

# Revista Brasileira de **Mastologia**

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 25, Número 1, Jan-Mar 2015

## **EDITORIAL**

- 1 Papiloma Intraductal**

## **ARTIGO ORIGINAL**

- 3 Avaliação da aplicabilidade do modelo de Gail como preditor de risco de câncer de mama em mulheres baianas**
- 8 Avaliação do seguimento oncológico de mulheres abaixo de 40 anos portadoras de câncer de mama em um hospital de referência da Amazônia**
- 16 Polimorfismo nulo do gene GSTM1 na suscetibilidade do câncer de mama: evidências baseadas em meta-análise**

## **ARTIGO DE REVISÃO**

- 20 Uma nova plataforma terapêutica para o câncer de mama: a evolução do tratamento sistêmico neoadjuvante**

## **IMAGENS EM MASTOLOGIA**

- 26 Demonstração pictórica do uso da mamografia digital com contraste**

## **RELATO DE CASO**

- 30 Carcinoma Lobular Invasor Bilateral: relato de caso**
- 34 Melanoma primário de mama: relato de caso**

# MAM©GRAFIA

## A VIDA COMEÇA AOS 40

A Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) lançou o movimento “**MAMOGRAFIA – A VIDA COMEÇA AOS 40**”. O objetivo é alertar as mulheres para a importância da realização do exame anualmente, a partir dos 40 anos, como principal forma de diagnóstico precoce do câncer de mama.



Sociedade Brasileira de Mastologia



# Revista Brasileira de Mastologia

Volume 25, Número 1, Jan-Mar 2015

---

## Editor Chefe

Cesar Cabello dos Santos

---

## Editores Associados

### Mastologia

Afonso Celso P. Nazário  
Alfredo Carlos D. de Barros  
Antonio Frasson  
Cícero Urban  
Daniel Guimarães Tiezzi  
Fabrício Brenelli  
Délio Conde  
Gil Facina  
Gilberto Uemura  
Gustavo Zuca Matthes  
Jose Roberto Filassi  
José Luis Bevilacqua  
José Roberto Piato  
José Luiz Pedrini  
Jurandyr Moreira Andrade  
Maira Caleffi  
Mauro Secco  
Renê Aloisio Costa vieira  
Renato Zocchio Torresan  
Regis R. Paulinelli  
Roberto Vieira  
Rodrigo Gonçalves  
Ruffo de Freitas Junior  
Sabas Carlos Vieira

### Editores Internacionais

Matthew Ellis

### Editores de Anatomia Patológica

Angela F. Logullo  
Carlos Bacchi  
Filomena Carvalho  
Helenice Gobbi

### Editores de Estatística

Helymar Machado  
Sirlei Siani

### Editor de Física Médica

Eduardo Tinóis

### Editora de Fisioterapia

Anke Bergman

### Editores de Medicina Translacional

Ana Maria A. Camargo  
Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva

### Editores de Oncogenética

Bernardo Goricochea  
Dirce Maria Carrarro  
José Cláudio Casali da Rocha  
Maria Isabel Achatz

### Editores de Oncologia Clínica

Antonio Carlos Buzaid  
Arthur Katz  
Carlos Barrios  
Max Mano  
Marcelo Cruz  
Sérgio Simon

### Editores de Rádio-Oncologia

Heloisa Carvalho  
Nilceana Maya Aires Freitas  
Rodrigo Hanriot  
Robson Ferrigno  
Samir Abdullah Hanna

### Editores de Radiologia (Imagem)

Helio Amâncio Camargo  
Luciano Chala  
Simone Elias

### Epidemiologia

Edesio Martins  
Luiz Cláudio Santos Thuler  
Maria Paula Curado

## Ex-presidentes

Alberto Lima de Moraes Coutinho (1959–1961)  
Jorge de Marsillac (1962–1963)  
Eduardo Santos Machado (1964–1965)  
Carlos A. M. Zanotta (1966–1967)  
Alberto Lima de Moraes Coutinho (1968–1969)  
Adayr Eiras de Araújo (1970–1971)  
João Luiz Campos Soares (1972–1973)  
Jorge de Marsillac (1974–1975)  
Alberto Lima de Moraes Coutinho (1976–1977)  
João Sampaio Góis Jr. (1978–1982)  
Hiram Silveira Lucas (1983–1986)  
José Antonio Ribeiro Filho (1987–1989)  
Antônio S. S. Figueira Filho (1990–1992)  
Marconi Menezes Luna (1993–1995)  
Henrique Moraes Salvador Silva (1996–1998)  
Alfredo Carlos S. D. Barros (1999–2001)  
Ezio Novais Dias (2002–2004)  
Diógenes Luiz Basegio (2005–2007)  
Carlos Ricardo Chagas (2008/2010)  
Carlos Alberto Ruiz (2011–2013)



**Sociedade Brasileira  
de Mastologia**

## Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55, sala 801, Centro – 20031-050 – Rio de Janeiro (RJ)  
Tels.: (21) 2220-7711 / (21) 2220-7111  
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.

**Fundador:** Antônio Figueira Filho

**Tiragem:** 2.000 exemplares

**Secretaria - endereço para correspondência:** Praça Floriano, 55, sala 801, Centro – Rio de Janeiro (RJ) – 20031-050

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

## Diretoria Nacional da Sociedade Brasileira de Mastologia

**Triênio 2014–2016**

**Fundador:** Alberto Lima de Moraes Coutinho  
Presidente Ruffo de Freitas Júnior (GO)  
Vice-Presidente Nacional: Augusto Tufi Hassan (BA)  
Vice-Presidente Região Norte: José Mauro Secco (AP)  
Vice-Presidente Região Nordeste: Marcos Nolasco Hora das Neves (BA)  
Vice-Presidente Região Centro-Oeste: Juarez Antônio de Sousa (GO)  
Vice-Presidente Região Sudeste: João Henrique Penna Reis (MG)  
Vice-Presidente Região Sul: José Luiz Pedrini (RS)  
Secretário-Geral: Mônica Maria Vieira de Macedo  
Travassos J. de Araújo Jorge (RJ)  
Secretário-Adjunto: Fabio Postiglione Mansani (PR)  
Tesoureiro-Geral: Rafael Henrique Szymanski Machado (RJ)  
Tosoureiro-Adjunto: Felipe Eduardo Martins de Andrade (SP)  
Editor da Revista Brasileira de Mastologia: Cesar Cabello dos Santos (SP)  
Diretor da Escola Brasileira de Mastologia: Antonio Luiz Frasson (RS)  
Assessoria Especial: Antonio de Pádua Almeida Carneiro (CE)  
Fernanda Cristina Afonso Salum (DF)  
Paulo Roberto Pirozzi (SP)  
Roberto Kepler da Cunha Amaral (BA)  
Rosemar Macedo Sousa Rahal (GO)

## PRODUÇÃO EDITORIAL



Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César – São Paulo/SP - CEP 01415-000  
Zeppelini – Tel: 55 11 2978-6686 – www.zeppelini.com.br  
Instituto Filantropia – Tel: 55 11 2626-4019 – www.institutofilantropia.org.br

# SUMÁRIO

## EDITORIAL

- 1** Papiloma Intraductal  
*Gabriela Boufelli de Freitas, Carlos Alberto Ruiz, José Roberto Filassi, Filomena Marino Carvalho*

## ARTIGO ORIGINAL

- 3** Avaliação da aplicabilidade do modelo de Gail como preditor de risco de câncer de mama em mulheres baianas  
*Evaluation of the applicability of Gail model as a predictor of breast cancer risk in women from Bahia*  
*Nathalia Souza Del Rey Crusóe, Aline Barros Pinheiro, Juliana Ferrari Oliveira, Susanne Andrade Blanc Bertrand, Maria Cecília Mathias Machado, Juliana Abreu Rio, Rebecca Meireles Oliveira Pinto, Cesar Augusto Costa Machado*

- 8** Avaliação do seguimento oncológico de mulheres abaixo de 40 anos portadoras de câncer de mama em um hospital de referência da Amazônia  
*Evaluation of oncological women below 40 years old with breast cancer in a reference hospital in Amazon*  
*Juliana Matos Pessoa, Poliana Sampaio Oliveira, Lorena Luiza Maria Nogueira Fernandes, Mariana da Silva Ribeiro, Francianne Silva Rocha*

- 16** Polimorfismo nulo do gene GSTM1 na suscetibilidade do câncer de mama: evidências baseadas em meta-análise  
*Null polymorphism of GSTM1 gene in susceptibility of breast cancer: evidence based on meta-analysis*  
*Daiane de Oliveira Cunha, Paula Lailla Freitas Ribeiro, Xisto Sena Passos, Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova-Costa, Hellen da Silva Cintra de Paula, Jacqueline Andréia Bernardes Leão Cordeiro, Vera Aparecida Saggi, Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva*

## ARTIGO DE REVISÃO

- 20** Uma nova plataforma terapêutica para o câncer de mama: a evolução do tratamento sistêmico neoadjuvante  
*A new therapeutic platform for treating breast cancer: the evolution of systemic neoadjuvant treatment*  
*Mario Casales Schorr, Jose Luiz Pedrini, Andrei Gustavo Reginatto*

## IMAGENS EM MASTOLOGIA

- 26** Demonstração pictórica do uso da mamografia digital com contraste  
*Pictorial demonstration of the use of contrast digital mammography*  
*Guilherme Rossi*

## RELATO DE CASO

- 30** Carcinoma Lobular Invasor Bilateral: relato de caso  
*Bilateral Lobular Invasive Carcinoma: case report*  
*Cristiane Araujo de Oliveira, Silvio Silva Fernandes, Rodrigo Chaves*
- 34** Melanoma primário de mama: relato de caso  
*Primary breast melanoma: case report*  
*Marina Picolo Menegolla, Michele Ferrari, Leonardo dos Santos, Lunara Antunes dos Santos, Mariana Ziliotto Sgnaolin, Marina Martins, Marina Plain Olmi, Mauro Silva Filho, Maykon de Oliveira Felipe, Nicolas Silva Lazaretti, Rafael Ribeiro Martini*



## Papiloma Intraductal

Gabriela Boufelli de Freitas<sup>1</sup>, Carlos Alberto Ruiz<sup>2</sup>, José Roberto Filassi<sup>3</sup>, Filomena Marino Carvalho<sup>4</sup>

**N**a mama as lesões papilíferas são compostas por: papiloma intraductal, papiloma intraductal com hiperplasia atípica, carcinoma papilífero intraductal, carcinoma papilífero encapsulado e carcinoma papilífero sólido, estas duas últimas formas correspondentes a carcinoma invasivo, embora com comportamento biológico equivalente aos carcinomas papilíferos intraductais. A lesão mais encontrada é o papiloma intraductal central (ou solitário), geralmente único e localizado em regiões de ductos maiores na região subareolar da mama.

O aumento da realização de exames de imagem ampliou também os diagnósticos de lesões papilíferas e isso gerou o questionamento sobre o que deve ser feito nessas situações.

A maior preocupação é com a subestimação, que na literatura varia de 0 a 25%. Existe um consenso de que se deve realizar biópsia cirúrgica em todos os casos de papilomas com hiperplasia atípica na biópsia de fragmento; porém, os papilomas benignos completamente removidos pela biópsia percutânea aparentemente podem ser acompanhados sem necessidade de intervenção cirúrgica.

Ueng et al.<sup>1</sup> realizaram uma revisão na literatura e não encontraram achado clínico ou por imagem que fosse específico para determinar quais lesões deveriam ser operadas por apresentarem maior risco de subestimação.

A subestimação avaliada por Renshaw et al.<sup>2</sup> foi de 38% (12 em 62 casos avaliados); porém, quando foram revisados, os casos subestimados eram aqueles que apresentavam atipia na biópsia percutânea. Lewis et al.<sup>3</sup> encontraram um risco relativo para câncer de mama de 5,1, 7,0, 2,0 e 3,0 nos papilomas solitários com atipia, nos papilomas múltiplos com atipia, nos papilomas solitários sem atipia e nos múltiplos com atipia, respectivamente. Isso demonstra que o fator mais relacionado à subestimação é a presença de atipia na biópsia inicial. Com a evolução dos métodos de imagem e de biópsia, Lu et al.<sup>4</sup> encontraram, em 66 papilomas sem atipia, 12 casos de subestimação (19,1%), sendo 4 carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e 8 hiperplasia ductal com atipia. Cuneo et al.<sup>5</sup>, avaliando 116 papilomas sem atipia, encontraram 5 casos de subestimação (4,3%).

A partir desses estudos mostrando que os papilomas sem atipia talvez não precisassem ser operados, Swapp et al.<sup>6</sup> seguiram por 36 meses 100 pacientes com papilomas centrais sem atipia que haviam sido completamente removidos na biópsia e não encontraram nenhum caso de malignidade neste período. Andrew Mosier et al.<sup>7</sup> seguiram 86 casos de papilomas sem atipias medindo menos que 1,5 cm também completamente removidos na biópsia, e, no seguimento de 2 anos, não houve diagnóstico de lesões suspeitas. Wenjun Yi et al.<sup>8</sup> acompanharam 103 papilomas sem atipias por 33 meses e também não encontraram alterações suspeitas no seguimento desses casos.

Esses últimos trabalhos revelam que os papilomas sem atipia que forem completamente removidos pela mamotomia não precisam de excisão cirúrgica e podem ter seguimento clínico com exames de imagem.

Rakha et al.<sup>9</sup>, estudando lesões Birads 3 e 4, concluíram que mesmo com lesão residual pequena a possibilidade de seguimento também pode ser considerada desde que haja concordância clínica/imagiológica/anatomopatológica com amostra representativa e sem fatores

<sup>1</sup>Medica Colaboradora do Setor de Mastologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Mastologista, Assistente Doutor da Disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

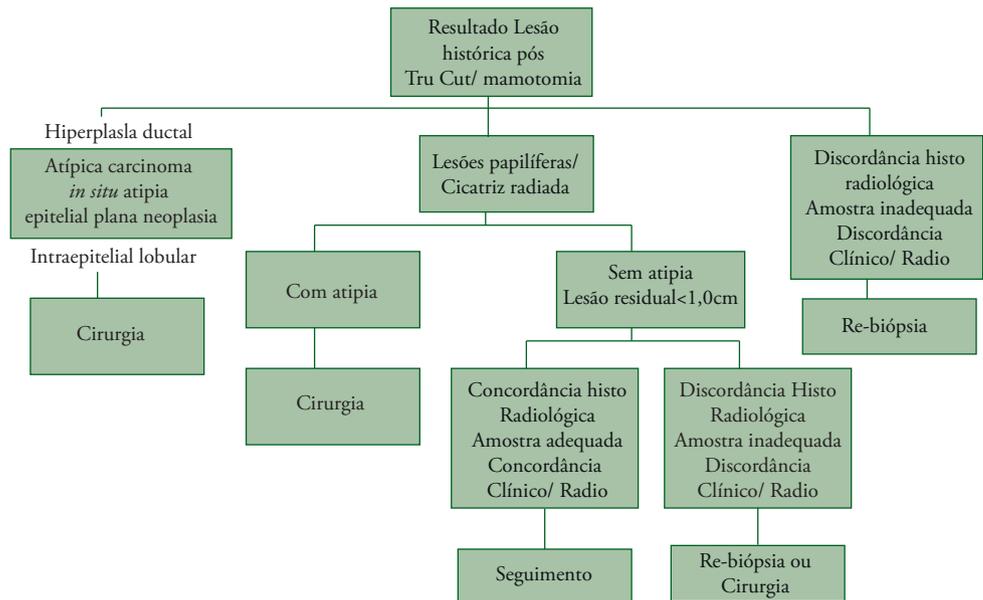
<sup>3</sup>Professor livre docente da Disciplina de Ginecologia da FMUSP e Chefe do Setor de Mastologia do Hospital das Clínicas e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Professora Associada do Departamento de Patologia da FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Gabriela Boufelli de Freitas – Praça Campos da Cunha, 41, apto. 102 – Vila Ipojuca – CEP 05054-130 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: gabi\_boufelli@yahoo.com.br

de risco adicionais. O seguimento em lugar da excisão cirúrgica vem cada vez mais sendo a melhor opção para as lesões papilíferas sem atipias diagnosticadas por biópsias percutâneas, sobretudo aquelas sem microcalcificações<sup>10</sup>, sem massa palpável<sup>11</sup> e sem modificação das características da imagem<sup>12</sup>.

Segue fluxograma sugerido atualmente nesses casos pelo Setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.



## Referências

1. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast: a review. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(6):893-907.
2. Renshaw AA, Derhagopian RP, Tizol-Blanco DM, Gould EW. Papillomas and atypical papillomas in breast core needle biopsy specimens: risk of carcinoma in subsequent excision. Am J Clin Pathol. 2004;122(2):217-21.
3. Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, Maloney SD, Shane Pankratz V, Allers TM, et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. Am J Surg Pathol. 2006;30(6):665-72.
4. Lu Q, Tan EY, Ho B, Chen JJ, Chan PM. Surgical excision of intraductal breast papilloma diagnosed on core biopsy. ANZ J Surg. 2012;82(3):168-72.
5. Cuneo KC, Dash RC, Wilke LG, Horton JK, Koontz BF. Risk of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ in women with atypical papillary lesions of the breast. Breast J. 2012;18(5):475-8.
6. Swapp RE, Glazebrook KN, Jones KN, Brandts HM, Reynolds C, Visscher DW, et al. Management of benign intraductal solitary papilloma diagnosed on core needle biopsy. Ann Surg Oncol. 2013;20(6):1900-5.
7. Mosier AD, Keylock J, Smith DV. Benign papillomas diagnosed on large-gauge vacuum-assisted core needle biopsy which span <1.5 cm do not need surgical excision. Breast J. 2013;19(6):611-7.
8. Yi W, Xu F, Zou Q, Tang Z. Completely removing solitary intraductal papillomas using the Mammotome system guided by ultrasonography is feasible and safe. World J Surg. 2013;37(11):2613-7.
9. Rakha EA, Ho BC, Naik V, Sen S, Hamilton LJ, Hodi Z, et al. Outcome of breast lesions diagnosed as lesion of uncertain malignant potential (B3) e suspicious of malignancy (B4) on needle core biopsy, including detailed review of epithelial atypia. Histopathology. 2011;58:626-32.
10. Hawley JR, Lawther H, Erdal BS, Yildiz VO, Carkaci S. Outcomes of benign breast papillomas diagnosed at image-guided vacuum-assisted core needle biopsy. Clin Imaging. 2015;[Epub ahead of print].
11. Nakhli F, Ahmadiyeh N, Lester S, Raza S, Lotfi P, Golshan M. Papilloma on core biopsy: excision vs. observation. Ann Surg Oncol. 2014;[Epub ahead of print].
12. Yamaguchi R, Tanaka M, Tse GM, Yamaguchi M, Terasaki H, Hirai Y, et al. Management of breast papillary lesions diagnosed in ultrasound-guided vacuum-assisted and core needle biopsies. Histopathology. 2015;66(4):565-76.

# Avaliação da aplicabilidade do modelo de Gail como preditor de risco de câncer de mama em mulheres baianas

*Evaluation of the applicability of Gail model as a predictor of breast cancer risk in women from Bahia*

Nathalia Souza Del Rey Crusó<sup>1</sup>, Aline Barros Pinheiro<sup>2</sup>, Juliana Ferrari Oliveira<sup>1</sup>, Susanne Andrade Blanc Bertrand<sup>1</sup>, Maria Cecília Mathias Machado<sup>1</sup>, Juliana Abreu Rio<sup>1</sup>, Rebecca Meireles Oliveira Pinto<sup>1</sup>, Cesar Augusto Costa Machado<sup>1,3</sup>

## Descritores

Neoplasias da mama  
Grupos de risco  
Prevenção primária  
Diagnóstico precoce  
Modelos de predição

## Keywords

Breast neoplasms  
Risk groups  
Primary prevention  
Early diagnosis  
Forecasting

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a acurácia do modelo de Gail em mulheres baianas. **Métodos:** Estudo de caso-controle, com 64 casos e 64 controles. Este estudo foi conduzido em duas clínicas de Salvador, Bahia, que atendem pacientes conveniados aos planos de saúde: o Núcleo de Oncologia da Bahia e o Núcleo da Mama. Foram calculados dois valores do índice de Gail para cada paciente, com etnia referida e com etnia desconhecida. Os valores encontrados foram comparados entre os grupos caso e controle, com análise de significância pelo teste *t* de Student. Também foi calculado qual o percentual de pacientes do grupo caso que apresentavam alto ( $\geq 1,67\%$ ) e baixo risco ( $< 1,67\%$ ). **Resultados:** As médias dos valores do índice de Gail do grupo controle foram superiores às médias dos valores nos casos, independente de qual risco foi avaliado (em cinco anos ou “*life-time*”) e da etnia utilizada (auto-referida ou desconhecida). Quando utilizada a etnia auto-referida, apenas 26,7% das pacientes com câncer de mama teriam sido identificadas como alto risco pelo modelo, e, quando utilizada a etnia desconhecida, apenas 34,7%. **Conclusão:** Na presente amostra com mulheres baianas, o modelo de Gail não foi um bom preditor para o desenvolvimento de câncer de mama.

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the accuracy of Gail model applied to women from Bahia. **Methods:** It is a case-control study, with 64 cases and 64 controls. This study was lead in two clinics in Salvador, Bahia, Brazil, that attend patients with health insurance: Núcleo de Oncologia da Bahia and Núcleo da Mama. Two values of Gail model were calculated for each patient, one using self-reported ethnicity and other using ethnicity as unknown. The values were compared between case and control groups, using significance analysis by Student *t* test. It was also calculated which percentage of patients in case group were at high-risk ( $\geq 1.67\%$ ) or low risk ( $< 1.67$ ). **Results:** The mean values of the Gail model was higher in the control group than the mean values in the case group, regardless of which risk was assessed (in five years or life-time) and of ethnicity was used (self-reported or unknown). When used the self-reported ethnicity for calculation, only 26.7% of women with breast cancer would have been identified as high-risk by the Gail model, and when used unknown ethnicity, only 34.7% of these would have been identified. **Conclusion:** In the present sample, the Gail model was not a good predictor for the development of breast cancer in womens from Bahia.

Trabalho realizado no Núcleo da Mama e Núcleo de Oncologia da Bahia – Salvador (BA), Brasil.

<sup>1</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) – Salvador (BA), Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina da Bahia (FAMEB) – Salvador (BA), Brasil.

<sup>3</sup>Núcleo da Mama e Hospital Português – Salvador (BA), Brasil.

Endereço para correspondência: Cesar Augusto Costa Machado – Rua Baependi, 102 – Ondina – CEP 40170-070 – Salvador (BA), Brasil –

E-mail: cesaracmachado@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 18/02/2015. Aceito em: 20/02/2015

## Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, correspondendo a 22% dos casos novos a cada ano. No Brasil, continuam elevadas as taxas de mortalidade por este tipo de câncer, o que se deve, ao diagnóstico em estágios avançados e difícil acesso aos tratamentos ideais para algumas populações<sup>1-5</sup>.

O câncer de mama é uma doença multifatorial, causado pela interação de fatores de risco genéticos e ambientais. Dentre os fatores de risco atualmente conhecidos, a história familiar é, provavelmente, o de maior magnitude, empregando mais risco quando associado a casos em parentes de primeiro grau. Porém, de 90 a 95% dos casos são relacionados a exposições ambientais e estilo de vida, independente da história familiar<sup>4</sup>.

A prevenção secundária, o rastreamento mamário, com intuito de detecção da doença na fase pré-clínica, implicando em redução de mortalidade já demonstrou ser de grande importância. Estudos comprovam um aumento de 30% na incidência da doença nos estados iniciais, com uma redução de mortalidade de 20 a 44% com a prática do rastreamento. O rastreamento, porém, possui suas limitações, como os falsos positivos, aumento no número de punções e exames complementares, presença de falsos negativos, superdiagnóstico/ supertratamento e cancerofobia.

A prevenção primária, com mudanças de estilo de vida, reduzindo a exposição aos fatores de risco tem crescido atualmente, como, por exemplo, o combate a obesidade feminina, alcoolismo, uso indiscriminado de terapia de reposição hormonal e nas mulheres de alto risco avaliação de mastectomia profilática e utilização de tamoxifeno.

A existência de modelos validados que predigam o risco individual em desenvolver o câncer de mama seria de grande contribuição para melhor utilização destas estratégias de prevenção. Na literatura internacional, já encontramos alguns que variam a depender do propósito com o qual foram criados:

- estimar a possibilidade de ser portador de uma mutação nos genes BRCA 1 ou 2, como o BRCAPRO e Myraid;
- estimar ambos os riscos para câncer de mama e probabilidade de portar a mutação dos genes BRCA 1 ou 2, como o Tyrer-Cuzick e BOADICEA; e
- estimar o risco de desenvolver câncer de mama, utilizando os modelos quantitativos de Claus e o de Gail<sup>4</sup>.

Um dos mais utilizados é o modelo de Gail, primeiramente, desenvolvido por Gail e colaboradores em 1989, que utilizaram dados do projeto *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (BCDDP) para desenvolver o que hoje é chamado de modelo de Gail 1, para estimar o risco absoluto (probabilidade) de uma mulher, participante de um programa de rastreamento mamográfico anual, sem história pessoal de câncer de mama prévio e sem evidências de câncer de mama no momento inicial do rastreamento, desenvolver carcinoma ductal invasor (CDI) e *in situ* (CDIS) e lobular *in situ* (CLIS), hoje denominado neoplasia lobular,

em um intervalo de tempo definido. Neste estudo, vários fatores de risco foram analisados e os preditores de risco incluíram: idade, história reprodutiva da mulher, história médica pessoal da mulher e história familiar de câncer de mama. A proposta de uso deste modelo foi de ajudar no aconselhamento de mulheres com 40 anos de idade em quando começar regularmente o rastreamento mamográfico, a depender do seu risco calculado<sup>10,11</sup>.

Pesquisadores do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), posteriormente, modificaram o modelo 1, recalibrando-o para dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER) do *National Cancer Institute* (NCI), com a consequente criação do modelo de Gail 2, utilizado atualmente. Neste modelo, calcula-se o risco absoluto para câncer de mama invasor apenas. Além disso, o modelo 2 foi utilizado como critério para eleger mulheres no estudo de prevenção *Breast Cancer Prevention Trial* (BCPT), um ensaio clínico que mostrou redução de quase 50% do risco de câncer de mama com o uso profilático do tamoxifeno<sup>10,12</sup>.

O poder discriminatório do modelo de Gail é pouco discutido, ainda que ele seja indicado para uso no cenário clínico por possuir uma acurácia relevante. Rockhill et al.<sup>13</sup> estudaram a validação do modelo de Gail, avaliando tanto a calibração, quanto o poder discriminatório, discorrendo sobre outros estudos com o mesmo objetivo. Costantino et al.<sup>10</sup> concluíram que, apesar das limitações, o modelo de Gail 2 fornece informações úteis no risco de câncer de mama em mulheres que planejam participar do programa de rastreamento mamográfico anual; ou seja, que é um modelo bem calibrado para prever risco em cinco anos de mulheres brancas sem histórico de neoplasia lobular e com rastreamento anual. Rockhill et al.<sup>13</sup> concluíram que os achados de boa calibração e acurácia discriminatória moderada têm implicações no uso do modelo para aconselhamento clínico em mulheres. Diversos estudos tem recalibrado o modelo e testado novos fatores de risco para melhor acurácia nas populações estudadas em diferentes países.

O Brasil não possui nenhum modelo de avaliação de risco validado e muitos clínicos utilizam o índice de Gail, pela sua aceitação mundial e recomendação pelo *Food and Drug Administration* (FDA); porém, ele apenas foi validado para cálculo de risco em etnias e subetnias de populações pré-definidas. Diante da ausência de estudos que avaliem ou validem a aplicação do modelo de Gail em mulheres latino-americanas, este estudo tem a proposta de analisar a relação entre o escore calculado pelo índice de Gail e o risco de câncer de mama em mulheres brasileiras.

O objetivo deste trabalho é avaliar a acurácia do modelo de Gail aplicado a mulheres baianas.

## Materiais e métodos

Estudo caso-controle com início em novembro de 2012 até janeiro de 2014. Os dados foram coletados a partir de entrevistas, com aplicação do questionário em duas clínicas de Salvador, Bahia, que atendem pacientes conveniados aos planos de saúde privados:

O Núcleo de Oncologia da Bahia, uma clínica oncológica; e o Núcleo da Mama, uma clínica de mastologia.

Para o grupo dos casos, foram incluídas mulheres adultas com diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama, na sua variante principal, carcinoma ductal invasor sem tipo específico, SOE, seja por *core biopsy* ou peça cirúrgica. Para os controles, foram incluídas mulheres adultas livres de câncer de mama, em acompanhamento na clínica de mastologia, após exclusão do câncer de mama com mamografia e/ou ultrassonografia. As mulheres do grupo controle foram pareadas pela idade com uma diferença menor ou igual do que cinco anos em relação ao grupo caso.

Foram excluídas pacientes com idade menor do que 35 anos, uma vez que o índice de Gail não calcula o risco de desenvolver câncer de mama nesta faixa etária, pacientes com diagnóstico de variantes menos frequentes do câncer de mama, como carcinoma lobular invasor, carcinoma tubular, carcinoma medular, entre outras, e discordância da paciente em participar do estudo.

Os resultados do estudo foram obtidos a partir da comparação do índice de Gail entre os grupos caso e controle, a partir de uma estatística descritiva. Foi avaliado a normalidade do resultado para utilização de cálculo paramétrico ou não paramétrico. Esses valores foram obtidos através do cálculo realizado pela ferramenta *Breast Cancer Risk Assessment Tool*, disponível no site no NCI (<http://www.cancer.gov/bcrisktool>), preenchendo os quesitos questionados (Figura 1). Neste modelo, foram analisados como fatores de risco:

**Risk Tool**

(Click a question number for a brief explanation, or [read all explanations.](#))

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS) or has she received previous radiation therapy to the chest for treatment of Hodgkin lymphoma?
2. Does the woman have a mutation in either the *BRCA1* or *BRCA2* gene, or a diagnosis of a genetic syndrome that may be associated with elevated risk of breast cancer?
3. What is the woman's age?  
*This tool only calculates risk for women 35 years of age or older.*
4. What was the woman's age at the time of her first menstrual period?
5. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child?
6. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer?
7. Has the woman ever had a breast biopsy?  
7a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had?   
7b. Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia?
8. What is the woman's race/ethnicity?   
8a. What is the sub race/ethnicity?

**Calculate Risk >**

Figura 1. Breast Cancer Risk Assessment Tool

história pessoal de qualquer câncer de mama, CDIS ou neoplasia lobular; idade da paciente; considerando-se, para os casos, a idade do diagnóstico, e, para os controles, a idade na data da entrevista; idade na menarca; idade no primeiro parto; número de parentes de primeiro grau (mãe, irmão ou filha) com câncer de mama; realização de biópsia mamária prévia, e caso realizada, quantas e se já teve alguma com resultado de hiperplasia atípica; etnia, onde irão ser consideradas a etnia auto-referida na entrevista “branca” como *white* no modelo e “negra” e “parda” como *african american*; e subetnia, que não será preenchida, pois a mesma foi incorporada ao modelo apenas para subetnias de populações asiáticas, sendo estas “chinês”, “japonês”, “filipino”, “havaiano”, “outro residente das ilhas do pacífico” ou “outro ágio-americano”.

Foram calculados dois valores do índice de Gail para cada paciente, um com a etnia referida e outro como etnia desconhecida, para que houvesse um comparativo entre os valores com etnia conhecida e etnia desconhecida, na tentativa de avaliar se há alguma interferência nos resultados, uma vez que a etnia das mulheres norte-americanas (nas quais o estudo do modelo de Gail foi realizado) brancas e afro-americanas possuem diferenças genéticas à etnia das mulheres sul-americanas.

Após análise dos dados, também foi calculado, para as mulheres do grupo caso, ou seja, que desenvolveram câncer de mama, qual o percentual de pacientes que apresentavam risco alto ( $\geq 1,67\%$ ) e baixo risco ( $< 1,67\%$ ).

O Estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências no dia 31 de outubro de 2012 com número CAAE 04809812.3.0000.5544.

## Resultados

A idade das pacientes variou de 37 a 79 anos, com média de 57 anos, desvio padrão de  $\pm 10,79$ , sendo a mediana igual 58 anos.

As características/variáveis da amostra estudada estão disponíveis na Tabela 1 e nenhuma apresentou diferença estatisticamente significativa.

Na Tabela 2 constam as médias dos valores do índice de Gail em cinco anos e ao longo de toda a vida (*life-time*) para os grupos caso e controle, de acordo com a etnia referida, como branca (*white*) e negra ou parda (*african-american*), assim como com a etnia desconhecida (*unknown*). Para facilitar a visualização, os valores para etnia desconhecida foram colocados tanto para todas as pacientes (independente da etnia) em cinco anos e ao longo da vida, quanto separadamente de acordo com a etnia auto-referida. Em grande parte das comparações, os valores encontrados no grupo controle foi superior aos valores encontrados no grupo caso, com o p não estatisticamente significativo, à exceção do risco para etnia negra em cinco anos (caso:  $1,18 \pm 1,13$  e controle:  $1,13 \pm 0,7$ ;  $p = 0,841$ ) e para etnia desconhecida ao longo da vida. No entanto, no subgrupo de negras, quando calculados os riscos ao longo da vida utilizando a etnia desconhecida, o grupo controle apresentou valor maior quando

comparado ao grupo caso ( $11,38 \pm 2,83$  e  $7,75 \pm 2,35$ , respectivamente), com o valor de  $p$  estatisticamente significativo ( $p=0,009$ ).

Foi realizado também o cálculo do percentual de pacientes do grupo caso que possuíam alto e baixo risco para câncer de mama em cinco anos de acordo com o modelo de Gail, tanto para etnia auto-referida, quanto para etnia desconhecida. Os resultados estão apresentados na Tabela 3, com os valores estratificados em menor ou igual a 1,5 (baixo risco); 1,6 (baixo ou alto risco); e maior ou igual a 1,7 (alto risco). A ferramenta disponibilizada pelo NCI para o cálculo não apresenta o resultado em dois decimais, e, portanto, quando o risco foi igual a 1,6, não pôde-se determinar se a paciente é alto ( $\geq 1,67\%$ ) ou baixo risco ( $< 1,67\%$ ). Quando utilizada a etnia auto-referida para cálculo, apenas 26,7% com câncer de mama teriam sido identificadas como alto risco pelo modelo de Gail, e, quando utilizada a etnia desconhecida, apenas 34,7% destas teriam sido identificadas.

## Discussão

Assim como outros preditores de risco, o modelo de Gail têm importância clínica significativa, uma vez que tem como objetivo principal

**Tabela 1.** Características da amostra estudada (Salvador, 2013 e 2014)

Características (variáveis)	Caso	Controle	Valor P*
	(n=64) n (%)	(n=64) n (%)	
<b>Escolaridade</b>			
Analfabeto	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Ensino Fundamental Incompleto	4 (6,3)	0 (0,0)	–
Ensino Fundamental Completo	1 (1,6)	3 (4,7)	–
Ensino Médio	28 (43,8)	23 (35,9)	–
Ensino Superior	21 (32,8)	21 (32,8)	–
Pós-graduação	10 (15,6)	17 (26,6)	–
<b>Etnia auto-referida</b>			
Branca	25 (39,1)	24 (37,5)	–
Parda	29 (45,3)	32 (50,0)	–
Negra	10 (15,6)	8 (12,5)	–
<b>Idade da menarca</b>			
7 a 11	13 (16,5)	12 (18,8)	–
12 a 13	27 (42,2)	26 (40,6)	–
$\geq 14$	24 (37,5)	26 (40,7)	–
<b>Idade ao primeiro filho</b>			
Nulípara	17 (26,6)	18 (28,1)	–
<20	5 (7,8)	5 (7,8)	–
20 a 24	15 (23,6)	17 (26,6)	–
25 a 29	16 (25,0)	17 (26,7)	–
$\geq 30$	11 (17,4)	7 (11)	–
<b>Histórico familiar de câncer de mama</b>			
Sim	6 (9,4)	11 (17,2)	0,193
<b>Biópsias prévias</b>			
Sim	3 (4,7)	9 (14,1)	0,69

\*teste do  $\chi^2$

identificar pacientes de alto risco para câncer de mama, orientando, assim, a tomada de decisões preventivas, como quimioprevenção rastreamento precoce ou vigilância mais intensa para estas pacientes.

Ele é amplamente utilizado em escala mundial, por conta da facilidade de realização, mesmo na ausência de estudos que comprovem sua aplicabilidade em certas populações. No Brasil, por exemplo, oncologistas indicam a quimioprevenção com tamoxifeno para pacientes de alto risco (isto é, maior do que 1,67%, aprovado nos Estados Unidos da América pelo FDA), identificadas pelo cálculo de risco do modelo de Gail.

O modelo possui certas limitações: o cálculo apenas pode ser realizado em mulheres com idade superior a 35 anos; não considera fatores de risco importantes para câncer de mama, como mutações genéticas conhecidas, idade da menopausa, uso de terapia de reposição hormonal prolongada, alta densidade mamária, dentre outros.

No presente estudo, as características da amostra do grupo caso diverge em alguns pontos em relação às populações em outros estudos. A idade média da população foi 57 anos, a grande maioria

**Tabela 2.** Valores do Índice de Gail de acordo com a etnia (Salvador, 2013 e 2014)

	Caso	Controle	Valor P*
	média±desvio padrão	média±desvio padrão	
<b>Gail 5Y</b>			
Branca	1,64±0,74	1,76±0,89	0,603
Parda	1,20±0,36	1,43±0,82	0,173
Negra	1,18±0,41	1,13±0,72	0,841
Desconhecida	1,45±0,64	1,68±1,05	0,136
<b>Gail LT</b>			
Branca	8,74±3,43	8,73±3,06	0,991
Parda	7,01±2,33	7,43±3,13	0,556
Negra	6,91±2,10	8,70±1,42	0,56
Desconhecida	8,33±2,88	8,00±6,10	0,906
<b>Gail 5Y<sup>xc</sup></b>			
Branca	1,64±0,74	1,76±0,89	0,603
Parda	1,36±0,56	1,71±1,21	0,156
Negra	1,24±0,50	1,31±0,82	0,82
<b>Gail LT<sup>xc</sup></b>			
Branca	8,74±3,43	8,73±3,06	0,991
Parda	8,57±2,99	9,68±5,23	0,32
Negra	7,75±2,35	11,38±2,83	0,009

5Y = 5 years (5 anos); LT = *life time* (ao longo da vida); <sup>x</sup>valores do Índice de Gail calculados a partir de etnia desconhecida; \*teste  $t$  de Student

**Tabela 3.** Frequência dos valores de Gail no grupo caso (Salvador, 2013 e 2014)

Valor (%)	Gail 5Y (n=64)	Gail 5Y <sup>xc</sup> (n=64)
	n (%)	n (%)
$\leq 1,5$	43 (67,3)	38 (59,6)
1,6	4 (6,3)	4 (6,3)
$\geq 1,7$	17 (26,7)	22 (34,7)

5Y = 5 years (5 anos); <sup>x</sup>valores do Índice de Gail calculados a partir de etnia desconhecida.

das mulheres com escolaridade de ensinos médio e superior (76,6%), etnia afro-descendente, isto é, negra ou parda (60,9%), com idade da menarca entre 12 e 13 anos de idade (42,2%), sendo nulíparas (26,6%) ou possuindo idade ao primeiro filho entre 20 e 29 anos (48,6%). Apenas 9,4% do grupo caso apresentaram histórico familiar de câncer de mama, e 4,7% realizaram biópsias prévias. Nos estudos norte-americanos, a maioria das mulheres possuíam idade entre 40 e 60 anos, escolaridade de Ensino Superior, raça branca/hispânica, com idade da menarca entre 12 e 13 anos, sem histórico familiar de câncer de mama ou biópsias prévias realizadas<sup>13,15</sup>. No estudo espanhol, realizado em Valência, a maioria das mulheres com alto risco, segundo o modelo de Gail, possuíam idade maior do que 60 anos, com menarca entre 12 e 13 anos, com idade do primeiro filho entre 25 e 29 anos, sem história familiar de câncer de mama, e tendo realizado mais de 1 biópsia previamente<sup>18</sup>. Já no estudo italiano, a grande parte das mulheres possuíam idade entre 40 e 59 anos, idade da menarca entre 12 e 13 anos, com idade ao primeiro filho entre 25 e 29 anos, ou nulíparas, sem histórico familiar de câncer de mama ou biópsias prévias realizadas<sup>17</sup>.

No atual estudo, foi demonstrado que o modelo de Gail não possui um bom poder discriminatório quando aplicado em mulheres baianas, visto que o risco calculado para mulheres com câncer de mama foi inferior ao risco para mulheres livres da doença, independente da sua etnia auto-referida (branca, negra, parda), mostrando que a miscigenação baiana, quando comparada as etnias norte-americanas, talvez não seja a única causa que explique tal diferença. Este resultado está de acordo com os resultados encontrados pelos estudos realizados na população afro-americanas (modelo CARE)<sup>16</sup> e em mulheres italianas (IT-GM)<sup>17</sup>, uma vez que em ambos os estudos foi demonstrada a necessidade de aprimoramentos e adaptações do modelo de Gail propriamente dito às características da população local.

Além disso, se o modelo de Gail fosse utilizado para calcular risco nas mulheres com câncer de mama antes delas desenvolverem o mesmo, apenas 26,7% das mulheres teriam sido identificadas como de alto risco, se utilizada a etnia auto-referida (e 34,7%, se utilizada a etnia desconhecida). Este resultado também está de acordo com os resultados encontrados em um estudo realizado em Valencia, Espanha, em que apenas 40% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama teriam sido identificadas como alto risco por este método, onde concluiu-se que o modelo de Gail parece não ser adaptado à população valenciana<sup>18</sup>.

O presente estudo apresenta algumas limitações: o desenho do estudo não é o ideal para avaliação de acurácia de um modelo preditor para câncer de mama, sua amostra de conveniência não retrata a totalidade da população baiana, a determinação da raça foi auto-referida,

Apesar de suas limitações, o presente resultado sugere que o modelo de Gail não possa ser aplicado em mulheres baianas, o que concorda com os resultados de outros estudos realizados em populações não norte-americanas. É imprescindível a realização de mais estudos, uma vez que implica diretamente na conduta atual de muitos médicos.

## Referências

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2012 [Internet]. [cited 2013 May 29]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>
2. Câncer no Brasil - 2010 [Internet]. [cited 2013 May 29]. Available from: <http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/>
3. Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) [Internet]. [cited 2013 May 29]. Available from: <http://www.sbmastologia.com.br/>
4. Almendola LC, Pagnocelli D. Prevenção Primária - Modelos de Avaliação de Risco. In: Chagas CR, Menke CH, Vieira RJS, Boff RA (Org.). Tratado de Mastologia da SBM. 1st ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2011. p. 492-6.
5. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2014 [Internet]. [cited 2014 Apr 4]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaestados.asp?UF=BR>
6. Swedish Organised Service Screening Evaluation Group. Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2006;15(1):45-51.
7. Ascunce EN, Moreno-Iribas C, Barcos Urriaga A, Ardanaz E, Ederra Sanz M, Castilla J, et al. Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. *J Med Screen.* 2007;14(1):14-20.
8. Mealliffe ME, Stokowski RP, Rhee BK, Prentice RL, Pettinger M, Hinds DA. Assessment of clinical validity of a breast cancer risk model combining genetic and clinical information. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(21):1618-27.
9. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(18):1541-8.
10. National Cancer Institute [Internet]. Comprehensive Cancer Information [cited 2013 May 29]. Available from: <http://cancer.gov/>
11. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1652-62.
12. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail, et al. Model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(5):358-66.
13. Chen J, Pee D, Ayyagari R, Graubard B, Schairer C, Byrne C, et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(17):1215-26.
14. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, Vacek PM, Titus-Ernstoff L, Carney PA, et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(17):1204-14.
15. Gail MH, Costantino JP, Pee D, Bondy M, Newman L, Selvan M, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(23):1782-92.
16. Decarli A, Calza S, Masala G, Specchia C, Palli D, Gail MH. Gail model for prediction of absolute risk of invasive breast cancer: independent evaluation in the Florence-European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(23):1686-93.
17. Climente IPP, Suárez-Varela MMM, González AL, Gil JFM. Aplicación del método de Gail de cálculo de riesgo de cáncer de mama a la población valenciana. *Clin Transl Oncol.* 2005;7(8):336-43.

# Avaliação do seguimento oncológico de mulheres abaixo de 40 anos portadoras de câncer de mama em um hospital de referência da Amazônia

*Evaluation of oncological women below 40 years old with breast cancer in a reference hospital in Amazon*

Juliana Matos Pessoa<sup>1</sup>, Poliana Sampaio Oliveira<sup>1</sup>, Lorena Luiza Maria Nogueira Fernandes<sup>1</sup>, Mariana da Silva Ribeiro<sup>1</sup>, Francianne Silva Rocha<sup>2</sup>

## Descritores

Neoplasias da mama  
Diagnóstico  
Mortalidade  
Quimioterapia  
Radioterapia

## Keywords

Breast neoplasms  
Diagnosis  
Mortality  
Drug therapy  
Radiotherapy

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o seguimento de mulheres abaixo dos 40 anos com câncer de mama atendidas no Hospital Ophir Loyola no período de janeiro de 2008 a outubro de 2009. **Métodos:** Estudo epidemiológico, observacional, transversal e retrospectivo. Foram incluídas 92 pacientes cadastradas ao Hospital Ophir Loyola, Belém, Pará. Foi realizada revisão de prontuários e aplicação de questionários, após assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Para a tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Office Excel® 2007 e para a estatística o BioEstat 5.0. **Resultados:** Os tumores neoplásicos eram carcinoma ductal infiltrante em 87% (n=80); 41,3% (n=38) apresentaram topografia de neoplasia maligna da mama, sem outras especificações (SOE), sendo que 52,2% (n=48) se apresentam à direita e 45,7% (n=42) à esquerda. Notou-se que 64% (n=59) evoluíram com uma doença estável e 21% (n=19) a óbito. Dos óbitos, 53% (n=10) tinham entre 36 e 40 anos, com causa básica em 47% (n=9) de neoplasia maligna da mama, SOE e com 31,6% (n=6) com o óbito no primeiro e segundo ano de doença. Evoluíram com metástase 19,6% (n=18), sendo 50% (n=9) para ossos. Quanto ao estadiamento, 19,6% (n=18) no estágio IV e 28,3% (n=26) foram submetidas à cirurgia, radioterapia e quimioterapia. **Conclusão:** A partir deste estudo se mostra indispensável o esclarecimento aos profissionais da saúde quanto à importância do câncer de mama acometendo uma faixa etária mais precoce da população feminina, em busca de um diagnóstico e seguimento mais eficaz, diminuindo a morbimortalidade na população.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the follow-up of women under 40 years old with breast cancer treated at Hospital Ophir Loyola from January 2008 to October 2009. **Methods:** Epidemiological, observational, cross-sectional and retrospective study. We included 92 patients enrolled in Hospital Ophir Loyola, Belém, Pará, Brazil. We performed chart review and questionnaires, after signing the consent form and approval by the Research Ethics Committee. For the tabulation of the data we used the software Microsoft Office Excel® 2007 and for the statistical analysis the BioEstat 5.0. **Results:** The neoplas-

Trabalho realizado no Hospital Ophir Loyola (HOL) – Belém (PA), Brasil.

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA) – Belém (PA), Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós Graduação em Doenças Tropicais da UFPA – Belém (PA), Brasil.

Endereço para correspondência: Juliana Matos Pessoa – Avenida Senador Lemos, 587, Edifício Flex Wave, apartamento 2301 – Umarizal – CEP: 66050-000 – Belém (PA), Brasil – E-mail: julianamatospessoa@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

**Recebido em:** 11/12/2013. **Aceito em:** 14/05/2015

*tic tumors were invasive ductal carcinoma 87% (n=80); 41,3% (n=38) showed the topography of malignant neoplasm of breast, not otherwise specified (SOE), and 52,2% (n=48) are presented to the right and 45,7% (n=42) to left. It was noted that 64% (n=59) presented stable disease and 21% (n=19) died. Of the deaths, 53% (n=10) were between 36–40 years old with underlying cause in 47% (n=9) of malignant neoplasm of breast, SOE and 31,6% (n=6), death the first and second year of the disease. Metastases were developed in 19,6% (n=18) being 50% (n=9) for bones. As for the staging, 19,6% (n=18) in stage IV and 28,3% (n=26) underwent surgery, radiation and chemotherapy. **Conclusion:** From this study it is indispensable to clarify health professionals about the importance of breast cancer affecting the earlier age of the female population, in search of a more effective diagnosis and management, reducing morbidity and mortality in the population.*

## Introdução

O câncer de mama é considerado o câncer mais temido pelas mulheres, por afetar a percepção da sexualidade e da própria imagem corporal<sup>1</sup>. Apesar da neoplasia maligna da mama ser considerada um câncer de bom prognóstico, se diagnosticado e tratado precocemente, as taxas de mortalidade permanecem elevadas no Brasil, provavelmente porque a doença é diagnosticada em estágios avançados<sup>2</sup>.

O câncer de mama em mulheres jovens é incomum, portanto o diagnóstico necessita de um alto índice de suspeição clínica. Sua frequência é 9 vezes maior em mulheres menopausadas (>50 anos) quando comparadas a mulheres jovens (<40 anos)<sup>3</sup>. No entanto, o carcinoma mamário vem atingindo progressivamente um número maior de mulheres em faixas etárias mais baixas, e com taxa de mortalidade também crescente no país<sup>4,5</sup>.

A mulher jovem com carcinoma de mama apresenta um pior prognóstico em consequência de uma doença mais avançada no momento do diagnóstico ou devido a divergências na biologia tumoral<sup>3,6</sup>. Sugere-se que o câncer de mama de início precoce esteja relacionado a diferentes fatores etiológicos, aspectos histopatológicos e desfecho clínico quando comparado ao câncer de mama na pós-menopausa<sup>3</sup>. Por isso, o conhecimento da evolução da doença e patologia dos tumores, através de um seguimento adequado, nesse perfil de pacientes jovens se torna muito pertinente.

## Métodos

A pesquisa foi do tipo epidemiológico, observacional, transversal, retrospectivo e realizado no Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, Pará, do período de janeiro de 2008 a outubro de 2009.

A população de referência abrangeu todas as pacientes com diagnóstico de câncer de mama, abaixo de 40 anos, atendidas no HOL. A população de estudo correspondeu às pacientes com diagnóstico de câncer de mama atendidas no HOL, abaixo de 40 anos, no período de janeiro de 2008 a outubro de 2009. A amostra foi constituída pela população de estudo (98 pacientes), sendo

que o tamanho amostral foi de 92 pacientes. Foram incluídas na pesquisa as pacientes do sexo feminino, abaixo de 40 anos, com dados completos e com diagnóstico de câncer de mama atendidas no HOL, no período de janeiro de 2008 a outubro de 2009.

O presente trabalho seguiu as recomendações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) com registro online na Plataforma Brasil e sendo submetido à análise pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Ophir Loyola, situado na Avenida Governador Magalhães Barata, 992, São Brás, Belém, Pará.

Foi realizada a revisão de prontuários das pacientes com diagnóstico de câncer de mama atendidas no HOL. Na pesquisa também foram realizadas entrevistas com os indivíduos que assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e assim concordaram em participar da pesquisa. Os dados foram armazenados e tabulados em um banco de dados do *software* Microsoft Office Excel® 2007. Para o cálculo estatístico foi utilizado o programa BioEstat 5.0, através do teste de  $\chi^2$  ( $p < 0,001$ ). Para editoração do texto foi utilizado o programa Microsoft Office Word® 2007. Todas as variáveis foram estudadas por meio de análise descritiva. Para isso, foram descritas variáveis categóricas através de número e frequência de eventos estudados e variáveis numéricas através da média e desvio padrão.

## Resultados

A Tabela 1 mostra as características dos tumores neoplásicos das pacientes jovens estudadas no ano de 2008 e 2009. Em relação à histologia do tumor mamário nas pacientes participantes do estudo (n=92), destaca-se que em 87% (n=80) delas observamos o carcinoma ductal infiltrante, alcançando indiscutível maioria. Em 3,3% (n=3) foi observado carcinoma medular; em 2,2% (n=2), carcinoma lobular; em 2,2% (n=2), carcinoma ductal *in situ*; em 1,1% (n=1), doença de Paget e carcinoma intraductal da mama; em 1,1% (n=1), linfoma maligno não Hodgkin; em 1,1% (n=1), adenocarcinoma esquisito; em 1,1% (n=1), carcinoma de células em anel de sinete e em 1,1% (n=1), carcinoma fusocelular.

No que tange à topografia do tumor mamário nessas pacientes (n=92), 41,3% (n=38) apresentaram neoplasia maligna da mama, sem outras especificações (SOE), representando a maioria dos tumores nessas pacientes; 23,9% (n=22) apresentaram neoplasia maligna do quadrante (quad) superior externo da mama; 10,9% (n=10), neoplasia maligna da mama com lesão invasiva; 7,60% (n=7), neoplasia maligna do quadrante inferior interno da mama; 5,40% (n=5), neoplasia maligna do mamilo e aréola; 5,40% (n=5), neoplasia maligna da porção axilar da mama; 2,2% (n=2), neoplasia maligna da porção central da mama; 2,2% (n=2), neoplasia maligna do quadrante superior interno da mama e em 1,1% (n=1), carcinoma papilar invasivo grau I, SOE. Já os dados referentes à lateralidade tumoral da amostra em questão (n=92) mostram que 52,2% (n=48) dos tumores se apresentam à direita, enquanto 45,7% (n=42) estão à esquerda e 2,2% (n=2) são bilaterais.

**Tabela 1.** Características dos tumores neoplásicos nas pacientes jovens com câncer de mama atendidas no Hospital Ophir Loyola durante o ano de 2008 e 2009

Características do tumor	n	%
<b>Tipo histológico</b>		
Carcinoma ductal infiltrante	80	87
Carcinoma medular	3	3,3
Carcinoma lobular	2	2,2
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	2	2,2
Doença de Paget	1	1,1
Linfoma maligno não Hodgkin	1	1,1
Adenocarcinoma esquisroso	1	1,1
Carcinoma de células em anel de sinete	1	1,1
Carcinoma fusocelular	1	1,1
Total	92	100
<b>Topografia</b>		
Neoplasia maligna da mama, sem outras especificações	38	41,3
Neoplasia maligna quadrante inferior interno da mama	7	7,6
Neoplasia maligna do quadrante superior externo mama	22	23,9
Neoplasia maligna da mama com lesão invasiva	10	10,9
Neoplasia maligna da porção central da mama	2	2,2
Neoplasia maligna da porção axilar da mama	5	5,4
Neoplasia maligna do mamilo e aréola	5	5,4
Carcinoma papilar invasivo grau I, sem outras especificações	1	1,1
Neoplasia maligna quadrante superior interno mama	2	2,2
Total	92	100
<b>Lateralidade</b>		
Direita	48	52,2
Esquerda	42	45,7
Bilateral	2	2,2
Total	92	100

A Figura 1 mostra como essas pacientes jovens (n=92) encontravam-se depois de um seguimento entre 4 e 5 anos, após devidos tratamentos e acompanhamento da equipe multidisciplinar do HOL. Notou-se que 64% (n=59) evoluíram com uma doença estável, 21% (n=19) delas evoluíram a óbito nesse período, 4% (n=4) tiveram progressão da doença e 4% (n=4) ao final desse tempo apresentavam-se sem evidência da doença, enquanto que em 7% (n=6) da amostra não se obteve informação a respeito do seguimento devido abandono do tratamento.

A Tabela 2 analisa os pacientes que evoluíram para óbito (21% do total, n=19), e para avaliar a causa básica de óbito nessas pacientes foi analisada a topografia do câncer de mama



**Figura 1.** Seguimento de 4 ou 5 anos de mulheres abaixo de 40 anos diagnosticadas com câncer de mama no Hospital Ophir Loyola de janeiro em 2008 e 2009

**Tabela 2.** Dados relativos às pacientes que evoluíram a óbito

Óbito (21%; n=19)	n	%
<b>Topografia</b>		
Neoplasia maligna da mama, sem outras especificações	9	47,0
Neoplasia maligna da mama com lesão invasiva	7	36,8
Neoplasia maligna do quadrante superior externo da mama	1	5,3
Neoplasia maligna do mamilo e aureola	1	5,3
Neoplasia maligna do quadrante inferior interno da mama	1	5,3
Total	19	100
<b>Data do óbito em relação ao diagnóstico</b>		
Óbito no primeiro ano de doença	6	31,6
Óbito no segundo ano de doença	6	31,6
Óbito no terceiro ano de doença	5	26,3
Óbito no quarto ano ou mais de doença	1	5,3
Sem informação	1	5,3
Total	19	100
<b>Idade de óbito</b>		
20–25 anos	10	53
26–30 anos	6	32
31–35 anos	3	16
36–40 anos	–	–
Total	19	100

mais prevalente, onde se observou que 47% (n=9) apresentava neoplasia maligna da mama sem outras especificações, 36,8% (n=7), neoplasia maligna da mama com lesão invasiva, e os demais óbitos com 5,3% cada (n=1) apresentaram neoplasia maligna do quadrante superior externo da mama, neoplasia maligna do mamilo e aréola e neoplasia maligna do quadrante inferior interno da mama. Ainda entre os óbitos, percebeu-se que a maioria das pacientes tiveram óbito no primeiro e segundo ano de doença, com 31,6% (n=6) cada. Quanto à faixa etária de óbito nessa amostra, a maior prevalência foi de 36 a 40 anos com 53% (n=10); seguido de 31 a 35 anos com 32% (n=6) e 26 a 30 anos com 16% (n=3), já nos pacientes de 20–25 anos não ocorreu nenhum óbito.

A Tabela 3 mostra a quantidade de pacientes que evoluíram com metástase (19,6%; n=18) para algum órgão distante devido ao câncer primário de mama, enquanto que 80,4% (n=74) não apresentaram metástase no curso da doença. Dentre esses pacientes com metástase, foi analisado também o seguimento das mesmas. Observando-se que a maioria evoluiu para o óbito (55,6%; n=10), seguido de evolução para doença estável (33,3%; n=6), e as demais, com 5,6% (n=1) cada, evoluíram com doença em progressão e sem evidência de doença. Em relação aos sítios de metástase acometidos pelo câncer primário de mama, notou-se que 50% (n=9) tiveram metástase para osso, 33,3% (n=6), metástase para fígado, tanto para pulmão quanto para gânglios o valor foi de 22,2% (n=4) cada, 11,1% (n=2), para o sistema nervoso central (SNC), e 5,5% (n=1) tiveram metástase para adrenal, enquanto que uma porcentagem de 5,5% (n=1) não teve.

A Tabela 4 mostra o estadiamento e o tratamento dessas pacientes jovens. O estágio das pacientes pesquisadas (n=92) foi analisado de acordo com a classificação TNM. No estágio IV

encontravam-se 19,6% (n=18); 16,3% (n=15) estavam no estágio IIIB; 15,2% (n=14), no estágio IIA; 13% (n=12), no estágio IIIA, estágio I e IIB encontrava-se com a mesma porcentagem 9,8% (n=9); 7,6% (n=7) encaixam-se no estágio IIIC; 2,3% (n=2) estavam no estágio 0 e em 6,5% (n=6) não se obteve informações quanto ao estágio no prontuário.

Quanto à modalidade terapêutica adotada para pacientes em questão (n=92), sendo que 28,3% (n=26) foram submetidas a cirurgia, radioterapia (RT) e quimioterapia (QT); 16,3% (n=15) a cirurgia, QT, RT e hormonioterapia (HT); 8,7% (n=8) a primeiramente cirurgia e depois QT; 6,5% (n=6) a QT seguida de cirurgia; 5,4% (n=5) foram tratadas somente com QT, 3,3% (n=3) unicamente tratadas com RT; em 2,2% (n=2) o tratamento foi isoladamente cirúrgico e 6,5% (n=6) não foram submetidas a nenhum tratamento.

**Tabela 4.** Estadiamentos e tratamentos das pacientes jovens estudadas

Estadiamento e tratamento	n	%
<b>Estadiamento</b>		
Estádio 0	2	2,3
Estádio I	9	9,8
Estádio IIA	14	15,2
Estádio IIB	9	9,8
Estádio IIIA	12	13,0
Estádio IIIB	15	16,3
Estádio IIIC	7	7,6
Estádio IV	18	19,6
Sem informação	6	6,5
Total	92	100
<b>Modalidade terapêutica</b>		
Radioterapia	3	3,3
Quimioterapia	5	5,4
Cirurgia	2	2,2
Cirurgia + quimioterapia	8	8,7
Cirurgia + radioterapia	4	4,3
Quimioterapia + radioterapia	4	4,3
Cirurgia + hormonioterapia	4	4,3
Hormonioterapia + radioterapia	1	1,1
Hormonioterapia + quimioterapia	1	1,1
Quimioterapia + Cirurgia	6	6,5
Quimioterapia + radioterapia + hormonioterapia	2	2,2
Cirurgia + radioterapia + hormonioterapia	1	1,1
Cirurgia + radioterapia + quimioterapia	26	28,3
Cirurgia + quimioterapia + hormonioterapia	4	4,3
Cirurgia + quimioterapia + radioterapia + hormonioterapia	15	16,3
Nenhum	6	6,5
Total	92	100
<b>Procedimento cirúrgico</b>		
Direita	48	52,2
Esquerda	42	45,7
Bilateral	2	2,2
Total	92	100

**Tabela 3.** Dados relativos às pacientes que evoluíram com metástase

Metástase	n	%
<b>Evolução com metástase</b>		
Sem metástase	74	80,4
Com metástase	18	19,6
<b>Seguimento com metástase</b>		
Óbito	10	55,6
Doença estável	6	33,3
Doença em progressão	1	5,6
Sem evidência de doença	1	5,6
Total	18	100
<b>Sítio de metástase</b>		
Fígado	6	33,3
Pulmão	4	22,2
Osso	9	50,0
Gânglios	4	22,2
Sistema nervoso central	2	11,1
Adrenal	1	5,5
Sem informações	1	5,5

Ainda em relação ao tratamento das pacientes que foram tratadas com cirurgia (n=70), 70% (n=52) realizaram mastectomia radical e as demais, 30% (n=18), realizaram procedimentos cirúrgicos conservadores. E dentre aquelas que foram tratadas com cirurgia conservadora (n=21), é abordado também o tipo de procedimento conservador ao qual foram submetidas, sendo que 76,2% (n=16) realizaram setorectomia; 9,5% (n=3), nodulectomia; 9,5% (n=3), quadrantectomia; e 4,8% (n=1), mamotomia.

## Discussão

Dada a incidência elevada de câncer de mama entre as mulheres no Brasil, faz-se importante o conhecimento de sua evolução e seguimento. Martins et al.<sup>7</sup> afirmaram que o câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres, responsável por cerca de 20% de todos os tipos de câncer no mundo, concordando com o presente estudo, no qual 25,1% dos cânceres das pacientes cadastradas ao HOL são mamários. Segundo o Datasus<sup>8</sup>, a região Norte segue um padrão que difere das demais regiões brasileiras, com o câncer de pele não melanoma sendo o mais incidente, seguido pelo câncer de colo de útero e de mama. As regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste apresentam o câncer de mama como mais frequente. Os dados do Pará confirmam o padrão estabelecido pela região, com câncer de colo de útero com 33,1% e de mama com 25,1% no ano de 2008, excluindo os cânceres de pele não melanoma. Tal padrão pode ser imperante por conta da carência de planejamentos preventivos eficazes para o CA de colo de útero, pautado na ausência de consultas médicas periódicas e acompanhamento por preventivo de câncer de colo de útero (PCCU), o que eleva a incidência desse câncer na região.

O câncer de mama é mais frequente em mulheres na perimenopausa e incomum em mulheres jovens, porém não é um fato raro. No que tange à idade de acometimento do câncer de mama, esse é considerado um dos mais relevantes fatores de risco para o seu desenvolvimento. A taxa de incidência é relativamente baixa em mulheres até 40 anos e se torna mais elevada a partir dos 50 anos. No estudo em questão, as mulheres abaixo de 40 anos representaram 15,9% no ano de 2008 e 12,2% no período de janeiro a outubro de 2009. Já Oliveira et al.<sup>9</sup> constataram no Sul do Brasil apenas 6,3% dos pacientes com idade inferior a 40 anos e Soares et al.<sup>10</sup> averiguaram 11,8% na mesma faixa etária em Montes Claros, Minas Gerais. Entende-se que essa diferença ocorreu por conta do período do estudo, visto que com o passar dos anos tem sido observado um aumento na taxa de incidência associado ao alto potencial de gravidade do câncer de mama em pacientes abaixo de 40 anos.

A presença do tipo histológico carcinoma ductal infiltrante, alcançando indiscutível maioria de 87% (n=80) dos casos, assemelha-se a dados apresentados pelo Ministério da Saúde<sup>11</sup>, onde esse também foi o mais frequente, com um percentual de 68%,

além do estudo de Silva<sup>12</sup>, no qual 78,6% dos tumores de mama eram do tipo ductal infiltrante. Em estudo de Guerra et al.<sup>13</sup>, o tipo histológico predominante foi o ductal invasivo (83,5%), sendo o restante representado por lobular invasivo e outras variantes histológicas, 6,3 e 10,2%, respectivamente. Pode-se afirmar, de uma maneira geral, que se observam taxas maiores de tumores invasores em relação aos tumores *in situ*. Isso pode ser atribuído ao fato de muitos casos serem diagnosticados em fase avançada. Dessa maneira torna-se imprescindível a busca ativa de diagnósticos precoces por meio de exame clínico e de imagem.

A maioria dos tumores apresentados pelas pacientes do presente estudo é representada pela neoplasia maligna da mama, SOE com 41,3%. Achado que reforça dados do Ministério da Saúde<sup>11</sup>, no qual altos percentuais de casos, 87%, com topografia classificada na categoria SOE, foram encontrados em diversas cidades do país, sendo que em Belém esse percentual apresentou-se abaixo dos 40%. Silva<sup>12</sup> também registrou, em 54,4% de sua amostra, localização sem especificação da topografia da mama. Altos percentuais de casos com topografia classificada na categoria SOE podem indicar baixa qualidade da informação diagnosticada, havendo necessidade de maior interesse na descrição dos casos.

Topograficamente, 23,9% das neoplasias malignas acometeram o quadrante superior externo da mama, o que corrobora com dados do Ministério da Saúde<sup>11</sup>, o qual demonstrou que essa localização ocorre em 24,7% em Belém, e com Silva<sup>12</sup>, que apresentou, em 24,3% dos registros, o quadrante superior externo como localização do tumor primário em seu trabalho.

O acometimento tumoral preferencial, no presente estudo, deu-se na mama direita, em 52,2%, deixando em segundo lugar, 45,7%, a mama esquerda, o que diverge do encontrado em estudos como o de Silva<sup>12</sup>, no qual a esquerda foi acometida em sua maioria, 49,6% dos casos, enquanto que a direita foi acometida em 46,9%. Entretanto, em trabalho publicado por Mourão et al.<sup>14</sup>, que apresentava uma amostra de 1.934 pacientes, a lateralidade do câncer de mama foi semelhante para ambas as mamas, sendo 44,1% para a mama direita e 44,8% para a esquerda. Observando esses dados, pode-se suspeitar da não existência um lado preferencial para acometimento mamário, o que poderia ser mais bem investigado realizando o aumento do número da amostra.

Foram obtidas informações sobre o seguimento de 93% das pacientes, o que diverge de Silva<sup>12</sup>, que obteve essa informação de apenas 46,2% da sua amostra em virtude da perda de contato com as pacientes.

Ao final do estudo de Guerra et al.<sup>13</sup>, 25,6% das pacientes morreram, sendo 74,3% por câncer de mama e o restante devido a fatores não relacionados à doença. Em estudo de Basílio<sup>15</sup>, observou-se que a taxa de sobrevida geral após 5 anos foi de 79,1%. Esses dados corroboram com os do presente estudo, o qual também apresentou maiores índices de sobrevida com doença estável em comparação a óbitos, onde 64% evoluíram

com uma doença estável e 21% delas evoluíram a óbito nesse período. Além dessas, 4% tiveram progressão da doença e 4% apresentaram-se sem evidência da doença, enquanto que em 7% da amostra não se obteve informação a respeito do seguimento devido ao abandono do tratamento, convergindo com trabalho de Moraes et al.<sup>16</sup>, no qual, ao final do estudo, 64,7% das pacientes estavam vivas e livres de doença, 15,1% estavam vivas e com recidiva da doença, 15,1% morreram devido ao câncer de mama e 5,1% morreram por outra causa.

Analisando a relação topográfica de maior prevalência do tumor e desfecho de óbito, de maneira a tentar buscar uma causa base de óbito, percebe-se que a maioria das pacientes, 47%, apresentava neoplasia maligna da mama sem outras especificações. Isso pode se dar pelo fato dessa categoria topográfica ter sido a de maior prevalência neste estudo.

Avaliando a data de óbito em relação à data de diagnóstico, percebeu-se que a maioria das pacientes teve óbito no primeiro e segundo ano de doença, com 31,6% cada, o que poderia ser justificado pelo fato do diagnóstico ser realizado tardiamente, onde já existiria uma doença avançada e com poucas chances de cura e, conseqüentemente, de sobrevida. O óbito de 26,3% no quarto ano ou mais de doença pode ser devido à reincidência da doença nesse período.

Segundo dados divulgados por Moraes et al.<sup>16</sup>, a média da idade das pacientes que faleceram era 51,8 anos (amplitude 27 a 89 anos), enquanto que no presente estudo, a faixa etária de maior prevalência na amostra das pacientes em que ocorreu óbito, 53%, era 36 a 40 anos. Essa divergência de resultados pode ser atribuída à diferença na metodologia dos estudos, haja vista que na amostra do presente estudo foram consideradas apenas mulheres na faixa etária até os 40 anos. Outra diferença que impede comparação se dá ao fato da organização dos dados nesta pesquisa ser realizada por meio de faixas etárias, não sendo retiradas médias das idades acometidas. Entretanto, é possível notar que a idade de maior incidência de óbitos se encontra entre a 4ª e 5ª décadas de vida. Isso pode ser atribuído ao fato dessa faixa etária ainda ser a mais acometida pela doença, havendo necessidade da realização de estimativas de sobrevida em grupos controle de pacientes mais jovens e de maior idade para uma análise de maior significância.

Dutra et al.<sup>3</sup> colocam em seu estudo que pacientes mais jovens tiveram uma porcentagem maior de evolução para metástase (55,3%), quando comparadas ao grupo de pacientes mais idosas (39,2%), sendo no total 106 jovens analisadas e 130 idosas. De maneira controversa, no estudo em questão só foram analisadas pacientes abaixo de 40 anos, o qual mostrou, em menos da metade da amostra, 19,6%, evolução para metástase, porém com um número expressivo de óbitos, não podendo ignorar a presença de metástase como um fator preocupante nessas pacientes jovens.

Segundo Schneider e d'Orsi<sup>17</sup>, a presença de metástase se mostrou como um importante fator prognóstico em pacientes com câncer de mama. Neste trabalho, dentre as 19,6% das pacientes

que apresentaram metástase, a maioria, 55,6%, evoluíram para óbito, confirmando o mau prognóstico dessa condição, sugerindo que o câncer de mama em mulheres pré-menopausadas se mostra mais agressivo. Apoiando esses dados, Brito et al.<sup>18</sup> concluem que tratamentos são mais bem sucedidos se iniciados antes da ocorrência de metástase.

Ainda sobre o estudo de Dutra et al.<sup>3</sup>, o sítio de metástase mais frequente em pacientes jovens foi o osso. Dado que corrobora o presente estudo, no qual 50% das metástases das pacientes com menos de 40 anos foram metástases ósseas.

A presença de vários marcadores celulares é encontrada na literatura como importante preditivo da ocorrência de metástases e, por isso, são utilizados em algum serviço para determinação de grupos de risco. Abreu e Koifman<sup>19</sup> mostraram que a expressão aumentada de *cerbB-2* torna a paciente mais propensa ao desenvolvimento de metástase, relacionada a um curto período de vida após detecção. No presente estudo não foi possível analisar essas características moleculares e celulares pela falta de aplicabilidade dessas técnicas no hospital em questão. Não foi possível obter informações em relação à imunohistoquímica.

De acordo com Thuler e Mendonça<sup>20</sup>, o câncer de mama é considerado de bom prognóstico se diagnosticado e tratado precocemente. O diagnóstico, quando em fase avançada da doença, é responsável pela manutenção de elevadas taxas de mortalidade. Através do estadiamento clínico avalia-se a extensão da doença, classificando-a como precoce ou avançada, oferecendo-se, assim, uma base para o planejamento terapêutico mais adequado.

Segundo Truffelli et al.<sup>21</sup>, informações de registros hospitalares do Instituto Nacional do Câncer (INCA) de 2000/2001 indicam que 50% dos tumores de mama no Brasil são diagnosticados nos estágios III e IV, corroborando o levantamento do presente estudo, no qual a doença de 56,5% das mulheres foi classificada nos referidos estágios. De acordo com Gembrim e Quadros<sup>22</sup>, o alto percentual de mulheres diagnosticadas já em fase avançada da doença pode estar ligado à falta de acesso por parte da população aos centros especializados, que por sua vez nem sempre estão capacitados para diagnóstico e tratamento rápidos.

Em relação aos estágios I e II, nos quais as mulheres apresentam melhores taxas de sobrevida após tratamento, o presente estudo encontrou que 9,8% das pacientes enquadraram-se no estágio I, 15,2% no IIa e 9,0% no IIb, números inferiores aos encontrados em estudo realizado por Moraes et al.<sup>16</sup> no Hospital da Universidade Federal de Santa Maria, no Rio Grande do Sul, que encontrou 19,8% das pacientes no estágio I, 34,6% no estágio IIa e 23% no estágio IIb. Tal diferença pode estar relacionada a diferenças regionais no acesso a centros especializados, evidenciando a necessidade de investimentos na área oncológica na região Norte do país.

No estudo em questão, de maneira geral, o tratamento mais escolhido para as pacientes foi a combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia; seguido de cirurgia, quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia. Esses dados corroboram os

encontrados por Brito et al.<sup>18</sup>, que afirmam que os melhores prognósticos foram encontrados quando se fez a utilização de cirurgia combinada a outro tratamento como radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. A utilização isolada de quimioterapia foi a terapia de resultado menos satisfatório, o que também está de acordo com os achados do presente estudo, pois apenas 5,4% realizaram esse tipo de tratamento. O mesmo se aplica a outras terapias isoladas, como radioterapia (3,3%) e cirurgia (2,2%).

Das pacientes estudadas, 75,9% foram submetidas à cirurgia, sendo majoritariamente a mastectomia total (70%) e 73,7% realizaram outras terapias. Em estudo de Truffelli et al.<sup>21</sup>, do total de pacientes que passaram por tratamento cirúrgico (n=56), 53,6% realizaram mastectomia total, bem como no presente estudo, e apenas 29,9% realizaram tratamento neoadjuvante. Moraes et al.<sup>16</sup> afirmaram em sua pesquisa que do total de pacientes analisadas, 60% tiveram intervenção cirúrgica, variável semelhante no presente estudo, e 56% foram tratadas com terapia adjuvantes.

Apenas 30% das pacientes foram submetidas ao tratamento cirúrgico conservador, dentre essas, 76,2% a setorectomia e 9,5% a quadrantectomia, proporção invertida ao encontrada em estudo de Moraes et al.<sup>16</sup>, no qual 42,9% realizaram quadrantectomia e 3,6% setorectomia. De acordo com estudo de Abreu e Koifman<sup>19</sup>, a mastectomia radical vem tendo uma redução em sua realização nas últimas três décadas, dando-se favor às cirurgias conservadoras. O que seria um fator determinante para essa escolha é o tamanho do tumor. Moraes et al.<sup>16</sup>, afirmaram a importância da abordagem conservadora, já que essa proporciona uma melhor adequação psíquica e física das pacientes ao tratamento.

A mamotomia é um procedimento no qual se realiza biópsia percutânea com agulha grossa guiada por ultrassonografia ou mamografia. O seu advento permitiu aumento da especificidade para o diagnóstico de lesões benignas e malignas impalpáveis para em torno de 100%, sendo também método terapêutico, geralmente em lesões benignas, já que permite a retirada de todo tecido anormal, segundo Crippa et al.<sup>6</sup>. No trabalho, este procedimento foi incluído na sessão de cirurgias conservadoras para o tratamento de câncer, já que o procedimento foi realizado após a quimioterapia, sendo feito como tratamento complementar e utilizado em apenas uma paciente estudada.

## Conclusão

Enfim, a grande quantidade de pacientes diagnosticadas já com metástase e evoluindo para óbito reforça a imperiosidade de mais recursos para a detecção de sinais e sintomas mais precocemente. Porém, deve-se levar em consideração que o programa do Ministério da Saúde de rastreamento de câncer atinge apenas mulheres acima de 40 anos, o que justifica o diagnóstico mais tardio. Apesar de dados comprovando que essa faixa etária é a mais atingida, não se pode ignorar a presença desse câncer em

pacientes com idade inferior. Portanto, é necessário o esclarecimento para a população de sinais e sintomas suspeitos de câncer, para a procura de atendimento médico, mesmo antes da idade estabelecida de 40 anos.

## Agradecimentos

Agradecemos aos funcionários da Divisão de Arquivo Médico e Estatístico (DAME) do Hospital Ophir Loyola pelo caloroso tratamento e ajuda na busca pelos prontuários, além do Hospital em questão, que nos recebeu de forma bastante agradável, facilitando a execução da pesquisa de forma satisfatória.

## Referências

- Rossi L, Santos MA. Repercussões psicológicas do adoecimento e tratamento em mulheres acometidas pelo câncer de mama. *Psicol Ciênc Prof.* 2003;23(4):32-41.
- Bim CR, Pelloso SM, Carvalho MDB, Previdelli ITS. Diagnóstico precoce do câncer de mama e colo uterino em mulheres do município de Guarapuava, PR, Brasil. *Rev Esc Enferm USP.* 2010;44(4):940-6.
- Dutra MC, Rezende MA, Andrade VP, Soares FA, Ribeiro MV, Paula ÉC, Gobbi H. Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(2):54-60.
- Matos JC, Carvalho MDB, Pelloso SM, Uchimura TT, Mathias TAF. Mortalidade por câncer de mama em mulheres do município de Maringá, Paraná, Brasil. *Rev Gaúch Enferm.* 2009;30(3):445-52.
- Matos JC, Pelloso SM, Carvalho MDB. Prevalência de fatores de risco para o câncer de mama no município de Maringá, Paraná, Brasil. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2010;18(3):352-9.
- Crippa CG, Hallal ALC, Dellagiustina AR, Traebert EE, Gondin G, Pereira C. Perfil clínico e epidemiológico do câncer de mama em mulheres jovens. *ACM Arq Catarin Med.* 2003;32(3):50-8.
- Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NMA, Oliveira JC, SILVA CMB. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(5):219-23.
- Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2010, IDB-2010 [cited 2012 Mar 2]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2010/matriz.htm>
- Oliveira MMC, Torresan C, Oliveira SFV, Torrezan GT, Abuazar CS, Lima RS, Urban CA, Cavalli LR, Ribeiro EMSF, Cavalli IJ. Epidemiologia do câncer de mama em pacientes do Sul do Brasil. *BEPA Bol Epidemiol Paul.* 2009;6(63):4-14.
- Soares PBM, Quirino Filho S, Souza WP, Gonçalves RCR, Martelli DRB, Silveira MF, Martelli Júnior H. Características das mulheres com câncer de mama assistidas em serviços de referência do Norte de Minas Gerais. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(3):595-604.
- INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Divisão de Informação e Análise de Situação. Informativo Vigilância do Câncer. Rio de Janeiro: MS; 2012. p.1-12.

12. Silva PF. Perfil de mulheres com câncer de mama atendidas em Vitória – ES: influência das variáveis sociodemográficas com o estadiamento clínico do tumor antes do tratamento [dissertação]. Espírito Santo: Universidade Federal do Espírito Santo; 2009.
13. Guerra MR, Mendonça GAS, Bustamante-Teixeira MT, Cintra JRD, Carvalho LM, Magalhães LMPV. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(11):2455-66.
14. Mourão CML, Silva JGB, Fernandes AFC, Rodrigues DP. Perfil de pacientes portadores de câncer de mama em um Hospital de Referência no Ceará. *Rev Rene*. 2008;9(2):47-53.
15. Basilio RLS. Sobrevida de mulheres portadoras de câncer de mama e fatores associados [dissertação]. Campinha Grande: Universidade Estadual da Paraíba; 2011.
16. Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(10):2219-28.
17. Schneider IJC, d’Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(6):1285-96.
18. Brito C, Portela MC, Vasconcellos MTL. Sobrevida de mulheres tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(3):481-9.
19. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(1):113-310.
20. Thuler LCS, Mendonça GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(11):656-60.
21. Truffelli DC, Miranda VC, Santos MBB, Fraile NMP, Pecoroni PG, Gonzaga SFR, Kaliks RRRR, Giglio A. Análise do atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama em um hospital público. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):72-6.
22. Gembrim LH, Quadros LGA. Rastreamento do câncer de mama no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(6):319-23.

# Polimorfismo nulo do gene *GSTM1* na suscetibilidade do câncer de mama: evidências baseadas em meta-análise

*Null polymorphism of *GSTM1* gene in susceptibility of breast cancer: evidence based on meta-analysis*

Daiane de Oliveira Cunha<sup>1</sup>, Paula Lailla Freitas Ribeiro<sup>1</sup>, Xisto Sena Passos<sup>2</sup>, Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova-Costa<sup>3</sup>, Hellen da Silva Cintra de Paula<sup>2</sup>, Jacqueline Andréia Bernardes Leão Cordeiro<sup>4</sup>, Vera Aparecida Saddi<sup>5</sup>, Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva<sup>2,5</sup>

## Descritores

Neoplasias da mama  
Polimorfismo genético  
Suscetibilidade a doenças

## RESUMO

**Introdução:** O câncer de mama é a segunda neoplasia mais frequente no mundo e a primeira mais comum no sexo feminino. Dados epidemiológicos apontam o efeito de agentes carcinogênicos e fatores ambientais para maior susceptibilidade em desenvolver o câncer de mama. No contexto das avaliações moleculares, o polimorfismo nulo do gene *GSTM1* é comumente estudado na tentativa de associá-lo ao desenvolvimento desta neoplasia. **Objetivo:** Avaliar se os indivíduos que apresentam o polimorfismo nulo para o gene *GSTM1* possuem susceptibilidade ao câncer de mama. **Métodos:** Realizou-se meta-análise com 10 estudos do tipo caso-controle, que apresentavam pacientes com confirmação histológica de câncer de mama e que faziam uso da PCR e/ou sequenciamento de DNA para determinar o polimorfismo nulo do gene *GSTM1*. A análise foi realizada após a coleta dos dados necessários (autor, ano de publicação, país e resultados). Os cálculos estatísticos e a representação dos dados foram obtidos com o auxílio do software BioEstat<sup>®</sup> 5.0. **Resultados:** O total de indivíduos, após o agrupamento dos dados dos estudos, foi de 7.607 (3.759 casos e 3.848 controles). As frequências para o polimorfismo nulo do gene *GSTM1* em pacientes com câncer de mama foram, respectivamente, 51,0% no grupo casos e 50,3% no grupo controle. A análise dos dados obtidos revelou OR: 0,967 e IC95% 0,883–1,060. **Conclusão:** Conforme os dados obtidos na meta-análise, não foi encontrada associação significativa entre o polimorfismo nulo do gene *GSTM1* e o desenvolvimento do câncer de mama. Assim, os resultados do presente estudo mostram que o polimorfismo em questão não alterou susceptibilidade ao câncer de mama, portanto, devem-se levar em consideração outros fatores com maior significância, como: tabagismo, outros marcadores genéticos, tais como *BRCA1* e *BRCA2*, paridade, entre outros.

## Keywords

Breast neoplasms  
Polymorphism, genetic  
Disease susceptibility

## ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer is the second most common cancer worldwide and the first more common in females. Epidemiological data show the effect of carcinogens and environmental factors in the increased susceptibility of developing breast cancer. In the context of molecular assessments, the null

Trabalho realizado na Universidade Paulista (UNIP) – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>1</sup>Curso de Graduação em Biomedicina da UNIP – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>2</sup>UNIP – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>4</sup>Faculdade de Enfermagem da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>5</sup>Departamento de Medicina e Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais e Saúde (MCAS) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC/GO) – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva – Rua 227A, 72 apto 301 – Setor Universitário – CEP 74610-155 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: marciocmed@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 17/05/2015. Aceito em: 19/05/2015.

*polymorphism of GSTM1 gene is commonly studied in an attempt to associate with the development of this neoplasm. Objective: To evaluate whether individuals with the GSTM1-null polymorphism possess susceptibility to breast cancer. Methods: It was conducted a meta-analysis of 10 case-control studies, which had patients with histological confirmed breast cancer and used PCR and/or DNA sequencing to determine the null polymorphism of GSTM1 gene. The analysis was performed after gathering the necessary data (author, publication year, country and results). Statistical calculations and the representation of the data were obtained with the help of BioEstat® 5.0 software. Results: The total number of individuals, after grouping the data was 7,607 (3,759 cases and 3,848 controls). The frequencies for the null polymorphism of GSTM1 gene were, respectively, 51.0% in the case group and 50.3% in the control group. The analysis of the obtained data revealed OR: 0.967 and 95%CI 0.883–1.060. Conclusion: According to the data obtained by meta-analysis it was not found significant association between GSTM1-null polymorphism and the development of breast cancer. Thus, the results of this study revealed that the polymorphism in question did not change the susceptibility to breast cancer, so it should be considered other factors with greater significance, such as smoking, other genetic markers like BRCA1 and BRCA2, parity, among others.*

## Introdução

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais frequente no mundo e a primeira mais comum no sexo feminino<sup>1,2</sup>. No Brasil, como no restante do mundo, o câncer de mama é visto como um grande problema de saúde pública, pois apresenta índices elevados de morbimortalidade<sup>3</sup>. Estudos epidemiológicos apontam para o efeito sinérgico de agentes carcinogênicos e fatores ambientais no acréscimo de risco a suscetibilidade ao câncer de mama<sup>4</sup>.

A glutationa S-transferase (GST) é uma enzima intracelular, cuja ação impede o efeito danoso de toxinas endógenas e exógenas (xenobióticos) sobre as células e as moléculas de DNA. Por estarem diretamente relacionadas com o metabolismo de agentes carcinogênicos e poluentes ambientais, a ausência de isoenzimas específicas de GST estão comumente relacionadas ao aumento da suscetibilidade a diversos tipos de câncer<sup>5,6</sup>. O gene *GSTM1*, localizado no cromossomo 1p13.1, é alvo de polimorfismo de deleção de exposição. A ocorrência de deleção nesse gene é designada por *GSTM1-0* ou *GSTM1*-nulo, ou seja, o polimorfismo confere uma completa ausência na atividade enzimática<sup>7,8</sup>.

O objetivo deste trabalho foi de avaliar estudos do tipo caso-controle que realizaram a análise do polimorfismo *GSTM1* em relação ao desenvolvimento do câncer de mama e, por meio de meta-análise, determinar se indivíduos que apresentam tal polimorfismo possuem uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de neoplasia mamária.

## Metodologia

Tratou-se de uma meta-análise, a qual é descrita como um procedimento cuja função é examinar, de modo simultâneo, os resultados de diversas investigações sobre um mesmo assunto. O método se justifica pois muitos estudos sobre um determinado tema, apesar de apresentarem concordâncias, podem também apresentar resultados

discordantes entre si, fato que aumenta a necessidade de análises conjuntas para que se possam gerar conclusões com maior segurança<sup>9</sup>.

Este trabalho avaliou estudos do tipo caso-controle, que utilizaram amostras de pacientes com confirmação histológica de câncer de mama e que faziam uso da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) e/ou sequenciamento de DNA para determinar o polimorfismo nulo do gene *GSTM1* no contexto do câncer de mama.

Os artigos utilizados foram identificados no banco de dados da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed do *National Center for Biotechnology Information, USA* (NCBI), entre os anos de 1995 a 2013. Tal abordagem teve o intuito de analisar um conjunto de estudos, realizando cálculos capazes de combinar os diversos resultados, descrevendo os pontos em comum e as fontes de discordância entre os estudos por meio de técnicas estatísticas, visando por fim responder à questão proposta.

A análise foi realizada após a coleta de dados como: autor, ano de publicação, local onde o estudo foi realizado e os resultados obtidos por cada autor. Os cálculos estatísticos e a representação dos dados por meio de gráficos e tabelas foram realizados com o auxílio do software BioEstat® 5.0.

## Resultados

Para a realização da presente meta-análise, foram utilizados 10 artigos científicos, de onde foram coletados dados acerca do polimorfismo nulo do gene *GSTM1* em pacientes com câncer de mama e em pacientes controles (saudáveis). O total combinado de indivíduos genotipados pelos estudos selecionados foi de 7.607, sendo 3.759 casos e 3.848 controles (Tabela 1).

A frequência de todos os indivíduos estudados que não apresentavam o polimorfismo *GSTM1* e que apresentavam polimorfismo, portanto *GSTM1* nulo foram, respectivamente, 49,0 e 51,0% no grupo casos; e 49,7 e 50,3% no grupo controle ( $p=0,4896$ ).

Os dados obtidos por meio da meta-análise mostraram que não houve correlação entre o polimorfismo nulo de *GSTM1* e o risco de desenvolver o câncer de mama (OR: 0,967; IC95% 0,883–1,060). Os estudos que apresentaram maior e menor peso na meta-análise foram, respectivamente, Egan et al.<sup>7</sup> (Peso=143,8) e Possuelo et al.<sup>6</sup> (Peso=5,8). O valor do peso de cada estudo na meta-análise foi avaliado levando em consideração o número de indivíduos incluídos em cada estudo, Egan et al.<sup>7</sup> contou com 497 indivíduos, enquanto Possuelo et al.<sup>6</sup> avaliou um total de 20 indivíduos. Todos os dados por estudo e combinados podem ser visualizados na Figura 1.

### Discussão

Este estudo demonstra que vários trabalhos publicados na literatura avaliaram a relação entre o polimorfismo nulo do gene *GSTM1* e o desenvolvimento do câncer de mama. Porém, na grande maioria, esta correlação não apresenta resultados estatisticamente significativos<sup>7,10</sup>.

A Tabela 1 apresenta a frequência do polimorfismo *GSTM1* nulo para todos os estudos avaliados. Na análise combinada destes estudos, verificou-se que o número de indivíduos que apresentaram o polimorfismo nulo de *GSTM1* foi semelhante tanto para o grupo de casos quanto para o de controles (Casos: 51,0%; Controle: 50,3%). Resultados semelhantes foram observados por García-Closas et al.<sup>11</sup>, que encontraram respectivamente para casos e controles as frequências de 49,9 e 48,9%.

Os valores obtidos para Odds Ratio (OR), ou seja, a razão entre a probabilidade de um evento ocorrer ou não, foi de 0,967. Este resultado indica que a probabilidade dos indivíduos não apresentarem o polimorfismo nulo do gene *GSTM1* é maior em indivíduos que não apresentam câncer de mama do que em pacientes com esta neoplasia. Contudo, Possuelo et al.<sup>6</sup> relataram que, em seus estudos, mulheres com uma máxima proporção de gene *GSTM1* nulo tiveram câncer de mama (OR: 0,400) (Figura 1).

Vários fatores estão associados com a maior susceptibilidade de desenvolver o câncer de mama<sup>12</sup>. Por exemplo, mulheres que apresentam a primeira menarca antes dos 12 anos, primeira gestação depois dos 26 anos e aquelas que possuem um parente de 1º grau com algum tipo de neoplasia. Na tentativa de associar a neoplasia ao aleitamento materno, foi demonstrado que mulheres que amamentaram por um maior período de tempo apresentavam uma menor chance de desenvolver o câncer<sup>12</sup>.

O consumo de tabaco pelas mulheres tem crescido imensamente nos últimos anos e, conseqüentemente, motivado uma grande atenção das instituições de saúde, com o intuito de alertar sobre o impacto negativo que o uso do mesmo pode acarretar na saúde da mulher<sup>18</sup>. Ainda assim, o uso de cigarros por mulheres durante 20 anos ou mais vem sendo o principal fator associado ao desenvolvimento do câncer de mama<sup>12</sup>.

Outro ponto que pode ser relevante em relação ao desenvolvimento de cânceres em mulheres é a tentativa de associar o gene *GSTM1*-nulo com mulheres em período de pré e pós-menopausa. Esta associação foi observada por Mitrunen et al.<sup>17</sup> que

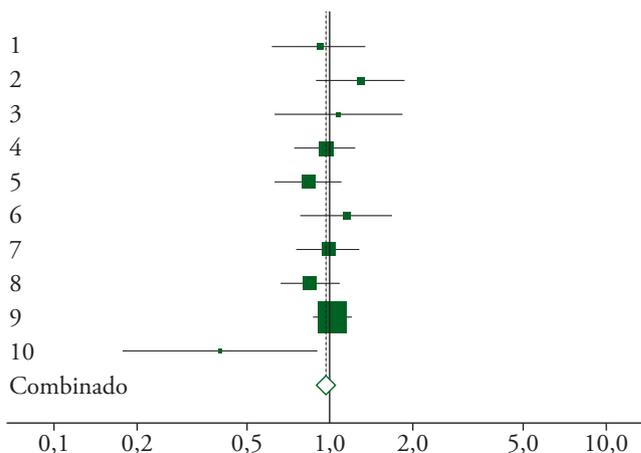


Figura 1. Meta-análise do polimorfismo nulo do gene *GSTM1* e a susceptibilidade ao câncer de mama.

Tabela 1. Estudos incluídos na avaliação do papel do polimorfismo nulo do gene *GSTM1* e a susceptibilidade ao câncer de mama

Autor	Ano	Local	Caso				Total	Controle				OR	IC95%		
			GSTM1(+)		GSTM1(-)			GSTM1(+)		GSTM1(-)					
			n	f(%)	n	f(%)		n	f(%)	n	f(%)				
1	Ambrosone <sup>13</sup>	1995	EUA	84	47,5	93	52,5	177	115	49,6	117	50,4	232	0,919	0,621–1,359
2	Bailey <sup>4</sup>	1998	EUA	112	50,2	111	49,8	223	97	43,9	124	56,1	221	1,290	0,888–1,874
3	Ambrosone <sup>15</sup>	1999	EUA	53	50,5	52	49,5	105	52	48,6	55	51,4	107	1,078	0,629–1,847
4	García-Closas <sup>11</sup>	1999	EUA	233	50,1	232	49,9	465	237	51,1	227	48,9	464	0,962	0,744–1,244
5	Charrier <sup>16</sup>	1999	França	160	44,3	201	55,7	361	213	48,7	224	51,3	437	0,837	0,633–1,107
6	Millikan <sup>12</sup>	2000	EUA	197	74,9	66	25,1	263	187	72,2	72	27,8	259	1,149	0,779–1,696
7	Gudmundsdottir <sup>10</sup>	2001	Islândia	227	45,4	273	54,6	500	181	45,8	214	54,2	395	0,983	0,754–1,281
8	Mitrunen <sup>17</sup>	2001	Itália	260	54,1	221	45,9	481	278	58,2	200	41,8	478	0,846	0,656–1,093
9	Egan <sup>7</sup>	2004	China	497	43,8	638	56,2	1135	523	43,4	683	56,6	1206	1,017	0,864–1,198
10	Possuelo <sup>6</sup>	2013	Brasil	20	40,8	29	59,2	49	31	63,3	18	36,7	49	0,400	0,178–0,903
Combinado				1843	49,0	1916	51,0	3759	1914	49,7	1934	50,3	3848	0,967	0,883–1,060

f(%): frequência em porcentagem; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

identificaram uma frequência maior do gene nulo em mulheres no período pré-menopausa quando comparadas com mulheres em pós-menopausa.

A partir de todos os dados coletados e analisados, o gene *GSTM1*-nulo não se mostrou um bom marcador genético para o câncer de mama. Portanto, os dados deste estudo demonstram que este marcador não deverá ser utilizado para avaliar a suscetibilidade ao câncer de mama. Atualmente, polimorfismos nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são os principais marcadores estudados em câncer de mama, sendo encontrados com maior frequência em mulheres com a doença<sup>19</sup>.

Apesar do polimorfismo nulo de *GSTM1* não ter sido associado ao desenvolvimento da neoplasia de mama neste trabalho, a associação deste polimorfismo ao prognóstico da doença ainda não foi extensamente avaliada e se mostra conflitante entre os estudos. No entanto, alguns estudos já demonstram associações significativas entre outros polimorfismos em genes que codificam as glutatona S-transferase e o prognóstico de neoplasias mamárias<sup>20,21</sup>.

Os resultados do presente estudo mostram que não houve aumento da suscetibilidade ao câncer de mama nas mulheres que apresentam o gene *GSTM1*-nulo e que outros fatores podem apresentar maior importância quando associados ao desenvolvimento desta neoplasia. Entretanto, a identificação de um maior número de polimorfismos que possam estar associados ao câncer de mama se torna cada vez mais necessária para que o médico faça um diagnóstico precoce, o que poderia amenizar as consequências futuras desta doença. Assim, novos estudos devem ser realizados, utilizando um número maior de indivíduos, de forma a se buscar resultados que ampliem os conhecimentos genéticos que envolvem a gênese do câncer de mama, bem como fatores que auxiliem no diagnóstico, no prognóstico e nas estratégias terapêuticas desta patologia.

## Referências

- Oliveira AL, Rodrigues FFO, Santos RE, Rozenowicz RL, Barbosa de Melo M. GSTT1, GSTM1, and GSTP1 polymorphisms as a prognostic factor in women with breast cancer. *Genet Mol Res*. 2014;13(2):2521-30.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa/2014 Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2014. [cited 2014 Nov 17]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>
- Aguiar ES de, Giacomazzi J, Schmidt AV, Bock H, Saraiva-Pereira ML, Schuler-Faccini L, et al. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms, breast cancer risk factors and mammographic density in women submitted to breast cancer screening. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(2):246-55.
- Inumaru LE, Silveira ÉA da, Naves MMV. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(7):1259-70.
- Duggan C, Ballard-Barbash R, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, McTiernan A. Associations between null mutations in GSTT1 and GSTM1, the GSTP1 Ile(105)Val polymorphism, and mortality in breast cancer survivors. *Springerplus*. 2013;2:450.
- Possuelo LG, Peraça CF, Eisenhardt MF, Dotto ML, Cappelletti L, Foletto E, et al. Polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 genes in breast cancer susceptibility: a case-control study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013;35(12):569-74.
- Egan KM, Cai Q, Shu X, Jin F, Zhu TL, Dai Q, Gao YT, et al. Genetic Polymorphisms in GSTM1, GSTP1, and GSTT1 and the Risk for Breast Cancer: Results from the Shanghai Breast Cancer Study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:197-204.
- Leme CVD, Raposo LS, Ruiz MT, Biselli JM, Galbiatti ALS, Maniglia JV, et al. Análise dos genes GSTM1 e GSTT1 em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(3):299-303.
- Santos EJP, Cunha M. Interpretação Crítica dos resultados estatísticos de uma meta-análise: estratégias metodológicas. *Millennium*. 2013;44:85-98.
- Gudmundsdottir K, Tryggvadottir L, Eyfjord JE. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Genotypes in Relation to Breast Cancer Risk and Frequency of Mutations in the p53 Gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:1169-73.
- García-Closas M, Kelsey KT, Hankinson SE, Spiegelman D, Springer K, Willett WC, et al. Glutathione S-transferase mu and theta polymorphisms and breast cancer susceptibility. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Nov 17;91(22):1960-4.
- Millikan R, Pittman G, Tse C, Savitz DA, Newman B, Bell D. Glutathione S-Transferases M1, T1, and P1 and Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(6):567-73.
- Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Vena JE, Brasure JR, et al. Cytochrome P4501A1 and glutathione S-transferase (M1) genetic polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Res*. 1995;55(16):3483-5.
- Bailey LR, Roodi N, Verrier CS, Yee CJ, Dupont WD, Parl FF. Breast cancer and CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms: evidence of a lack of association in Caucasians and African Americans. *Cancer Res*. 1998;58:65-70.
- Ambrosone CB, Coles BF, Freudenheim JL, Shields PG. Glutathione S-transferase (GSTM1) genetic polymorphisms do not affect human breast cancer risk, regardless of dietary antioxidants. *J. Nutr*. 1999;129:565S-568S.
- Charrier J, Maugard CM, Le Mevel B, Bignon YJ. Allelotype influence at glutathione S-transferase M1 locus on breast cancer susceptibility. *Br J Cancer*. 1999;79:346-53
- Mitrunen K, Jourenkova N, Kataja V, Eskelinen M, Kosma VM, Benhamou S, et al. Polymorphisms and Susceptibility to Breast Cancer Glutathione S-Transferase M1, M3, P1, and T1 Genetic Polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10:229-36.
- Maria E, Lombardi S, Prado GF, Santos UDP, Leon F, Fernandes A. O tabagismo e a mulher: Riscos, impactos e desafios. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):118-28.
- Seong M-W, Cho SI, Kim KH, Chung IY, Kang E, Lee JW, et al. A multi-institutional study of the prevalence of BRCA1 and BRCA2 large genomic rearrangements in familial breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2014;14(1):645.
- Liu J, Luo J, Wang Y, Li L, Yang S. Predictive potential role of glutathione S-transferases polymorphisms on prognosis of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(12):8935-40.
- Bai YL, Zhou B, Jing XY, Zhang B, Huo XQ, Ma C, He JM. Predictive role of GSTs on the prognosis of breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(10):5019-22.

# Uma nova plataforma terapêutica para o câncer de mama: a evolução do tratamento sistêmico neoadjuvante

*A new therapeutic platform for treating breast cancer: the evolution of systemic neoadjuvant treatment*

Mario Casales Schorr<sup>1</sup>, Jose Luiz Pedrini<sup>2</sup>, Andrei Gustavo Reginatto<sup>3</sup>

## Descritores

Tratamento neoadjuvante  
Endocrinoterapia  
Quimioterapia  
Câncer de mama

## Keywords

Neoadjuvant therapy  
Endocrinotherapy  
Chemotherapy  
Breast neoplasms

## RESUMO

O tratamento neoadjuvante do câncer de mama consiste no uso de diferentes modalidades terapêuticas prévias à remoção cirúrgica da doença. Tem sido aceito como uma opção para pacientes com doença não metastática, porque pode converter tumores inoperáveis em operáveis e aumentar os índices de cirurgias conservadoras, com os mesmos resultados oncológicos em longo prazo do tratamento adjuvante. A estratégia neoadjuvante está sendo cada vez mais aceita como uma plataforma de pesquisa, em que os efeitos biológicos dos agentes antitumorais podem ser avaliados, os biomarcadores preditivos e os prognósticos podem ser identificados e o desenvolvimento de terapias-alvo pode ser acelerado. Desfechos alternativos que podem predizer resultado clínico em longo prazo e estão disponíveis precocemente, como a resposta patológica completa, oferecem oportunidades únicas para a imediata avaliação dos agentes antitumorais. Além disso, esforços para determinar o perfil molecular da doença residual pós-tratamento neoadjuvante podem levar a uma terapia personalizada do câncer de mama em pacientes com doença de alto risco em estágio inicial.

## ABSTRACT

*Neoadjuvant therapy of breast cancer is related to the use of different treatment modalities prior to surgical removal of the disease. It has been accepted as an option for patients with nonmetastatic disease, because it renders inoperable tumors operable and increases the rates of breast-conserving surgery, while achieving the same long-term clinical outcomes as the adjuvant setting. The neoadjuvant strategy is being increasingly accepted as a research platform, where the biologic effects of anticancer agents can be evaluated, prognostic and predictive biomarkers can be identified, and the development of targeted agents can be accelerated. Surrogate endpoints that can predict long-term clinical outcome and are evaluable early on, such as the pathologic complete response, offer unique opportunities for prompt assessment of anticancer agents. Moreover, efforts for molecular profiling of the post-neoadjuvant residual disease may lead to a personalized therapy for breast cancer patients with early-stage high-risk disease.*

Trabalho realizado no Hospital Ernesto Dornelles – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Patologia Experimental da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM); Serviço de Residência Médica em Mastologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre; Serviço de Mastologia do Hospital Ernesto Dornelles de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Patologia Experimental da UFCSPA; SBM; Serviço de Mastologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>3</sup>Hospital Femina de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: Mario Casales Schorr – Av. Ipiranga, 1801 - Azenha – CEP 90160-093 – Porto Alegre (RS), Brasil –

E-mail: marioschorr@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

**Recebido em:** 15/05/2015. **Aceito em:** 16/05/2015

## Introdução

O tratamento neoadjuvante do câncer de mama é definido como qualquer terapia prescrita antes do tratamento cirúrgico, sendo considerado uma terapia de indução, e inclui a quimioterapia (QT), a hormonioterapia (HT) e o bloqueio da via fator de crescimento epidérmico tipo 2 (HER-2) com anticorpos. A neoadjuvância superou a sua tradicional indicação em pacientes não metastáticos com tumores inoperáveis. Tem sido cada vez mais valorizada como estratégia terapêutica e também na avaliação da atividade antitumoral *in vivo*, tanto da terapia padrão quanto de drogas investigacionais, processo que impulsiona a personalização do tratamento.

As diferentes modalidades de tratamento são cada vez mais vistas como uma plataforma de pesquisa, em que os efeitos biológicos dos agentes podem ser delimitados rapidamente, são identificados biomarcadores preditivos e prognósticos e é acelerado o desenvolvimento de terapias-alvo. Desfechos que podem prever o resultado clínico em longo prazo, como a resposta patológica completa (RPC), estão disponíveis precocemente. Os esforços para a determinação do perfil molecular da doença residual podem levar a uma terapia personalizada em pacientes com câncer de mama de alto risco em estágio inicial. Em particular, a disponibilidade de tecido tumoral antes, durante e após o tratamento possibilita elucidar os mecanismos de adaptação das células tumorais à pressão seletiva da neoadjuvância e seus mecanismos de resistência e sensibilidade às drogas.

A seguir são comentados os avanços específicos de cada modalidade terapêutica, analisando a evolução do racional teórico e os estudos que foram determinantes para a sedimentação dessas novas estratégias. A Figura 1 mostra o desenvolvimento da terapia neoadjuvante para o câncer de mama.

### Quimioterapia, hormonioterapia e bloqueio fator de crescimento epidérmico tipo 2 neoadjuvante

O tratamento neoadjuvante com antraciclina foi comparado aos mesmos regimes na adjuvância em ensaios clínicos randomizados. O estudo *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP B-18) resultou em mais lumpectomias no braço neoadjuvante, sem diferenças na sobrevida global (SG) e na sobrevida livre de doença (SLD), com a RPC associada a um desfecho clínico superior, apesar de ser associada a um maior risco de recorrência local/regional<sup>1</sup>. Outro passo importante foi a adição de taxanos aos antracíclicos. O estudo NSABP B-27 não encontrou diferenças em relação à SLD, mas o docetaxel aumentou a resposta clínica e a RPC<sup>2</sup>.

Esforços para incorporar outros agentes não obtiveram sucesso até agora. Metanálise que avaliou a adição de capecitabina não demonstrou benefício em relação à RPC ou aumento de cirurgias conservadoras<sup>3</sup>. O estudo Neo-tAnGo também

falhou em mostrar aumento na RPC com a gencitabina associada a antraciclina/taxano<sup>4</sup>. Esses resultados indicam que os regimes com antraciclina/taxanos são o padrão-ouro em QT neoadjuvante.

A HT neoadjuvante surgiu de estudos retrospectivos em idosas com câncer de mama que receberam tamoxifeno (TMX) como tratamento primário. Posteriormente, comparou-se o TMX com os inibidores da aromatase (IAs). Eiermann et al. mostraram a maior resposta objetiva e de cirurgias conservadoras com o letrozol em pós-menopáusicas receptores hormonais positivos (RH+) HER-2<sup>5</sup>.

O estudo *The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen trial* (IMPACT) randomizou pós-menopáusicas RH+ para receber TMX, letrozol, ou a combinação de ambos<sup>6</sup>. O ensaio *The Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen* (PROACT) randomizou pacientes RH+ para receber anastrozol ou TMX, com ou sem QT, antes da cirurgia<sup>7</sup>. Ambos mostraram maior resposta do anastrozol, sem alcançar significância estatística.

A amplificação e/ou superexpressão do gene HER-2 é observada em 20% dos casos de câncer de mama e associada a um pior prognóstico. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao HER-2, com atividade na adjuvância e na doença metastática. Na neoadjuvância, diversos estudos avaliaram o trastuzumabe associado a diferentes QT. A principal conclusão foi de que o trastuzumabe associado à QT mostrou uma promissora atividade antitumoral, com aumento da RPC. No estudo NeOAdjuvant Herceptin (NOAH), o trastuzumabe+QT aumentou tanto a SLD quanto a RPC<sup>8</sup>. O *The American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG) Z1041 comparou o uso concomitante e sequencial do trastuzumabe com as antraciclina na adjuvância. Apesar de a RPC ser semelhante, a toxicidade (neutropenia, fadiga e queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo) foi maior no braço de administração concomitante de QT e trastuzumabe<sup>9</sup>.

### O duplo bloqueio fator de crescimento epidérmico tipo 2 neoadjuvante

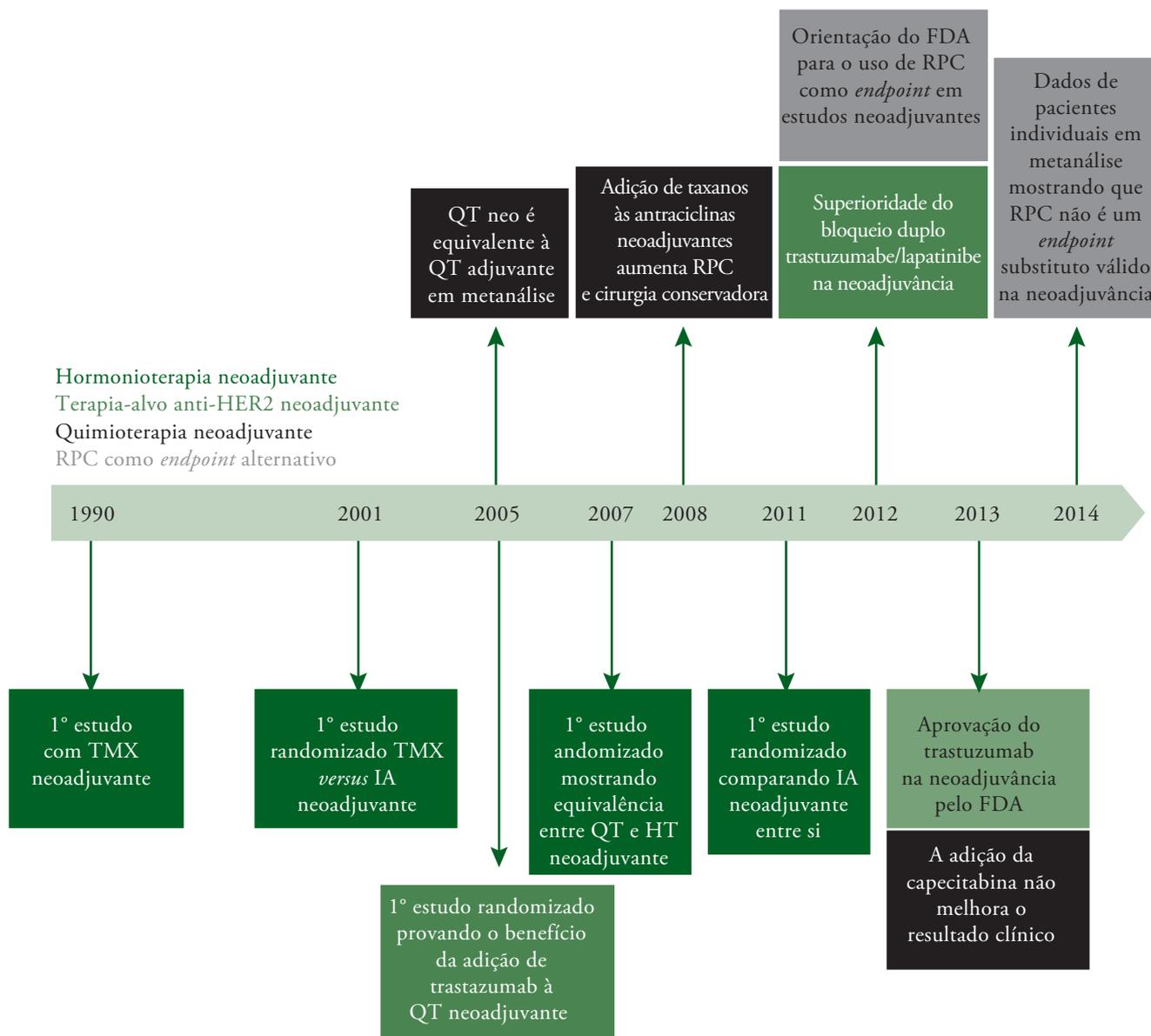
Apesar da atividade antitumoral do trastuzumabe combinado à QT, a resistência permanece como uma importante questão. Portanto, outras opções terapêuticas são necessárias. Uma abordagem promissora é o bloqueio duplo, em que agentes contra diferentes alvos HER-2 e com mecanismos de ação complementares são combinados. O trastuzumabe constituiu-se no pilar do bloqueio duplo e mostrou uma inibição tumoral mais potente na doença metastática, quando combinado com o lapatinibe (inibidor reversível do receptor do fator de crescimento epidérmico) e com o pertuzumabe (anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a dimerização do HER-2 com outros receptores da família HER).

Na neoadjuvância, os estudos Neo-ALTTO, CHER-LOB, TBCRC006 e NSABP-B41 avaliaram o trastuzumabe mais

lapatinibe, enquanto o NeoSphere e o TRYPHAENA abordaram trastuzumabe com pertuzumabe. As conclusões são de que os bloqueios duplos resultam em maior RPC e podem ser combinados com segurança à QT. Houve maior RPC com o bloqueio duplo no subgrupo HER-2+ RH-. Além disso, há um subgrupo HER-2 que alcança RPC com o bloqueio duplo sem a adição de QT, o que indica que essa subpopulação poderia ser poupada da QT. O trastuzumabe, o pertuzumabe e o lapatinibe foram igualmente efetivos, quando combinados à QT e aos agentes únicos anti-HER-2<sup>10-15</sup>.

## Outros agentes contra alvos moleculares na neoadjuvância

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o fator de crescimento vascular endotelial A, um importante fator pró-angiogênico. Esse agente tem sido avaliado na neoadjuvância em todos os subtipos de câncer de mama, em combinação com vários regimes de QT, trastuzumabe e terapia endócrina, mostrando potente atividade antitumoral e toxicidades manejáveis. Recentemente, dois grandes estudos avaliaram o bevacizumabe em tumores HER-2-. Bear et al. incluíram pacientes



HER-2: fator de crescimento epidérmico tipo 2; RPC: resposta patológica completa; TMX: tamoxifeno; QT: quimioterapia; HT: hormonioterapia; FDA: *USA Food and Drug Administration*; RPC: resposta patológica completa; IA: inibidor da aromatase.

**Figura 1.** Estudos pivotais no desenvolvimento do tratamento neoadjuvante para o câncer de mama

para receber docetaxel±capecitabina ou ±gemcitabina, seguido de doxorubicina+ciclofosfamida, com ou sem bevacizumabe. O bevacizumabe aumentou a RPC, especialmente no subgrupo RH+, mas com maiores índices de hipertensão, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, síndrome mão-pé e mucosite<sup>16</sup>. Von Minckwitz et al. avaliaram epirrubina e ciclofosfamida seguido de docetaxel com ou sem bevacizumabe concomitante. O bevacizumabe aumentou a RPC, mas, contrariamente aos resultados de Bear, seus benefícios foram vistos apenas no subgrupo RH- e houve aumento de eventos adversos graus 3 e 4 (neutropenia febril, mucosite, síndrome mão-pé, infecção e hipertensão)<sup>17</sup>.

A via de sinalização PI3K/AKT/mTOR representa um sistema-chave para a transdução de sinalização, com evidências de que seja mediadora da resistência tanto à HT quanto ao bloqueio HER. Dos agentes em desenvolvimento, o mais avançado é o everolimus, aprovado pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) para casos metastáticos refratários à HT. Resultados preliminares do estudo RAD2222 neoadjuvante em pós-menopáusicas RH+ que receberam quatro meses de letrozol com everolimus ou placebo mostraram que o everolimus teve maior resposta global e atividade antiproliferativa<sup>18</sup>. Atualmente, existem estudos neoadjuvantes em andamento com os três maiores subtipos tumorais (luminal, triplo-negativo e HER-2+).

### Endpoints alternativos na neoadjuvância

O tratamento neoadjuvante oportuniza uma rápida avaliação da eficácia dos agentes antitumorais com alguns *endpoints* em curto prazo correlacionados com resultado clínico em longo prazo. O FDA lançou um projeto com recomendações relativas à aprovação de novos agentes para o câncer de mama de alto risco, com base em um *endpoint* alternativo, a RPC. Esse guia foi o resultado de evidências que demonstraram a associação muito próxima entre RPC e resultados clínicos favoráveis no câncer de mama inicial.

Todavia, alguns estudos falharam em mostrar que a RPC prediz o resultado clínico em longo prazo. Essa discrepância pode ser explicada por limitações metodológicas associadas às diferentes definições de RPC. Em metanálise que incluiu estudos neoadjuvantes, a RPC (definida por ypT0 ypN0 ou como ypT0/Tis ypN0) foi a mais fortemente associada ao aumento de SG e SLD, principalmente entre pacientes com subtipos agressivos (triplo-negativo e HER-2+/RH-). Entretanto, a associação entre RPC, SG e SLD foi considerada fraca, sendo contestada a validação da RPC como marcador de aumento de SG e SLD<sup>19</sup>.

Os índices do Ki67 durante o tratamento foram identificados como um potencial biomarcador prognóstico, pois há associação entre os altos níveis de expressão do Ki67 após 2 semanas da HT neoadjuvante e a pior SLD. O estudo P24 randomizou pós-menopáusicas RH+ para receber letrozol ou TMX neoadjuvante. Os fatores patológicos pós-tratamento Ki67, tamanho

tumoral patológico, *status* nodal e *status* do receptor de estrogênio (escore Allred) foram incorporados a um escore prognóstico chamado *Preoperative Endocrine Prognostic Index* (PEPI), usado como preditor do resultado clínico<sup>20</sup>.

### Estudos neoadjuvantes como ferramenta de pesquisa clínica

Com a rápida expansão do arsenal de drogas-alvo experimentais, novos delineamentos são necessários para determinar o sucesso de seu desenvolvimento clínico. A avaliação *in vivo* dos componentes associados às biópsias tumorais seriadas transforma os ensaios neoadjuvantes em uma ferramenta promissora para a identificação de novos marcadores preditivos. Foi recentemente demonstrado que mutações no gene GATA3 tumoral predizem a sensibilidade à HT neoadjuvante com IA, e a avaliação histológica tumoral durante o tratamento identificou o Ki67 como mediador de resistência endócrina<sup>21</sup>. Já a menor expressão do *dual specificity protein phosphatase 4* (DUSP4), um regulador negativo dos sinais extracelulares, foi identificada como um mediador de resistência à QT neoadjuvante em tumores triplo-negativos<sup>22</sup>.

Outra possibilidade de pesquisa vem de cânceres residuais após o tratamento. Pacientes submetidos à QT com doença residual representam uma população de alto risco e são sujeitos de pesquisa para novas estratégias terapêuticas. Essa abordagem será avaliada pelo estudo KATHERINE em pacientes HER-2+ e doença residual após QT e trastuzumabe e irá randomizá-los para receber trastuzumab ou trastuzumabe-emtansine (TDM-1) na adjuvância. Outro estudo (NCT01074970) em triplo-negativos com doença residual após antraciclina e/ou taxanos avaliará a eficácia da cisplatina±rucaparibe (inibidor da poli ADP-ribose polimerase), tendo a SLD em dois anos como *endpoint* primário.

Estudos em janelas de oportunidade representam um delineamento inovador em que os pacientes recebem um composto experimental em uma janela de tempo prévia à administração do tratamento antitumoral. Para exemplificar, um ensaio randomizado pré-cirúrgico que avaliou os efeitos da metformina na proliferação do câncer de mama não demonstrou efeito sobre os níveis de Ki67. Outro estudo avaliou os efeitos biológicos do erlotinibe, um agente anti-EGFR, administrado por um período de 6 a 14 dias até o dia anterior da cirurgia em tumores iniciais. A inibição da proliferação celular (Ki67) foi observada em RH+, mas não em tumores HER-2+ ou triplo-negativos, sugerindo que a inibição do EGFR poderia ser avaliada em conjunto com a terapia endócrina em tumores luminiais.

O Neo-ALTTO incorporou uma janela biológica no seu delineamento. As pacientes receberam trastuzumabe, lapatinibe, ou a sua combinação, por seis semanas, antes da QT neoadjuvante padrão. As pacientes foram avaliadas por tomografia por emissão de pósitrons antes, na segunda e sexta

semanas do tratamento anti-HER-2. Respostas metabólicas precoces tumorais foram observadas já com duas semanas de bloqueio. De forma global, a resposta metabólica foi um preditor de RPC<sup>10</sup>.

## Conclusões

A investigação no tratamento neoadjuvante e a sua utilização como plataforma terapêutica têm aumentado significativamente, em particular nos tumores inoperáveis ou nos casos em que o objetivo é a cirurgia conservadora. Em relação à QT, altos índices de RPC têm sido observados entre pacientes triplo-negativos ou com doenças altamente proliferativas. Nos casos HER-2+, o trastuzumab associado à QT neoadjuvante aumentou a RPC, com as estratégias de bloqueio duplo dobrando esses índices. Em relação aos RH+, a HT neoadjuvante é associada a altos índices de resposta, semelhante aos ensaios adjuvantes. Devido ao potencial terapêutico e à associação com oportunidade de pesquisa, o tratamento neoadjuvante poderia ser recomendado para todos os pacientes com cânceres de mama iniciais. Diferentes *endpoints*, tais como RPC ou níveis de Ki67, durante o tratamento com QT e HT, respectivamente, podem prever o resultado clínico em longo prazo e acelerar o desenvolvimento clínico de novos agentes anticâncer. Além disso, torna-se cada vez mais claro que a plataforma neoadjuvante oferece uma oportunidade única de pesquisa para delinear a ação biológica de drogas-alvo *in vivo*, identificar marcadores preditivos de sensibilidade e/ou resistência e, finalmente, identificar pacientes com alto risco de recorrência, em que os agentes investigacionais poderiam ser avaliados. Considerando todos esses aspectos, conclui-se que a neoadjuvância muda o manejo do câncer de mama, oferecendo uma plataforma valiosa no avanço da medicina personalizada para o tratamento do câncer.

## Referências

- 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.
- 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.
- Li Q, Jiang Y, Wei W, Yang H, Liu J. Clinical efficacy of including capecitabine in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e53403.
- Earl HM, Vallier A-L, Hiller L, Fenwick N, Young J, Iddawela M, et al. Neo-tAnGo Investigators. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2 × 2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):201-12.
- Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1527-32.
- Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU. 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.
- Cataliotti L, Buzdar 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.
- 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.
- Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. American College of Surgeons Oncology Group investigators. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1317-25.
- Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9816):633-40.
- Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1989-95.
- Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, Nanda R, Goetz MP, Rodriguez AA, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol.* 2013;31(14):1726-31.
- Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1183-92.
- Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (Neo-Sphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32.

15. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278-84.
16. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Robidoux A, Atkins JN, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(4):310-20.
17. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. German Breast Group; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie–Breast Study Groups. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(4):299-309.
18. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor–positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2630-37.
19. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
20. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor–positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1380-88.
21. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, et al. IMPACT Trialists Group. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(2):167-70.
22. Balko JM, Cook RS, Vaught DB, Kuba MG, Miller TW, Bhola NE, et al. Profiling of residual breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies DUSP4 deficiency as a mechanism of drug resistance. *Nat Med*. 2012;18(7):1052-59.

## Demonstração pictórica do uso da mamografia digital com contraste

*Pictorial demonstration of the use of contrast digital mammography*

Guilherme Rossi

### Caso 1

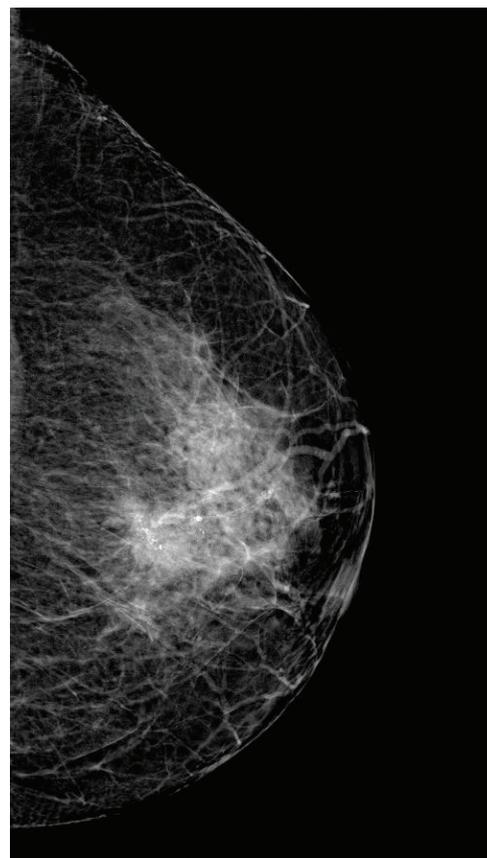
MJQDM, 59 anos, sem antecedentes familiares ou pessoais significativos, apresentando alteração na mamografia de rastreamento.

Realizou biópsia por fragmento com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo, grau nuclear e histológico 2, com invasão vascular, reação desmoplásica e calcificações.

Veio encaminhada para realização de mamografia com contraste e ressonância magnética para avaliação da extensão da doença (Figuras 1 a 4).



**Figura 1.** Imagem de subtração



**Figura 2.** Mamografia digital

Trabalho realizado na Nova Medicina Diagnóstica – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) – São Paulo (SP), Brasil.

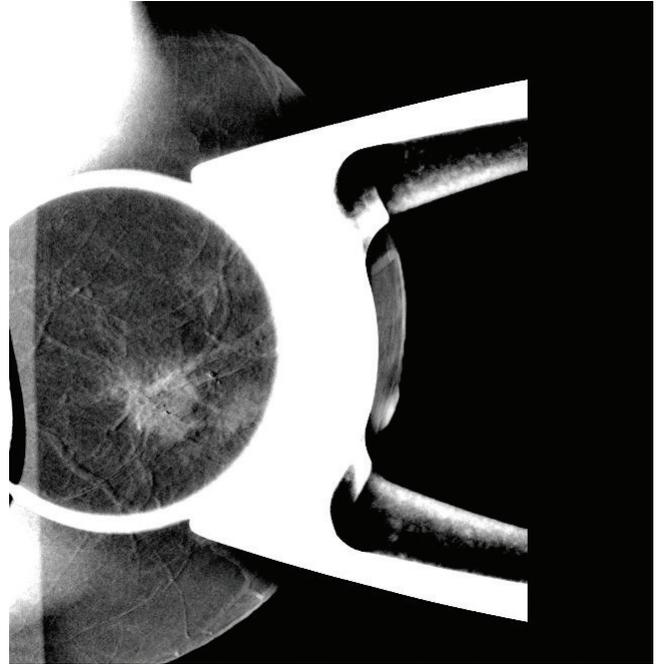
Endereço para correspondência: Guilherme Rossi – Rua Barão de Jaceguai, 222 – CEP 04606 000 – São Paulo (SP), Brasil –

E-mail: dr.grossi@gmail.com

**Recebido em:** 30/03/2015. **Aceito em:** 01/04/2015



**Figura 3.** Mamografia digital



**Figura 4.** Imagem de subtração

### Descrição da mamografia

Distorção focal da arquitetura na mama esquerda, na união dos quadrantes superiores, medindo cerca de 4,7 cm no maior eixo, com calcificações pleomórficas no seu interior.

### Descrição da fase contrastada

Observa-se realce anômalo em grau acentuado, na mama esquerda, na topografia da área de distorção arquitetural de forma descontínua, com nódulo irregular, espiculado medindo cerca de 2,7 cm e outras áreas periféricas, totalizando 4,7 cm (Figuras 5 e 6).

### Descrição da ressonância magnética

Após a injeção intravenosa de contraste paramagnético observa-se realce funcional mínimo, com alguns focos inespecíficos bilaterais.

Há na mama esquerda, na união dos quadrantes superiores, nódulo, com realce heterogêneo e irregular, com bordas espiculadas, com outros diminutos nódulos adjacentes. O maior nódulo mede 2,0 cm, e a área total de realce, 4,4 cm.

### Comentário final

A avaliação isolada da mamografia torna difícil a avaliação da extensão da lesão. Quando associamos a fase de contraste fica nítida a presença da doença multifocal, em absoluta concordância com os achados da ressonância magnética.



**Figura 5.** Ressonância magnética



**Figura 6.** Ressonância magnética

## Caso 2

CILS, 54 anos, antecedentes familiares positivos, realizando mamografia de rotina (Figuras 7 a 10).



Figura 7. Mamografia digital

## Descrição da fase contrastada

Nódulo ovalado, com contornos bocelados, medindo 0,7 cm, no quadrante superolateral, na mama esquerda, com realce



Figura 8. Subtração



Figura 9. Mamografia digital



Figura 10. Subtração

moderado. Esta área não tem correspondência nas incidências sem contraste, mesmo retrospectivamente.

### Descrição do USG de "second look"

Observa-se, retrospectivamente, no ultrassom de reavaliação ("second look"), na topografia do nódulo identificado na mamografia com contraste, nódulo hipocogênico, irregular, com contornos angulares e parcialmente identificados (Figura 11).

### Comentário final

Paciente realizou biópsia dirigida pela ultrassonografia, com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo grau nuclear e histológico 1.

### Metodologia da mamografia digital com contraste

Exame realizado em mamógrafo digital de campo total SENOGAPHE ESSENCIAL GE® nas projeções craniocaudal e mediolateral.

Realizada a aquisição simultânea de baixa e alta energia, com posterior subtração, após a administração endovenosa de

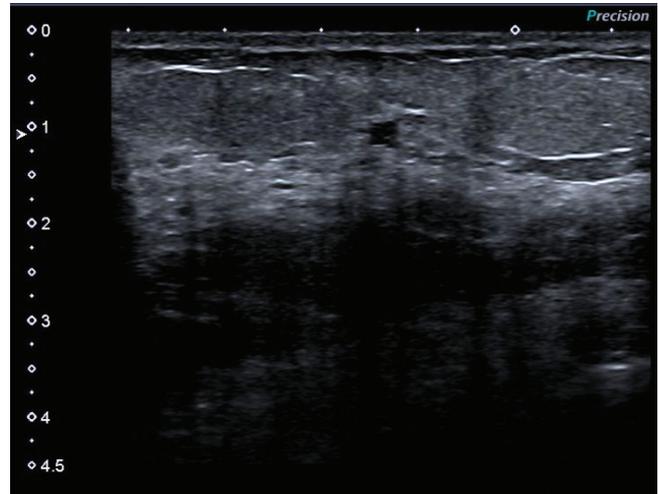


Figura 11. Ultrassonografia

Visipaque® 320 em bomba de infusão com dose de 1,5 mL/kg e velocidade de injeção de 3 mL/s.

### Notas

A aquisição das quatro incidências ocorreu em até 7 minutos após a injeção do contraste. Há um incremento de 20% da dose de radiação.

## RELATO DE CASO

# Carcinoma Lobular Invasor Bilateral: relato de caso

## *Bilateral Lobular Invasive Carcinoma: case report*

Cristiane Araujo de Oliveira<sup>1</sup>, Silvio Silva Fernandes<sup>2</sup>, Rodrigo Chaves<sup>3</sup>

### Descritores

Neoplasias da mama  
Carcinoma lobular  
Doenças mamárias

### Keywords

Breast neoplasms  
Carcinoma, lobular  
Breast diseases

### RESUMO

O Carcinoma Lobular Invasor (CLI) é uma patologia maligna e foi descrito em 1946 por Foote e Stewart. É o segundo tipo histológico de câncer de mama representando de 5–10% de todos os carcinomas. Caracteriza-se histopatologicamente como uma neoplasia epitelial lobular invasora com presença de células pequenas e uniformes. Trata-se de um relato de caso de uma paciente de 61 anos que, após 6 meses de acompanhamento, apresenta ao estudo mamográfico uma distorção arquitetural no Quadrante Superior Lateral (QSL) da mama direita (MD) em correspondência com alteração textural associada à sombra acústica posterior evidenciada à ultrassonografia (USG), nódulo espiculado e mal definido no QSL da mama esquerda (ME), BI-Rads 4c. Foi realizada uma punção por agulha fina (PAAF) na ME com laudo de agrupamento de células epiteliais atípicas e pequenas, sendo a hipótese de carcinoma a mais provável. A paciente foi submetida à segmentectomia bilateral e linfonodo sentinela da ME. O Laudo Histopatológico demonstrou CLI com linfonodo da ME livre de neoplasia. As características histopatológicas e clínicas do CLI fazem que os aspectos imaginológicos das lesões sejam de aparência variável. Portanto, a correlação entre as diferentes modalidades de imagem ajudam a determinar a extensão e o número de lesões.

### ABSTRACT

*Invasive Lobular Carcinoma (CLI) is a malignant disease and it was described in 1946 by Foote and Stewart. It is the second histological type of breast cancer representing 5–10% of all carcinomas. It is histopathologically characterized as an invasive lobular intraepithelial neoplasia, with the presence of small and uniform cells. We report the case of 61 year old that after 6 months of monitoring, her mammography study showed an architectural distortion in the Upper External (QSE) of right breast corresponding to textural changes associated with posterior acoustic shadow evident on ultrasonography (USG), spiculated and ill-defined nodule in the left breast QSE, BI -Rads 4c. A fine needle (FNA) puncture in the ME report with grouping of small and atypical epithelial cells with the carcinoma hypothesis most likely to be held. The patient underwent bilateral segmentectomy and sentinel lymph node of left breast. The Histopathology Report showed CLI lymph node of the left breast free of neoplasia. The histopathological and clinical characteristics of the CLI are the imaging features of the lesions are of variable appearance. Therefore, the correlation between the different imaging modalities help to determine the extent and number of injuries.*

Trabalho realizado no Serviço de Ginecologia, setor de Mastologia do Hospital Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (HSCMRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação de Mastologia do HSCMRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Serviço de Ginecologia do HSCMRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Disciplina de Sistemas Orgânicos Integrados da UNESA; Disciplina de Metodologia da Pesquisa da Pós-Graduação em Mastologia do HSCMRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Cristiane Araujo de Oliveira – Rua Santa Luzia, 206/28 – CEP 20020-021 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil –

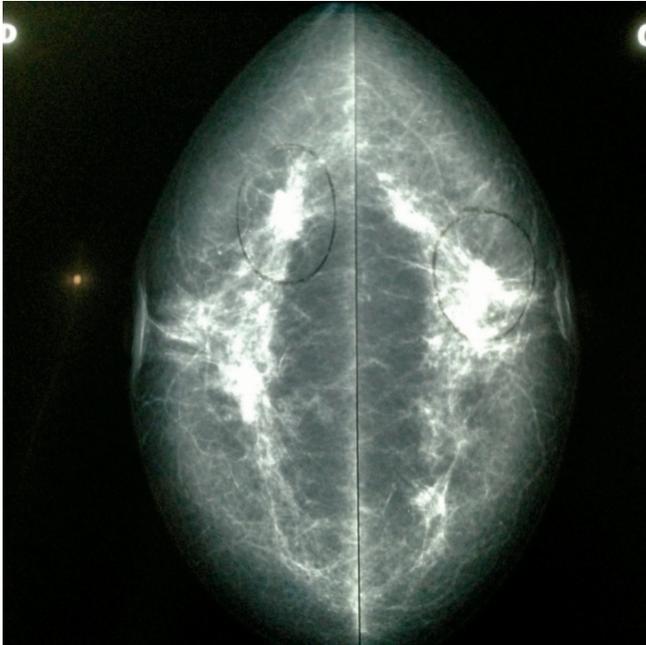
E-mail: cris.resid@bol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

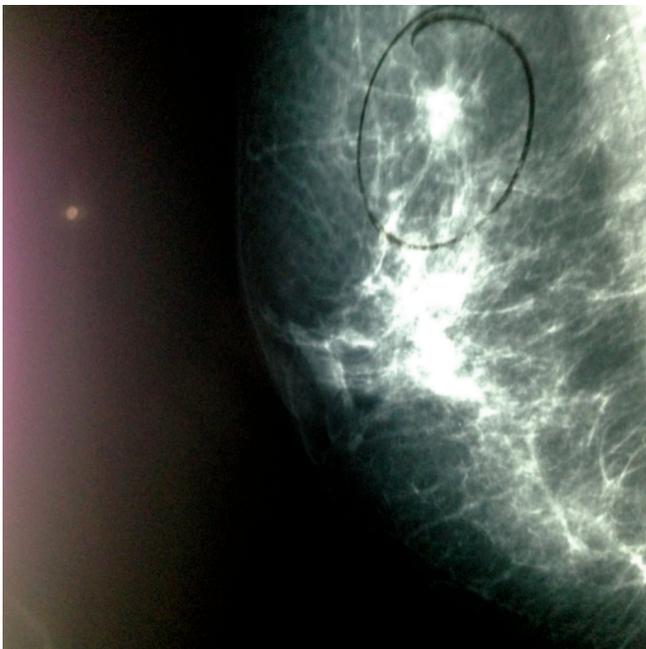
Recebido em: 12/05/2015. Aceito em: 20/05/2015

## Introdução

O Carcinoma Lobular Invasor (CLI) é uma patologia maligna foi descrito em 1946 por Foote e Stewart<sup>1</sup>. Caracteriza-se histopatologicamente como uma neoplasia epitelial lobular invasora com presença de células pequenas e uniformes, com alta relação núcleo/citoplasmática, infiltra o tecido mamário na forma de fila indiana ou agrupamentos lineares<sup>1</sup>, apresenta algumas



**Figura 1.** Lesão na mama direita e na mama esquerda na mamografia Cranio-caudal



**Figura 2.** Lesão na mama direita e na mama Esquerda na mamografia médio lateral oblíquo

variantes como a trabecular, a sólida, a alveolar, pleomórfica, mista, tubulolobular<sup>2</sup>. É o segundo tipo histológico de câncer de mama representando de 5–10% de todos os carcinomas<sup>2-4</sup>.

Na sua forma clássica, acomete mulheres mais jovens, na pré-menopausa e apresenta melhor prognóstico que o Carcinoma Ductal Infiltrante. O CLI é o tipo histológico com maiores taxas de multicentricidade e bilateralidade; embora não existam diferenças na recidiva local e na cirurgia conservadora entre os Carcinomas Ductais e Lobulares<sup>5</sup>.

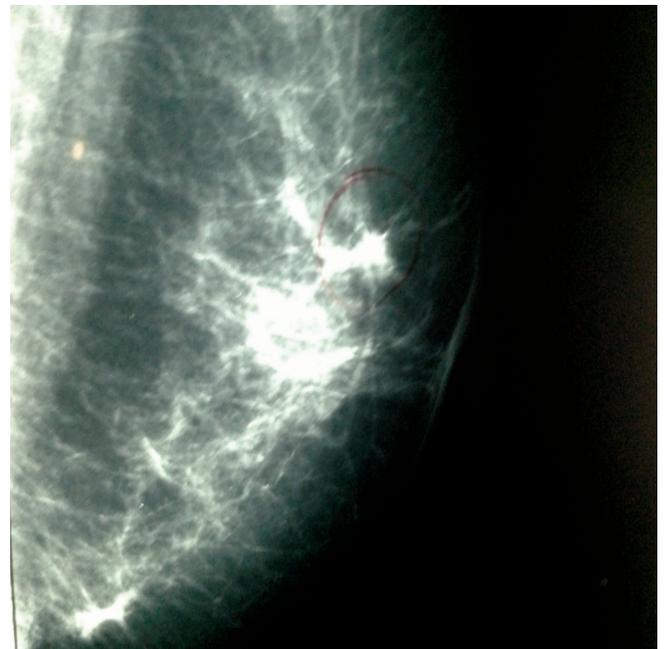
A apresentação clínica caracteriza-se por apresentar lesão de baixo grau e positividade para receptores de estrogênio, aumento da consistência de tecido mamário, densidade assimétrica sem definição de margem, massa densa espiculada, mama densa sem tumor distinto e discreta massa arredondada na mamografia<sup>6</sup>.

Na ultrassonografia, a maioria dos casos apresenta-se como imagem hipocóica com margem angular ou mal definida, com sombra acústica posterior. A imagem de ressonância magnética (RM) é o método mais sensível para definir o CLI. O objetivo foi relatar um caso de câncer lobular invasor bilateral (CLI) e o seu tratamento<sup>6-8</sup>.

## Relato de caso

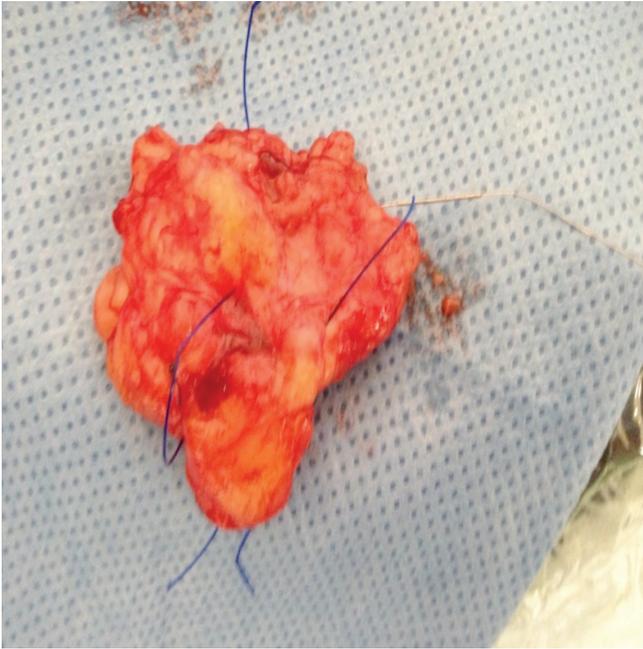
Paciente de 61 anos, branca, natural do Rio de Janeiro (RJ), encaminhada ao ambulatório de Mastologia do Hospital Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro em agosto de 2012 para avaliação de mastalgia tipo queimação difusa na mama direita (MD), sem expressão aos exames de rotina de imagens.

Após 6 meses de acompanhamento, apresenta ao estudo mamográfico uma distorção arquitetural no Quadrante Superior

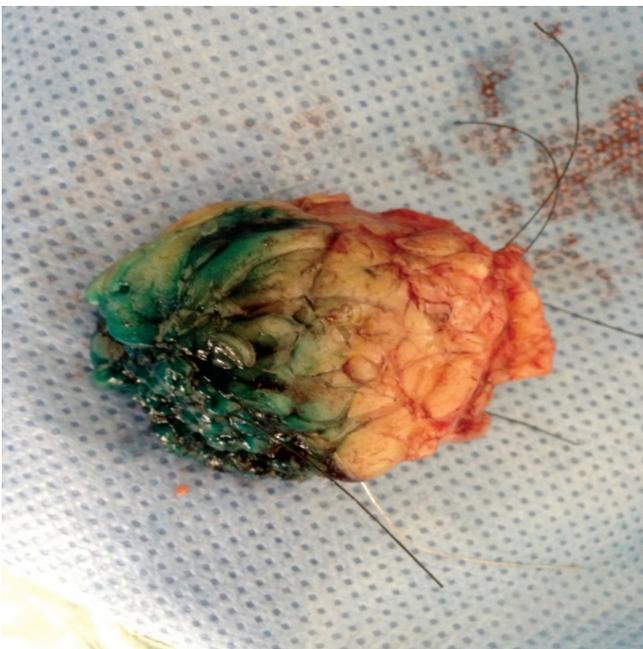


Lateral (QSL) da mama direita (MD) em correspondência com alteração textural associada à sombra acústica posterior evidenciada à ultrassonografia (USG), nódulo espiculado e mal definido no QSE da mama esquerda (ME), sólido, irregular e com diâmetro ântero-posterior maior que o longitudinal medindo 6,5x0,9 mm, e à mamografia ténues microcalcificações em paredes de vasos bilateralmente, BI-Rads 4c (Figuras 1 e 2).

Foi realizada uma punção por agulha fina (PAAF) na ME com laudo de agrupamento de células epiteliais atípicas e pequenas sendo a hipótese de carcinoma e mais provável. A paciente foi



**Figura 3.** Lesão da mama esquerda



**Figura 4.** Lesão de mama direita

submetida à segmentectomia bilateral com marcação pré-cirúrgica com fio de Kopans bilateral (Figuras 3 e 4) e linfonodo sentinela da mama esquerda (ME). O Laudo Histopatológico demonstrou (CLI) grau II bilateral com limites cirúrgicos livres e linfonodo da ME livre de neoplasia. A paciente encontra-se em acompanhamento sem sinais de recidiva.

## Discussão

O CLI é o segundo tipo histológico em frequência dos carcinomas de mama, apesar de dificuldade na classificação, estudos sugerem aumento da incidência. Uma possível justificativa é o uso de terapia hormonal combinada, que pode aumentar o seu risco<sup>2</sup>. O CLI apresenta características clínicas, biológicas e moleculares distintas do Carcinoma Ductal Invasor (CDI). O CLI é mais frequentemente multifocal, multicêntrico e bilateral do que o CDI<sup>2,6</sup>.

O CLI está geralmente associado a perda de expressão da proteína de adesão Cadherina-E, no entanto, sua viabilidade diagnóstica não é absoluta, uma vez que pode haver perda da sua expressão no CDI<sup>2,3</sup>.

A dificuldade clínica e radiológica se destaca por apresentar maiores lesões com densidades assimétricas mal definidas, na mamografia, às vezes, não é visto por apresentar crescimento distribuído em arranjos lineares. O CDI não é propenso a formar microcalcificações, mas as calcificações podem estar presentes quando existe carcinoma lobular *in-situ* em ductos com necroses<sup>5,7</sup>.

As dimensões dos tumores CLI são maiores que o CDI em relação ao retardo do diagnóstico. Grandes lesões causam comumente retração da pele e/ou de papila. A Ressonância Magnética tem maior sensibilidade que a ultrassonografia e a mamografia, e combina a análise da arquitetura e vascularização do tumor. No entanto, é particularmente útil para demonstrar extensão e envolvimento multifocal e bilateral<sup>7,9</sup>.

Pacientes portadoras de CLI podem ser tratadas adequadamente com cirurgia conservadora, tudo depende do caso, é por isso que as pacientes devem ser individualmente avaliadas: para que o tratamento indicado seja o mais apropriado ao caso<sup>2</sup>.

A triagem tem como objetivo detectar o câncer de mama em um estágio anterior do que ocorreria se os sintomas se desenvolvessem<sup>10</sup>.

## Conclusão

O Carcinoma Lobular Invasivo da mama é o segundo mais comum em seguida ao CDI. Pode ser multifocal e bilateral em mais de um terço dos pacientes afetados. Seu padrão de propagação difusa, com pouca reação desmoplásica e pouca angiogênese, faz com que a sua natureza tenha um aspecto clínico variável e estudos de imagem subestimem a sua extensão. Após a extirpação as taxas de recorrência local são comparáveis com aquelas observadas em pacientes portadoras de CDI.

## Referências

1. Foote Jr FW, Stewart FW. A histologic classification of carcinoma of the breast. *Surgery*. 1946;19:74-99.
2. Chagas CR, Menke CH, Vieira RJS, Boff RA. Tratado de Mastologia da Sociedade Brasileira de Mastologia. Revinter, 2011.
3. Abella Calle J, Valenzuela Gallego M. Carcinoma lobular invasivo bilateral de mama en mujer joven: presentación de caso. *Rev Colomb Radiol*. 2012;23(1):3452-55.
4. Vargas Z, Mallo E. Histology and Immunophenotype of invasive lobular Breast Cancer. *Daily Practice and Pitfalls. Breast Disease*. 2009;30:15-19.
5. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004;6(3):R149-56.
6. Lopez FK, Bassett LW. Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *Radiographics*. 2009;29(1):165-76.
7. Brem RF, Loffe M, Rapelyea JA, Yost KG, Weigert JM, Bertrand ML, et al. Invasive lobular carcinoma: detection with mammography, sonography, MRI and breast specific gamma imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(2):379-83.
8. Vargas AC, Lakhani SR, Simpson PT. Pleomorphic Lobular carcinoma of the breast: molecular pathology and clinical impact. *Future Oncol*. 2009;5(2):233-43.
9. Jung HN, Shin JH, Han BK, Ko EY, Cho EY. Are the imaging features of the pleomorphic variant of invasive lobular carcinoma different from classic ILC of the breast? *Breast*. 2013;22(3):324-9.
10. Cox B, Sneyd MJ. Bias in breast cancer research in the screening era. *Breast*. 2013;22(6):1041-5.

## RELATO DE CASO

# Melanoma primário de mama: relato de caso

## Primary breast melanoma: case report

Marina Picolo Menegolla<sup>1</sup>, Michele Ferrari<sup>1</sup>, Leonardo dos Santos<sup>1</sup>, Lunara Antunes dos Santos<sup>1</sup>, Mariana Ziliotto Sgnaolin<sup>1</sup>, Marina Martins<sup>1</sup>, Marina Plain Olmi<sup>1</sup>, Mauro Silva Filho<sup>1</sup>, Maykon de Oliveira Felipe<sup>1</sup>, Nicolas Silva Lazaretti<sup>2</sup>, Rafael Ribeiro<sup>1,3</sup>

### Descritores

Melanoma  
Mama  
Neoplasias da mama  
Biópsia de linfonodo sentinela  
Metástase neoplásica

### Keywords

Melanoma  
Breast  
Breast neoplasms  
Sentinel lymph node biopsy  
Neoplasm metastasis

### RESUMO

O melanoma primário de mama em sítio parenquimatoso é um tumor raro. Por sua baixa incidência, desconhece-se sua apresentação clínica usual, a evolução natural da doença, bem como resposta ao tratamento e seu prognóstico. É por esse motivo que se faz necessária uma boa investigação diagnóstica a fim de se obter precocemente o diagnóstico correto para se estabelecer a abordagem terapêutica adequada para cada paciente. Desse modo, relata-se o caso de paciente feminino, 61 anos, branca, encaminhada devido a nódulo palpável em mama direita e alteração mamográfica com BI-RADS 3, que teve diagnóstico de melanoma de parênquima mamário confirmado por exame anatomopatológico complementado por estudo imuno-histoquímico. Assim, com o objetivo desse trabalho de alcançar uma maior compreensão do assunto para que casos semelhantes a esse sejam futuramente abordados de maneira precoce e que garanta ao paciente o melhor cuidado, serão discutidos os aspectos relacionados à incidência do melanoma de mama, às dificuldades diagnósticas, ao prognóstico e às abordagens terapêuticas.

### ABSTRACT

*Primary melanoma in breast parenchyma is a rare tumor. Because of its low incidence, it is unknown its usual clinical presentation, the natural course of the disease and its response to treatment and prognosis. For this reason, a good diagnostic investigation is necessary in order to get the correct diagnosis as soon as possible to establish the appropriate therapeutic approach for each patient. Thus, we report a female patient case, 61 years-old, white, referred due to a palpable mass in the right breast and a mammographic alteration that shows BI-RADS 3, who had breast parenchyma melanoma diagnosed and confirmed by pathological examination complemented by immunohistochemical study. Under these circumstances, with the objective of this work to achieve a greater understanding of the subject so that such cases are identified as early as possible in the future and ensure the best patient care, aspects related to the incidence of breast melanoma, diagnostic difficulties, prognostic and therapeutic approaches will be discussed.*

Trabalho realizado no Hospital da Cidade de Passo Fundo (HCPF) – Passo Fundo (RS), Brasil.

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF) – Passo Fundo (RS), Brasil.

<sup>2</sup>Hospital da Cidade de Passo Fundo. Centro Integrado de Tratamento Onco-Hematológico (CITO) – Passo Fundo (RS), Brasil.

<sup>3</sup>Serviço de Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia, Serviço de Mastologia do Ambulatório de Reconstrução Mamária do HCPF e Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) – Passo Fundo (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: Marina Picolo Menegolla – Rua XV de Novembro, 709, apto. 903 – Centro – CEP 99010-090 – Passo Fundo (RS), Brasil – E-mail: marina.pmenegolla@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

**Recebido em:** 16/05/2015. **Aceito em:** 18/05/2015

## Introdução

A mama é um lugar comum de apresentação de tumores primários e somente 1,3 a 2,7% são metastáticos<sup>1</sup>. O acometimento mamário por melanoma, geralmente, vem associado a metástases em órgãos como pulmão, ovário e rim, tendo alta morbimortalidade. Apresenta-se, aqui, o caso de uma paciente submetida à exérese prévia de melanoma de couro cabeludo há 20 anos e que, recentemente, obteve alteração mamográfica com futuro diagnóstico de melanoma do parênquima mamário. Este trabalho objetiva despertar a suspeição e investigação de possíveis metástases em pacientes com nódulo mamário recente com histórico pessoal de melanoma e alertar ao fato de que, mesmo sendo rara, a hipótese de melanoma primário de parênquima mamário não deve ser descartada.

## Relato de caso

MLWW, sexo feminino, 61 anos, branca, sem queixas, foi encaminhada ao Hospital da Cidade de Passo Fundo (HCPF) (RS), por alteração em exame de rastreamento e já com biópsia de fragmento realizada. Paciente com menarca aos 14 anos, G3P3A0, primeira gestação aos 20 anos, amamentou por tempo adequado, realizou histerectomia com anexectomia bilateral aos 53 anos. Paciente nega terapia de reposição hormonal, nega tabagismo ou etilismo e nega história familiar de câncer. Paciente apresenta hipercolesterolemia, mas em tratamento. Realizou ressecção de melanoma cutâneo em couro cabeludo aos 41 anos, sem outros tratamentos adjuvantes.

Ao exame físico, apresenta adensamento palpável em local da biópsia prévia, sem outras alterações palpáveis na mama e axila clinicamente negativa.

Aos exames trazidos pela paciente, a mamografia complementada por ultrassonografia evidenciou nódulo em quadrante inferolateral periareolar (QIL) da mama direita, medindo 0,5 cm, laudo BI-RADS 3 (Figura 1); e a *core-biopsy* evidenciou células epiteliais com atipia. Diante disso, realizou-se seto-rectomia da mama direita com agulhamento, cujo anatomopatológico sugeriu melanoma com intensa reação linfocitária periférica, medindo 1,2 cm, sem invasão angiolinfática, com margens livres. A coloração de Fontana Masson evidenciou pigmentação melânica no citoplasma das células neoplásicas e o estudo imuno-histoquímico revelou células neoplásicas que exibiram positividade com os anticorpos S100, MELAN A, HMB45, SOX-10 e MiTF (Figura 2) e sem positividade para pancitoqueratina, conferindo resultados compatíveis com Melanoma Maligno.

Subsequente, foi realizada biópsia do linfonodo sentinela que não evidenciou comprometimento neoplásico. Diante do diagnóstico, realizaram-se avaliações dermatológica, ginecológica, coloproctológica e oftalmológica, não sendo encontrada lesão suspeita para

melanoma em outros sítios, do mesmo modo que a PET-CT de corpo inteiro, também não evidenciou lesões neoplásicas suspeitas.

Atualmente, apresenta-se em acompanhamento nos serviços de mastologia e oncologia do HCPF sem intercorrências até o momento.

## Discussão

Melanomas mamários primários podem acometer pele ou parênquima e perfazem menos de 5% de todos os melanomas<sup>2</sup>. A presença de melanomas metastáticos ou outros tumores extramamários é também pouco comum, configurando apenas 1,3 a 2,7% de todos os tumores malignos da mama<sup>1</sup>. Devido à raridade da apresentação primária exclusiva em tecido parenquimatoso, sua incidência permanece desconhecida.

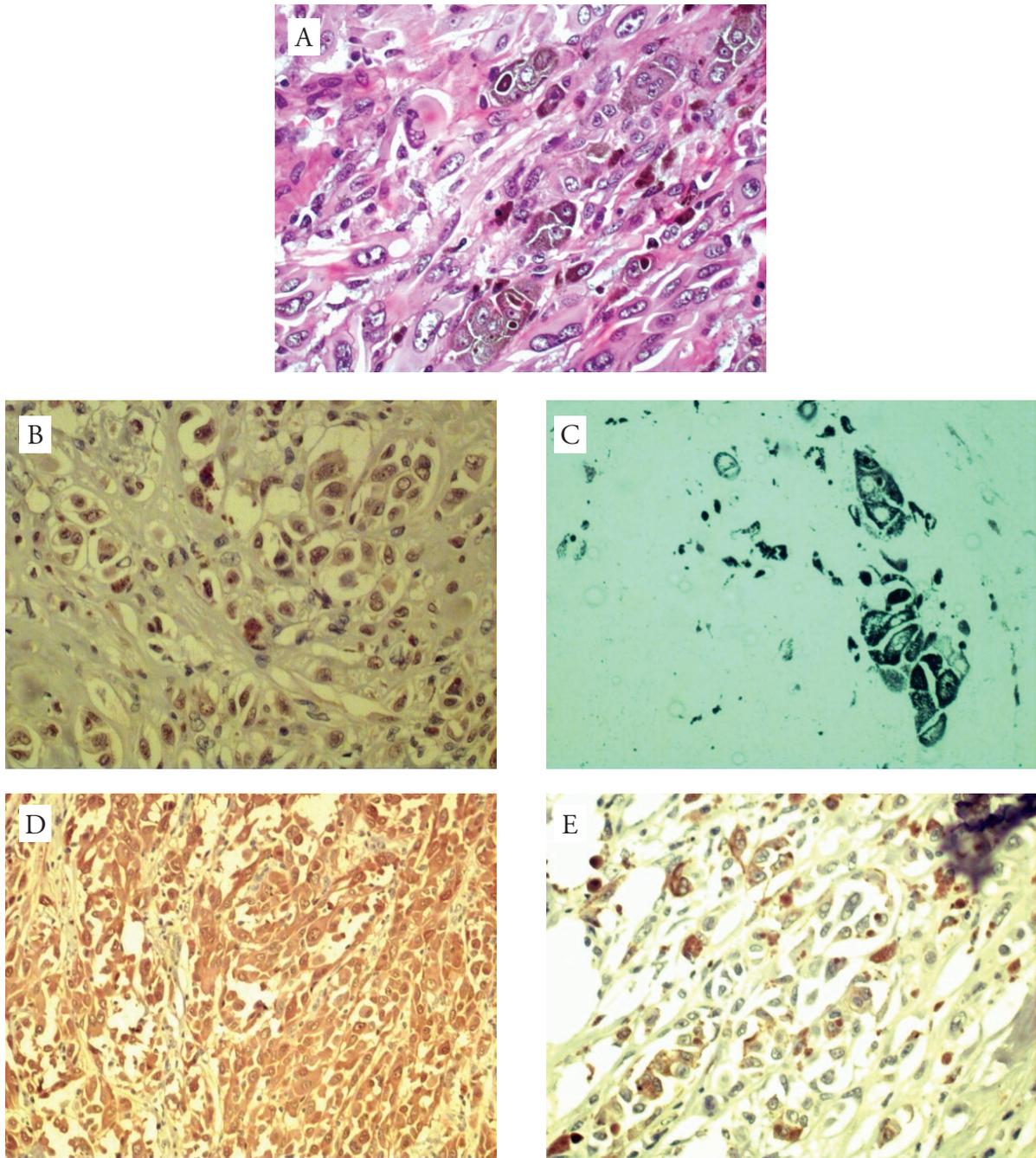
Dada essa singularidade da doença, primeiramente, é preciso tentar caracterizar se o melanoma encontrado no tecido mamário é primário da mama ou uma metástase de um tumor em outro sítio. Para isso, os fatores que sugerem metástases incluem intervalo curto livre de doença, múltiplas lesões de mama e metástases de mama conhecidas em sítios distantes<sup>3</sup>.

Dessa forma, sabe-se que a maioria das pacientes que se apresentam com metástase encontra-se num período pré-menopausa (idade média de 38,6 anos) e apresenta-se com nódulo solitário de rápido crescimento, em quadrante superolateral, sem sintomatologia em 50% dos casos<sup>4</sup>. Esse nódulo, em média, tem 2 cm de diâmetro no momento diagnóstico, é móvel, não aderido a planos profundos e tem acometimento axilar em 25–80% das vezes<sup>4</sup>.

A chance de ser uma metástase mamária de um melanoma cutâneo é maior quando este estiver localizado na parede torácica superior e nos membros superiores, uma vez que as metástases advindas de melanomas nesses sítios perfazem mais de 80% das vezes<sup>5</sup>. De uma maneira geral, o intervalo de tempo entre o diagnóstico do melanoma cutâneo primário e a metástase mamária é de 50 a 60 meses, tendo uma variação de 13 a 180 meses<sup>5</sup>.



**Figura 1.** Imagem ultrassonográfica mostrando nódulo em quadrante inferolateral de mama direita, periareolar, medindo 0,5 cm



**Figura 2.** Estudo imuno-histoquímico com células neoplásicas positivas para os anticorpos: S100, MELAN A e SOX-10. (A) Coloração HE, aumento 400x, células neoplásicas atípicas com pigmentação melânica intracitoplasmática; (B) aumento 200x, célula de melanoma com núcleo positivo para SOX-10; (C) Coloração Fontana Masson, aumento 400x, célula de melanoma com pigmento preto de melanina; (D) célula melanoma positiva para S100; (E) célula melanoma positiva para MELAN A

De uma maneira geral, o achado de melanoma no parênquima mamário, sendo primário ou metástase, tem seu diagnóstico facilitado por meio do estudo de imuno-histoquímica. Esse método se utiliza de painéis imuno-histoquímicos com antígenos epiteliais (queratinas e citoqueratinas) e melanócitos (proteína S-100 e antígeno HMB-45)<sup>4</sup>. Quando se obtém uma reação positiva das citoqueratinas, sugere-se carcinoma, enquanto

se for positivo para as proteínas S-100 e HMB-45, indica-se melanoma, lembrando sempre que a proteína S-100 é mais sensível<sup>4</sup>.

Diante da confirmação de melanoma firmado pela biópsia tecidual e estudo imuno-histoquímico, o próximo passo é ver se há indicação para realização da biópsia do linfonodo sentinela (BLS). Essa biópsia, quando se trata de carcinoma invasivo de mama, é realizada em pacientes com doença localizada e axila

cl clinicamente livre<sup>6</sup>. No caso apresentado, a BLS foi realizada em função do grande período de tempo entre o melanoma cutâneo de couro cabeludo e a lesão mamária, além de não ter sido encontrada nenhuma alteração nos exames de estadiamento. O objetivo foi tratar esse melanoma mamário como uma lesão primária de alto risco metastático.

Em relação ao tratamento, o mais adequado para prevenir recorrência local é a excisão local da lesão primária com margem ampla e biópsia de linfonodo sentinela<sup>7</sup>, sendo que a margem considerada adequada (tendo como base as lesões cutâneas) é de 1 cm para lesões <1 mm de espessura, e de 2 cm para lesões >2 mm. Ainda vale ressaltar que a mastectomia não apresenta vantagem em relação à excisão local ampla, uma vez que não aumenta a sobrevida do paciente<sup>3</sup>.

O prognóstico está muito atrelado à realização da biópsia de linfonodo sentinela, porque a metástase linfonodal é o fator prognóstico de maior relevância para se determinar a quantidade de tempo livre de doença<sup>7</sup>. Já os demais fatores são a espessura do tumor primário e a presença de ulceração no melanoma (quando cutâneos)<sup>7</sup>.

A crescente compreensão da biologia e da patogênese do melanoma tem levado ao desenvolvimento de novas terapias-alvo e à melhoria do tratamento destes pacientes<sup>8</sup>. Entretanto, por mais que esses avanços sejam animadores, diversas limitações persistem, pois os novos agentes aprovados mostraram não ser eficazes em determinados doentes, com duração da resposta relativamente curta, ou taxas de resposta baixas<sup>8</sup>. Assim, por os mecanismos associados a estas resistências estarem associados à ativação compensatória de outras vias, fazem-se necessários novos estudos que caracterizem quais os melhores alvos celulares, de forma a alcançar a inibição total dos processos oncogênicos<sup>8</sup>.

## Conclusão

A presença de nódulo mamário em paciente com história prévia de melanoma deve sempre demandar uma investigação

minuciosa a fim de descartar uma potencial metástase desse primeiro tumor, averiguar a hipótese de melanoma primário da mama, por mais que seja uma condição rara, e procurar por possíveis outros sítios acometidos durante a história da doença atual.

Dessa forma, além da correlação entre o quadro clínico e dados radiológicos de imagem, os estudos de histopatologia e imuno-histoquímica são imprescindíveis para a correta caracterização de um tumor dessa raridade, o qual demanda uma prioridade ímpar na correta distinção entre melanoma primário e secundário para se esclarecer a melhor terapêutica de intervenção cirúrgica.

## Referências

1. Moschetta M, Telegrafo M, Lucarelli NM, Martino G, Rella L, Stabile Ianora AA, et al. Metastatic breast disease from cutaneous malignant melanoma. *Int J Surg Case Rep*. 2013;5(1):34-6.
2. Biswas A, Goyal S, Jain A, Suri V, Mathur S, Julka PK, et al. Primary amelanotic melanoma of the breast: combating a rare cancer. *Breast Cancer*. 2010;21(2):236-40.
3. He Y, Mou J, Luo D, Gao B, Wen Y. Primary malignant melanoma of the breast: a case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2014;8(1):238-40.
4. Pérez BS, Tapia AG, Sánchez LH, Mora FI, Meseguer RN, Álvarez MG, et al. Metástasis en mama de melanoma maligno cutâneo. *Prog Obstet Ginecol*. 2011;54(7):371-5.
5. Ravdel L, Robinson WA, Lewis K, Gonzalez R. Metastatic melanoma in the breast: A report of 27 cases. *J Surg Oncol*. 2006;94:101-4.
6. Kurul S, Tas F, Büyükbabani N, Mudun A, Baykal C, Çamlica H. Different manifestations of malignant melanoma in the breast: a report of 12 cases and a review of the literature. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35(4):202-6.
7. Kim SK, Kim YW, Youn HJ, Park HS, Jung SH. Primary cutaneous malignant melanoma of the breast. *J Korean Surg Soc*. 2012;83(6):388-92.
8. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*. 2011;16(1):5-24.

# INSTRUÇÕES AOS AUTORES

## Instruções aos autores

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

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

A Revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

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

## Apresentação e submissão dos manuscritos

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

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

**Artigo Original:** descreve pesquisa experimental ou investigação clínica - prospectiva ou retrospectiva, randomizada ou duplo cego. Devem ter de 2.000 a 4.000 palavras, excluindo ilustrações (tabelas, figuras [máximo de 5]) 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 10 e 12 palavras, sem considerar artigos e preposições. O Título deve ser motivador e deve dar ideia 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 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 ideia geral do trabalho. Todos os artigos submetidos deverão ter resumo em português ou espanhol e em inglês (*abstract*), entre 150 e 250 palavras. Para os Artigos Originais, os resumos devem ser estruturados incluindo objetivos, métodos, resultados e conclusões. Para as demais categorias, o formato dos resumos pode ser o narrativo, mas preferencialmente com as mesmas informações. Não devem conter citações e abreviaturas. Destacar no mínimo três e no máximo seis termos de indexação, extraídos do vocabulário “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS – [www.bireme.br](http://www.bireme.br)), quando acompanharem os resumos em português ou espanhol, e do *Medical Subject Headings* - MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>), quando acompanharem o “Abstract”. Se não forem encontrados descritores disponíveis para cobrirem a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos ou expressões de uso conhecido.

## Introdução

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

## Métodos

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

## Resultados

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

## Discussão

Deve explorar adequada e objetivamente os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura, realçando as informações novas e originais obtidas na investigação. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. A Discussão deve culminar com as conclusões, indicando caminhos para novas pesquisas ou implicações para a prática profissional. Para Relatos de Casos, basear a Discussão em ampla e atualizada revisão da literatura.

## Agradecimentos

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

## Referências

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

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

### Artigos de Periódicos ou Revistas:

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

### Livros:

Montoro AF. *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, et al. 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

Henrique MA, Cosiski MHR. Mammographic density as risk factor for breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2007[cited 2008 Feb 27]; 29(10):493-6.

**Tabelas e Figuras:** A apresentação desse material deve ser em preto e branco, em folhas separadas, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. No verso de cada figura e tabela deve estar anotado o nome do manuscrito e dos autores. Todas as tabelas e figuras também devem ser enviadas em arquivo digital, as primeiras preferencialmente em arquivos Microsoft Word® e as demais em arquivos Microsoft Excel®, Tiff ou JPG. As grandezas,

unidades e símbolos utilizadas nas tabelas devem obedecer a nomenclatura nacional. Fotografias de cirurgia e de biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais, serão consideradas para impressão colorida, sendo o custo adicional de responsabilidade dos autores.

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

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

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

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

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

## Submissão do manuscrito

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

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

### Deverão ser enviados ainda:

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



31 de julho e 01 de agosto de 2015  
Hotel & SPA do Vinho

### **3º Curso de Oncoplástica/Vale dos Vinhedos Bento Gonçalves/RS**

#### **Evidências, Consenso e Controvérsias.**

Oncoplástica Vale dos Vinhedos chega à sua terceira edição com grandes novidades. A sua vocação, desde o início, sempre foi oferecer uma imersão nas principais técnicas oncoplásticas e reconstrutivas mamárias, em um ambiente interativo e descontraído. Sem perder o foco nas diferentes técnicas, agora ampliamos os debates interativos para o universo das evidências científicas, das controvérsias e do consenso. Assim, a SBM reunirá especialistas para elaborar um Guideline específico para reconstrução mamária.

E além de tudo isto, o magnífico Vale dos Vinhedos em Bento Gonçalves, no Hotel SPA do Vinho, traduz perfeitamente o espírito oncoplástico. Esperamos por vocês!

**Programação preliminar e maiores informações no site:**

<http://www.sbmastologia.com.br/oncoplastica>

# Orgulho de ser mastologista!

Há 56 anos, a SBM segue firme na busca por soluções para prevenir, diagnosticar e tratar as doenças da mama. Para isso, seus mastologistas desenvolvem estudos científicos, participam das decisões legislativas e são incansáveis na interação com a população para disseminar informações, sempre com o objetivo de salvar vidas. E você faz parte dessa história. Então, parabéns para nós! Parabéns para você!



Sociedade Brasileira de Mastologia

56



*O tratamento não pode ser  
fixo e imutável, mas o teste deve ser.*



mammaprint®

Sem resultados intermediários

«Mammaprint é o único teste com certificado FDA em tecido fresco e parafinado»

**SYMPHONY™**  
Perfil Genômico Personalizado de Câncer de Mama

Entre em contato pelo telefone 19 3849-9524  
ou visite o nosso site [www.symphony.net.br](http://www.symphony.net.br)