se que a RPC exprimiria um alto potencial da intervenção em erradicar os depósitos micrometastáticos, e consensos internacionais propõem o seu uso como um desfecho substituto para sobrevida geral na população submetida a QT primária¹¹. As Figuras 3 e 4 mostram exames ecográficos do caso acima, documentando resposta tumoral parcial baseado no critério RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) ao tratamento quimioterápico neoadjuvante, com redução significativa do tamanho tumoral. A Figura 5 ilustra os diferentes modelos de resposta tumoral ao tratamento sistêmico primário.

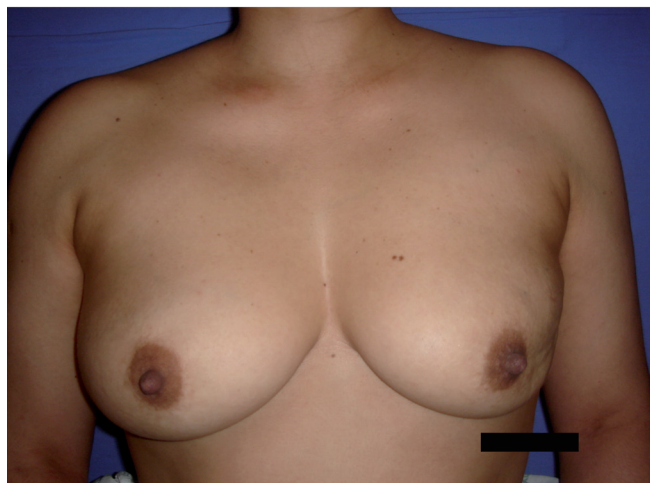


Figura 1. Paciente de 34 anos com carcinoma invasor de 5 cm no exame físico, na junção dos quadrantes externos da mama esquerda; lesão chegava próximo à pele e mamilo esquerdo, não comprometendo essas estruturas.

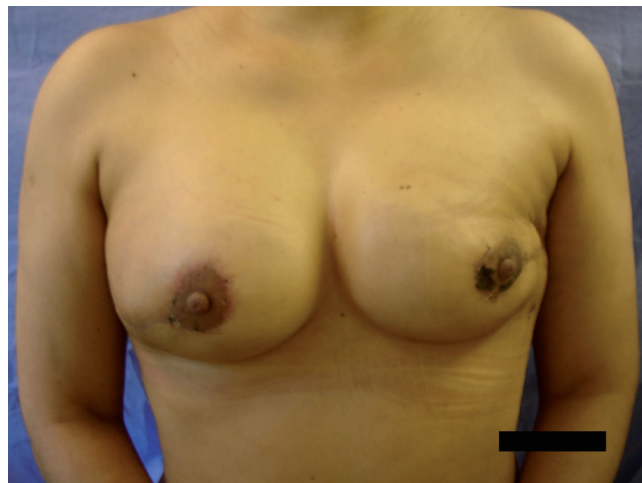


Figura 2. Paciente na primeira semana pós-operatória de mastectomia poupadora de pele e mamilo com linfonodo sentinela negativo e reconstrução imediata com prótese de silicone de 380 mL. Realizada simetrização de mama contralateral com prótese de silicone de 100 mL no mesmo tempo cirúrgico. Anátomo-patológico: carcinoma ductal infiltrante residual, tipo não especial, grau 2, medindo 2,5 cm no maior eixo, associado à carcinoma intraductal de alto grau com margens cirúrgicas livres de neoplasia

Benefícios na sobrevida

A abordagem privilegiando o controle sistêmico de forma primária tem sido proposta como uma das alternativas para se expandir a taxa de sobrevida dos pacientes com câncer de mama. Entretanto, comparações em ensaios randomizados frente a esquemas padrão de adjuvância falharam em demonstrar superioridade da QT neoadjuvante na sobrevida geral ou livre de doença^{16,69,70}. Nesses estudos, a segurança da intervenção foi confirmada, com baixos índices de progressão durante a quimioterapia e com toxicidade sobreponível ao tratamento pós-operatório. Uma vez que, em análises de subgrupo retrospectivas, ganhos na taxa de RPC com a QT neoadjuvante foram detectados, é possível que novas estratégias de seleção de pacientes ou o aumento de poder de futuros ensaios possam detectar ganhos em sobrevida¹³.

Novos conceitos e considerações em relação à neoadjuvância

A tomada de decisões numa situação grave e complexa como o diagnóstico de câncer de mama é difícil, principalmente em lesões mais avançadas. Nesses casos, entender as necessidades da paciente e adequá-las às exigências do tratamento sistêmico e locoregional representa o maior desafio no manejo da doença. Mas essas dificuldades não desobrigam o mastologista de pensar sempre na preservação da integridade da paciente e na melhora da sua qualidade de vida.

As principais mudanças em curso que podem ser destacadas são administrar todo o tratamento quimioterápico antes da cirurgia, individualizando a decisão nos casos em que a HT e a IT está indicada. Além disso, disponibilizar tratamento específico

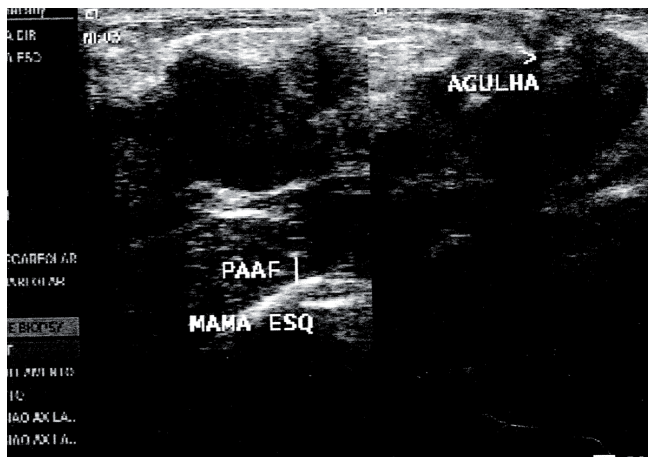


Figura 3. Ultrassonografia da mama esquerda pré-QT neoadjuvante. Tumor medindo 4,3 cm no maior diâmetro.

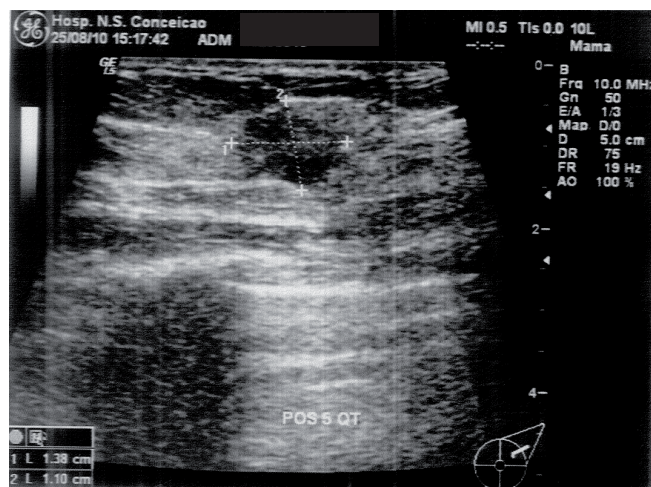


Figura 4. Controle ecográfico após sexto ciclo de quimioterapia. Tumor com 1,3 cm no maior diâmetro.

para cada caso, após a análise dos marcadores tumorais relevantes, incluindo dados relacionados à biologia molecular e a marcadores genéticos.

A abordagem multidisciplinar, com a utilização de todas as informações disponíveis sobre o tumor para direcionar o uso do arsenal terapêutico, é fundamental para o tratamento adequado das pacientes. E com essa conduta, pode-se alcançar o objetivo da agressividade mínima necessária para o tratamento e controle ideal da doença.

Referências

1. Parkin DM, Fernández LM. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J.* 2006;12 Suppl 1:S70-80.
2. Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006;56(3):168-83.
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2010. Incidência de Câncer no Brasil; 2010.
4. Viale G. Histopathology of primary breast cancer 2003. *Breast.* 2003;12(6):391-6.
5. Fukutomi T, Akashi-Tanaka S. Prognostic and predictive factors in the adjuvant treatment of breast cancer. *Breast Cancer.* 2002;9(2):95-9.
6. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1319-29. Epub 2009 Jun 17.
7. Pusztai L. Preoperative systemic chemotherapy and pathologic assessment of response. *Pathol Oncol Res.* 2008;14(2):169-71.
8. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(4):633-42.

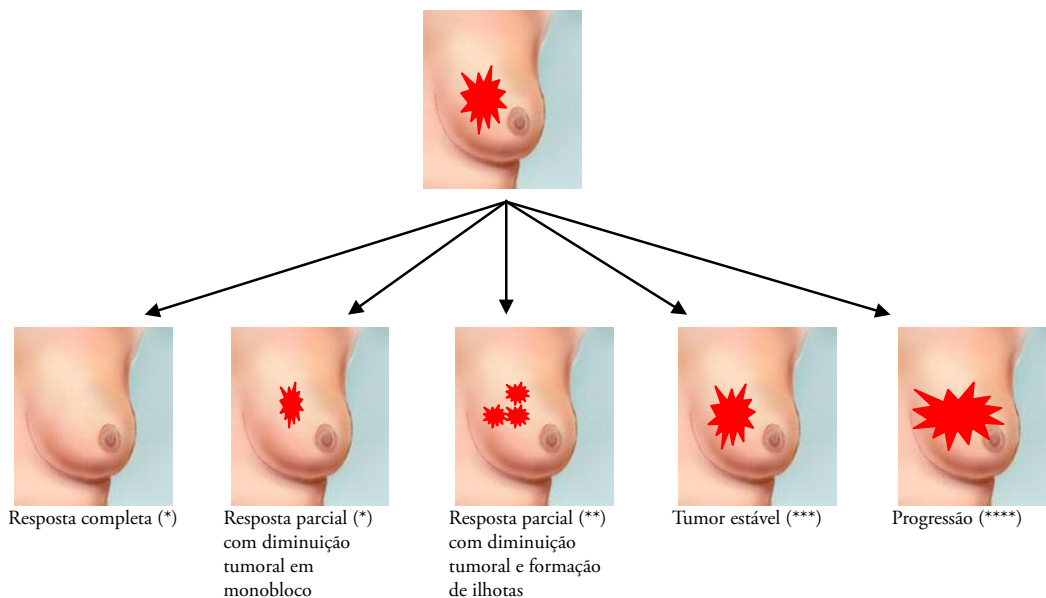


Figura 5. Padrões de resposta ao tratamento neoadjuvante conforme os critérios do Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), resposta completa. (*) significa que não há mais evidência de neoplasia; a resposta parcial (**) requer uma diminuição de pelo menos 30% do valor do maior diâmetro do tumor original; a progressão (***) é configurada quando esse valor aumenta pelo menos 20%; a doença estável (****) é uma situação intermediária entre a resposta parcial e a progressão.

9. Pedrini JL, Pedrini M, Savaris RF, Machado L, Grudzinski M, Zetler CG. Reassessing tumor markers in local recurrences of breast cancer: a new insight. *Med Sci Monit.* 2004;10(12):BR462-7.
10. Koda M, Lenczewski A, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Winiewicz A, Tomaszewski J, et al. The effect of chemotherapy on status of estrogen receptors in primary tumors and lymph node metastases of human ductal breast cancer. *Oncol Rep.* 2007;17(2):385-91.
11. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol.* 2007;18(12):1927-34.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Washington, DC, 2010.
13. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2004.
14. Hunt KK, Ames FC, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced noninflammatory breast cancer. *Surg Clin North Am.* 1996;76(2):393-410.
15. Valero V, Buzdar AU, McNeese M, Singletary E, Hortobagyi GN. Primary chemotherapy in the treatment of breast cancer: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer.* 2002;3 Suppl 2:S63-8. Review.
16. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2019-27.
17. Mathew J, Asgerirsson KS, Agrawal A, Mukherjee A, Ellis IO, Cheung KL, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced primary breast cancers: the Nottingham experience. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(8):972-6.
18. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1978;1(1):53-9.
19. Swain et al 198723 - Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, Hug V, Holmes FA, Romsdahl MM, Fraschini G, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer.* 1988;62(12):2507-16. Review.
20. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer.* 1988;62(12):2507-16. Review.
21. 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.
22. Cocconi G, di Blasio B, Bisagni G, Alberti G, Botti E, Anghinoni E. Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective, randomized study. *Am J Clin Oncol.* 1990;13(3):226-32.
23. Jacquillat C, Baillet F, Weil M, Auclerc G, Housset M, Auclerc M, et al. Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (IIIA-IIIB). *Cancer.* 1988;61(10):1977-82.
24. Gonzalez-Angulo AM, Walters R, Broglio K, Frye DK, Strom EA, Theriault RL, et al. Using response to primary chemotherapy to select postoperative therapy: long-term results from a prospective phase II trial in locally advanced primary breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2008;8(6):516-21.
25. Mathew J, Asgerirsson KS, Cheung KL, Chan S, Dahda A, Robertson JF. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(2):113-22. Review.
26. von Minckwitz G, Costa SD, Eiermann W, Blohmer JU, Tulusan AH, Jackisch C, et al. Maximized reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):1999-2005.
27. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778-85. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2793.
28. Thomas E, Taberero J, Fournier M, Conté P, Fumoleau P, Lluch A, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3399-406.
29. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, Thomas E, Vahdat L, Bosserman L, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3407-14.
30. Villman K, Ohd JF, Lidbrink E, Malmberg L, Lindh B, Blomqvist C, et al. A phase II study of epirubicin, cisplatin and capecitabine as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced or inflammatory breast cancer. *Eur J Cancer.* 2007;43(7):1153-60.
31. Di Leo A, Moretti E. Anthracyclines: the first generation of cytotoxic targeted agents? A possible dream. *J Clin Oncol.* 2008;26(31):5011-3.
32. Steinberg M. Ixabepilone: a novel microtubule inhibitor for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. *Clin Ther.* 2008;30(9):1590-617. Review.
33. Lechleider RJ, Kaminskas E, Jiang X, Aziz R, Bullock J, Kasliwal R, et al. Ixabepilone in combination with capecitabine and as monotherapy for treatment of advanced breast cancer refractory to previous chemotherapies. *Clin Cancer Res.* 2008;14(14):4378-84.
34. Hamm JT, Wilson JW, Rastogi P, Lembersky BC, Tseng GC, Song YK, Kim W, Robidoux A, Raymond JM, Kardinal CG, Shalaby IA, Ansari R, Paik S, Geyer CE, Wolmark N; NSABP Foundation Research Group. Gemcitabine/epirubicin/paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: a phase II trial of the NSABP Foundation Research Group. *Clin Breast Cancer.* 2008;8(3):257-63.
35. Gomez H, Kahatt C, Falcon S, Santillana S, de Mendoza FH, Valdivia S, et al. A phase II study of neoadjuvant gemcitabine plus doxorubicin in stage IIIB breast cancer: a preliminary report. *Semin Oncol.* 2001;28(3 Suppl 10):57-61.
36. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):533-43.
37. Sánchez-Muñoz A, García-Tapiador AM, Martínez-Ortega E, Dueñas-García R, Jaén-Morago A, Ortega-Granados AL, et al. Tumour molecular subtyping according to hormone receptors and HER2 status defines different pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2008;10(10):646-53.
38. Horiguchi J, Oyama T, Koibuchi Y, Yokoe T, Takata D, Ikeda F, et al. Neoadjuvant weekly paclitaxel with and without trastuzumab in locally advanced or metastatic breast cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(2):517-24.
39. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3676-85. Epub 2005 Feb 28.
40. Antón A, Ruiz A, Plazaola A, Calvo L, Seguí MA, Santaballa A, et al. Phase II clinical trial of liposomal-encapsulated doxorubicin

- citrate and docetaxel, associated with trastuzumab, as neoadjuvant treatment in stages II and IIIA HER2-overexpressing breast cancer patients. GEICAM 2003-03 study. *Ann Oncol.* 2010 Jul 5. [Epub ahead of print]
41. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):46-53.
 42. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2678-84. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2007;25(31):5048.
 43. Hurley J, Doliny P, Reis I, Silva O, Gomez-Fernandez C, Velez P, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1831-8.
 44. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, Jahanzeb M, Lewis D. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(10):1232-8.
 45. Tripathy D. HER2 status and breast cancer therapy: recent advances. *F1000 Med Rep.* 2009;1. pii:20.
 46. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, Cameron D, Bari M, Smith I, Leyland-Jones B, de Azambuja E, Wermuth P, Khasanov R, Feng-Yi F, Constantin C, Mayordomo JI, Su CH, Yu SY, Lluch A, Senkus-Konefka E, Price C, Haslbauer F, Suarez-Sahui T, Srimuninnimit V, Colleoni M, Coates AS, Piccart-Gebhart MJ, Goldhirsch A; HERA Study Team. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol.* 2008;19(6):1090-6.
 47. Untch M, Rezaei M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2024-31.
 48. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377-84.
 49. Protocolo NEOSPHERE. Apresentado no San Antonio Breast Cancer Symposium em dezembro de 2010.
 50. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001;19(18):3808-16.
 51. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2007;608:1-22.
 52. Hortobagyi GN. Future directions in the endocrine therapy of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;80 Suppl 1:S37-9.
 53. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):486-92.
 54. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9324):2131-9. Erratum in: *Lancet* 2002;360(9344):1520.
 55. Viola G, Sergi D, Conti F, Lopez M. Neoadjuvant endocrine therapy for locally advanced breast cancer. *Clin Ter.* 2007;158(5):441-52. Review.
 56. Macaskill EJ, Renshaw L, Dixon JM. Neoadjuvant use of hormonal therapy in elderly patients with early or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer. *Oncologist.* 2006;11(10):1081-8. Review.
 57. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Tao Y, Llombert-Cussac A, Jänicke F, et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res.* 2003;63(19):6523-31.
 58. Cataliotti L, Budzar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer.* 2006;106(10):2095-103.
 59. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, Ashley SE, Francis S, Boeddinghaus I, Walsh G; IMPACT Trialists Group. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5108-16.
 60. Kurosumi M, Takatsuka Y, Watanabe T, Imoto S, Inaji H, Tsuda H, et al. Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134(6):715-22.
 61. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687-717.
 62. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes JF, Price KN, Regan MM, Gelber RD, Coates AS. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(8):766-76.
 63. Wolff AC, Davidson NE. Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(7):1558-69.
 64. 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.
 65. Mamounas EP. NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. *Oncology (Williston Park).* 1997;11(6 Suppl 6):37-40.
 66. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2676-85.
 67. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):460-9.
 68. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30):96-102.
 69. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer.* 1994;30A(5):645-52.
 70. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19(22):4224-37.

Linfonodo sentinela em câncer de mama: situações especiais na prática clínica

Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: special situations in clinical practice

Solange Maria Torchia Carvalho¹, Fabiana Baroni Alves Makdissi²

Descritores

Biópsia de linfonodo sentinela
Neoplasias da mama
Carcinoma intraductal não infiltrante
Gravidez

Keywords

Sentinel lymph node biopsy
Breast cancer
Carcinoma, intraductal, noninfiltrating
Pregnancy

RESUMO

A biópsia do linfonodo sentinela já é um procedimento consagrado tanto em nível nacional quanto internacional para a avaliação da axila de pacientes com câncer de mama diagnosticado na sua fase inicial. Porém, ainda existem algumas situações que geram dúvidas tanto sobre a melhor abordagem, quanto o tratamento. Nos últimos anos, temos observado um crescente interesse em relação à biópsia do linfonodo sentinela (BLS) e na maneira como utilizá-la em algumas situações especiais como no carcinoma ductal *in situ* (CDIS), quando há drenagem para a mamária interna, câncer de mama na gravidez, mastectomia profilática e tratamento quimioterápico sistêmico pré-operatório (quimioterapia sistêmica neoadjuvante – QT neo). Existem diversos estudos prospectivos em andamento para se estabelecer a conduta ideal. Porém, enquanto os resultados não são publicados, necessitamos nos atualizar com relação à melhor maneira de abordá-los. Este artigo tentou apresentar, de maneira clara e resumida, o que há de mais recente publicado em relação a essas situações.

ABSTRACT

The sentinel lymph node biopsy is an accepted procedure at a national and international level to study the axillary status of patients with early-stage breast cancer. However there are some special situations that create some doubts about the better way to diagnostic and to treat it. In the last years we have seen a greatest interest in sentinel lymph node biopsy (SLNB) and in the manner how to use it in some special situations like ductal carcinoma in situ, when there is migration to internal mammary lymph nodes, breast cancer and pregnancy, during prophylactic mastectomy and systemic therapy before surgery (preoperative chemotherapy). There are several prospective studies going on, with the intent to determine the ideal treatment for these special situations. While these results are not published, we must be aware of the better way to treat them. This article tries to show, in an easy and clear way, what have been published recently about these situations.

¹ Doutora em Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil.

² Mestre e Doutoranda em Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Solange Maria Torchia Carvalho – Rua Borges Lagoa, 1.65, cjto. 156 – CEP: 04038-032 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: solcarvalho@uol.com.br

Recebido em: 10/02/2010 Aceito em: 21/09/2010

Introdução

O *status* linfonodal axilar ainda é o fator prognóstico mais importante no câncer de mama. Historicamente, o esvaziamento axilar (EA) era o responsável por fornecer essa informação. Com o advento da mamografia e seu maior acesso à população, aumentou-se o diagnóstico de câncer de mama em estádios clínicos iniciais, quando os linfonodos axilares não se mostram comprometidos por tumor. A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) mostrou ser um procedimento com alta sensibilidade, especificidade e acurácia e que permitia definir o *status* linfonodal axilar¹.

Atualizações da indicação da BLS em situações especiais

De maneira geral, há uma concordância com a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) para a realização da BLS na prática clínica².

Algumas situações, porém, ainda geram dúvidas quanto à indicação e à maneira de abordar o LS. A intenção deste artigo foi rever essas situações e realizar uma revisão na literatura do que há de mais recente sobre esses pontos para oferecer ao ginecologista e ao mastologista uma visão mais ampla do procedimento.

Micrometástases

Segundo a classificação de câncer de mama (TNM), as metástases linfonodais são divididas em macrometástases, quando medem mais do que 2,0 mm, micrometástases (MM), quando medem de 0,2 a 2,0 mm e células tumorais isoladas (CTIs), para as células isoladas e pequenos agrupamentos de células tumorais menores ou iguais a 0,2 mm. As MM são classificadas como linfonodo (LN) positivos (pN1mi)³. A presença de grupos de células tumorais na luz de um linfático aferente (que pode corresponder a uma metástase em trânsito) e a extensão extracapsular (que corresponde à presença de neoplasia no tecido adiposo adjacente ao linfonodo e tem sido associada com aumento de risco de recorrência axilar) não devem ser descritas como metástase linfonodal⁴. Quando há o achado de múltiplas metástases linfonodais, o tamanho do maior foco deve ser utilizado para a classificação. Quando múltiplas pequenas metástases estão agrupadas, o tamanho do maior foco confluyente deve ser utilizado⁴.

Significado clínico das MM

A presença de MM no LS ainda é motivo de controvérsia. Historicamente se observava que a presença de metástases linfonodais estava associada a uma menor sobrevida. Em 1978, Fisher et al. encontraram uma taxa de recorrência ou morte pela doença nas pacientes portadoras de metástases, menores do que 2 mm, muito próximas daquelas pacientes portadoras de macrometástases, quando comparadas àquelas portadoras

de LN negativos, embora a sobrevida global não fosse significativamente pior nas pacientes com MM⁵. Na sexta edição do Manual de Estadiamento de Câncer (TNM), revisada pela AJCC, estabeleceu-se que metástases menores do que 0,2 mm poderiam ser ignoradas para fins de estadiamento, embora sua presença pudesse ser designada pN0(i+), sendo que o “i” indicaria célula tumoral isolada, mesmo se o tumor estivesse presente em vários agregados. O encontro de metástases linfonodais maiores do que 0,2 mm e menores do que 2,0 mm é considerado MM, sendo designado pN1mi³.

Em 2004, Sakorafas et al. publicaram uma meta-análise de todos os estudos publicados de 1996 a 2003, em que analisavam a relação entre o tamanho do LN e o prognóstico em pacientes portadoras de câncer de mama. Concluíram que as MM estavam significativamente associadas a um pior prognóstico⁶.

Diversos estudos também mostraram que pacientes com metástase linfonodal, detectada apenas pela técnica de imunoistoquímica (IHQ), apresentavam um pior prognóstico quando comparadas com pacientes com LN realmente negativos⁷. A presença de metástase linfonodal detectadas por IHQ está associada com uma chance de 4 a 20% de se encontrar um LN não-sentinela, positivo no HE. Portanto, se o esvaziamento axilar não for realizado, há uma chance de se subestadiar 4 a 20% dos pacientes que apresentariam outros LN positivos na cadeia ganglionar⁷.

Segundo o estudo de Reed et al., após análise de 1.259 pacientes, a presença de MM no LS estava associada à presença de outros LN axilares positivos e a uma maior taxa de recorrência a distância, o que não foi observado com os LS com CTIs, sugerindo que pacientes com pN1mi deveriam ser submetidas a esvaziamento axilar e a um tratamento sistêmico adjuvante⁸.

A Sociedade Europeia de Oncologia, na 11ª Conferência em Saint Gallen, reuniu um total de 43 especialistas de todo o mundo para discutir, entre outros temas, a conduta nas MM em pacientes portadoras de câncer de mama. Observaram uma forte evidência de que o encontro de MM de 0,2 mm até 2,0 mm estava associado com uma maior chance de recorrência local. Portanto, sugerem a realização de esvaziamento axilar⁹.

Com base em diversos trabalhos realizados nos últimos anos e segundo a determinação da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO)² e, mais recentemente, segundo o Consenso de Saint Gallen (2009), recomenda-se que pacientes portadoras de câncer de mama, que apresentam pN1mi, no LNS, devam ser submetidas ao esvaziamento axilar⁹. Ainda não há consenso em relação ao encontro de CTIs; essas pacientes pN0(i+), portanto, não necessitam ser submetidas a esvaziamento axilar.

Gravidez

A ocorrência de câncer de mama durante a gestação representa um dos poucos pontos em que ainda não há um consenso sobre a aplicação do LS. Segundo o consenso da ASCO, em

2005 não havia dados suficientes que indicassem a segurança da realização da BLNS em pacientes grávidas. Segundo dados do Comitê Internacional de Proteção Radiológica, o risco fetal é mínimo e os procedimentos mais comuns realizados com o uso da medicina nuclear raramente representam uma indicação para término de gestações ou para se evitar utilizá-los durante a gravidez¹⁰. Quando o diagnóstico de câncer de mama é feito durante a gravidez, os linfonodos axilares estão frequentemente comprometidos por neoplasia e por isso alguns autores usam esse dado para realizar o esvaziamento axilar, além de argumentarem que as modificações fisiológicas da gravidez que ocorrem na mama poderiam afetar a sua drenagem linfática, aumentando a possibilidade de encontro de falsos negativos no LS.

O Instituto Europeu de Oncologia utiliza a técnica de BLS (apenas o uso de radiofármaco) em pacientes grávidas, observando um baixo risco para o feto após o ajuste das doses¹¹. Segundo outro recente estudo, o uso da linfocintilografia não expõe o feto à significativa dose de radiação e não se deve deixar de realizar a BLS durante a gravidez se houver indicação¹².

Mastectomia profilática

Em seu consenso, a ASCO não faz comentário sobre o uso da BLS nas pacientes submetidas à mastectomia profilática (MP)². O substrato que sustenta a realização da BLS nas MPs é a possibilidade do encontro de lesões invasivas no produto da mastectomia, evitando-se assim um posterior esvaziamento axilar, necessário para o posterior planejamento terapêutico. Uma vez que a mastectomia é realizada, a oportunidade de se realizar a BLS é perdida. A patologia dos produtos de mastectomia mostra uma incidência de 3,5 a 5% de lesões invasivas ocultas¹³. Segundo Dupont et al., apenas 7% das pacientes analisadas obtiveram algum benefício do uso da BLS em MP¹³. Já no estudo de Soran et al., após a análise de 155 casos de MP contralateral, observou-se que em apenas 2,5% dos pacientes foi encontrado algum achado patológico em que a BLS trouxe algum benefício¹⁴. Segundo outro estudo, após a análise prospectiva de 436 casos de MP, foi identificado um total de 22 casos que continham câncer na peça cirúrgica (5%), sendo que em 14 casos foram identificados CDIS e em 8 casos, carcinoma ductal invasivo (CDI)¹⁵. A partir dos achados, não foi indicada a realização rotineira de BLS nos pacientes submetidos a MP, porém no grupo de pacientes, consideradas de alto risco, com história de carcinoma lobular invasivo ou *in situ* e em pacientes com idade acima de 60 anos, a BLS deveria ser considerada.

Até que séries prospectivas maiores sejam publicadas, a realização da BLS nas MPs deve ser individualizada e realizada com bastante critério.

Mamária interna

O clássico trabalho de Veronesi et al. mostrou que não há aumento na sobrevida global de pacientes submetidas à ressecção

dos linfonodos da cadeia mamária interna (LN-MI), quando comparados com a técnica cirúrgica convencional, sem ressecção desses linfonodos e que os linfonodos da MI raramente são de recorrência local em pacientes com câncer de mama inicial¹⁶. Porém, o encontro de linfonodos positivos na cadeia MI é um fator prognóstico importante, comparável à presença de linfonodos axilares (LN-Ax) positivos. O real benefício obtido com o encontro destes LN-MI positivos ocorre nas pacientes que apresentam LN-Ax negativos, e que, portanto, não seriam submetidas a tratamento sistêmico adjuvante.

Segundo o consenso da ASCO, em 2005, não havia dados suficientes para indicar a BLS para avaliar a cadeia MI². Já de acordo com o estudo de Heuts et al., incluindo um total de 1.008 pacientes, concluiu-se que a avaliação do LNS-MI melhorou o estadiamento dos linfonodos em pacientes com câncer de mama e que os pacientes com LS com captação em MI, apresentavam um aumento risco de envolvimento da MI¹⁷.

Coombs et al. identificaram diversos fatores que independentemente predizem a identificação do LNS-MI e sua positividade em pacientes nos estádios clínicos I e II, como, idade inferior a 35 anos, grau tumoral 3 e presença de invasão vaso-linfática¹⁸. Esses dados se somam ao achado de Veronesi, que observou que as pacientes com metástase na MI, quando submetidas a tratamento quimioterápico e radioterápico adequados, apresentaram uma sobrevida de 95% em 5 anos¹⁹.

Com esses dados, uma vez que o cirurgião esteja familiarizado com a técnica de dissecação do LNS-MI, parece haver um real benefício do encontro de LNS-MI positivos, para que possamos oferecer o tratamento sistêmico e radioterápico mais adequado.

Carcinoma ductal *in situ*

O estadiamento axilar não é necessário nas pacientes portadoras de carcinoma ductal *in situ* (CDIS), mas em alguns casos o estadiamento axilar tem o propósito de evitar uma segunda operação. A ASCO recomenda que as pacientes portadoras de CDIS, que deverão ser submetidas à mastectomia, realizem a BLNS, uma vez que há possibilidade de se encontrar na peça operatória algum foco de carcinoma invasivo, perdendo-se a oportunidade de realização de um procedimento menos invasivo².

Segundo o Instituto Europeu de Oncologia, a BLS não deve ser um procedimento padrão, devido à baixa prevalência de envolvimento metastático nos LNS. O único critério para seu uso seria a incerteza com relação à presença de focos invasivos no diagnóstico histológico definitivo²⁰. Em uma recente meta-análise, incluindo 22 trabalhos, Ansari et al., analisaram a incidência de metástase em LNS de pacientes com diagnóstico pré-operatório e pós-operatório. Observaram no primeiro grupo uma incidência de 7,4% de metástase no LS, contra 3,7% no segundo grupo e concluíram que pacientes com diagnóstico pré-operatório de CDIS deveriam ser considerados para realizar a BLS²¹.

Linfonodo sentinela e neoadjuvância

Apesar de o *status* axilar representar o mais importante fator prognóstico no tratamento do câncer de mama¹, sua identificação e o melhor momento de sua avaliação na paciente que será submetida a tratamento sistêmico neoadjuvante (QT neo), permanece ainda duvidoso. A possibilidade de realização de QT neo oferece à mulher cirurgias menos radicais e mais estéticas. Tal tema ganha força entre médicos e pacientes e estudos têm sido realizados para delinear as repostas. Após a QT neo, o tratamento axilar de escolha é o esvaziamento axilar dos níveis I e II. Porém, sabe-se que até 58% das pacientes têm ausência de tumor na avaliação patológica desses LNs após a quimioterapia e que 32% podem apresentar resposta patológica completa após a quimioterapia. Por esse motivo, acredita-se que a pesquisa do LS poderia ser perfeitamente indicada para esse grupo de pacientes.

Segundo padronizações atuais, caso a paciente tenha realizado a BLNS antes do início da quimioterapia com resultado negativo, esta pode vir a ser liberada do esvaziamento axilar de rotina na pós-quimioterapia mesmo que venha a realizar a mastectomia²². O maior inconveniente para as pacientes nesses casos seria a necessidade de duas cirurgias: uma antes e outra após o tratamento quimioterápico.

Por esse motivo, outros estudos advogam ainda sem consenso a realização da pesquisa do LS nas pacientes após a quimioterapia. Acredita-se que a quimioterapia possa causar fibrose e contração cicatricial dos ductos linfáticos e induzir a equipe cirúrgica a encontrar menos frequentemente o LNS ou a aumentar o número dos falso-negativos, pela alteração na rede linfática. Porém, em estudo de meta-análise Xing et al.²³ observaram que a identificação do LNS ocorreu em 91% das pacientes com taxa de falso-negativo de 12%, considerados permitidos para que o tratamento final das pacientes não fosse alterado. Como as pacientes já teriam recebido a quimioterapia previamente à cirurgia, o maior problema talvez fosse que um maior número de falso-negativos poderia dificultar a estratificação das pacientes quanto à radioterapia ou um maior número de recorrências axilares, dados esses não identificados nos resultados do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol (NABP) B27*²⁴.

Com um número crescente de pacientes sendo submetidas ao tratamento neoadjuvante e com a identificação de subgrupos que se beneficiam de um ou de outro tratamento, questiona-se, ainda, se as pacientes com tumores triplo-negativos (TN), ou seja, pacientes cujos tumores apresentam-se com pesquisa negativa para receptores de estrógeno, progesterona e HER 2, poderiam ser candidatas ao tratamento quimioterápico seguido de cirurgia conservadora já que apresentam pior prognóstico em relação às pacientes com receptores presentes. Freedman et al. acreditam que o maior risco para esse grupo de pacientes seja o de recorrência sistêmica e não-locorreginal, portanto, seriam também candidatas ao tratamento conservador pós neoadjuvância²⁵.

Conclusão

Como podemos observar, muitas dessas situações corriqueiras na prática clínica ainda não apresentam consenso quanto à melhor abordagem. Acreditamos que o conhecimento atualizado do uso do LS nesses subgrupos possa melhorar a atuação do profissional, beneficiando cada vez mais o paciente.

Referências

1. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546-53.
2. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramanian VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7703-20.
3. Sobin LH, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumors. 6. ed. New York: Wiley-Liss; 2007.
4. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, van Diest P, van Deurzen C, Seiben I, Regitnig P, Asslaber M, Foschini MP, Sapino A, Castellano I, Callagy G, Arkoumani E, Kulka J, Wells CA. Variations in sentinel node isolated tumour cells/micrometastasis and non-sentinel node involvement rates according to different interpretations of the TNM definitions. *Eur J Cancer*. 2008;44(15):2185-91.
5. Fisher ER, Palekar A, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer*. 1978;42(4):2032-8.
6. Sakorafas GH, Geraghty J, Pavlakis G. The clinical significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(8):807-16. Review.
7. Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, Cox JM, Allred N, Ramos DC, et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2008;206(2):261-8.
8. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, Mannie A, Cheng Z, Tafta L. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg*. 2009;208(3):333-40.
9. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1319-29.
10. International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP*. 2007;37(2-4):1-332.
11. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):78-83.
12. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1143-7.

13. Dupont EL, Kuhn MA, McCann C, Salud C, Spanton JL, Cox CE. The role of sentinel lymph node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy. *Am J Surg*. 2000 ;180(4):274-7.
14. Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. Is routine sentinel lymph node biopsy indicated in women undergoing contralateral prophylactic mastectomy? Magee-Womens Hospital experience. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):646-51.
15. Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer*. 2006;107(7):1440-7.
16. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer*. 1999;35(9):1320-5.
17. Heuts EM, van der Ent FW, von Meyenfeldt MF, Voogd AC. Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer - A study on 1008 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(3):252-7.
18. Coombs NJ, Boyages J, French JR, Ung OA. Internal mammary sentinel nodes: ignore, irradiate or operate? *Eur J Cancer*. 2009;45(5):789-94.
19. Veronesi U, Arnone P, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Rotmensz N, et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1553-60.
20. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg*. 2008;247(2):315-9.
21. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg*. 2008;95(5):547-54.
22. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al; NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines Panel. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(2):122-92.
23. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2006;93(5):539-46.
24. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2694-702.
25. Freedman GM, Anderson PR, Li T, Nicolaou N. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation. *Cancer*. 2009;115(5):946-51.

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 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), 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]). 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. 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

A Revista Brasileira de Mastologia reserva o direito de não aceitar para avaliação os artigos que não preenchem 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