

Revista Brasileira de Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 25, Número 3, Jul-Set 2015

EDITORIAL

- 73 Antonio S. Figueira Filho (1946–2015)
76 Radioterapia das drenagens linfáticas em câncer de mama

ARTIGO ORIGINAL

- 79 Association of metabolic alterations with prognostic factors in malignant breast neoplasms
84 Simple magnetic resonance imaging criteria can differentiate ductal carcinomas *in situ* from invasive carcinomas
90 Doença de Paget da mama: experiência de um centro universitário

IMAGENS EM MASTOLOGIA

- 97 Modificação endometrial intensa induzida por tamoxifeno no tratamento do câncer de mama

RELATO DE CASO

- 99 Nódulo de mama como primeira manifestação de lipossarcoma mixóide metastático: relato de caso
103 Câncer de mama em homem jovem com ginecomastia: relato de caso

CARTA AO EDITOR

- 108 Despedida de um ídolo da Mastologia Brasileira
109 Figueira, o cavaleiro da mastologia
112 Antônio Simão dos Santos Figueira Filho: “médico com alma de médico”



ANTONIO S. FIGUEIRA FILHO
(1946 – 2015)



Revista Brasileira de Mastologia

Volume 25, Número 3, Jul-Set 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)
Tesorero-Geral: Rafael Henrique Szymanski Machado (RJ)
Tesorero-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

73 Antonio S. Figueira Filho (1946–2015)

Alfredo Carlos S. D. Barros

76 Radioterapia das drenagens linfáticas em câncer de mama

Robson Ferrigno

79 Association of metabolic alterations with prognostic factors in malignant breast neoplasms

Associação de alterações metabólicas com fatores prognósticos em neoplasias malignas de mama
Rosekeila Simões Nomelini, Fabíola Souza de Oliveira Flores Navarro, Ana Luisa Batista Pena, Beatriz Martins Tavares-Murta, Eddie Fernando Candido Murta

84 Simple magnetic resonance imaging criteria can differentiate ductal carcinomas *in situ* from invasive carcinomas

Critérios simples de imagem por ressonância magnética podem diferenciar carcinomas ductais in situ de carcinomas invasivos
João Ricardo Maltez de Almeida, André Boechat Gomes, Thomas Pitangueira Barros, Paulo Eduardo Fabel, Mário de Seixas Rocha

90 Doença de Paget da mama: experiência de um centro universitário

Paget's disease of the breast: experience of a university center

Magno Belém Cirqueira, Leonardo Ribeiro Soares, Marise Amaral Rebouças Moreira, Victor Domingos Lisita Rosa, Ruffo Freitas-Junior

97 Modificação endometrial intensa induzida por tamoxifeno no tratamento do câncer de mama

Intense endometrial change induced by tamoxifen for breast cancer treatment

Ruffo Freitas-Junior, Maria Virgínia Thomazini, Amaurillo Monteiro de Oliveira, Francisco de Assis Freire Dourado, Glória Jabur Bittar Oton

99 Nódulo de mama como primeira manifestação de lipossarcoma mixóide metastático: relato de caso

Breast mass as first clinical manifestation of metastatic liposarcoma myxoid: case report

Fabio Francisco Oliveira Rodrigues, Rodrigo Macedo da Silva, William Marques Pirani, Victor Eduardo Arrua Arias, Breno Costa Maciel Albuquerque, Ivana Dias da Silva, Carlos Elias Fristachi

103 Câncer de mama em homem jovem com ginecomastia: relato de caso

Breast cancer in young man with gynecomastia: case report

Adryana Pereira de Lima, Lina Araújo Barbosa, Aline Carvalho Rocha

108 Despedida de um ídolo da Mastologia Brasileira

Roberto Jose da Silva Vieira

109 Figueira, o cavaleiro da mastologia

Luiz Ayrton Santos Júnior

112 Antônio Simão dos Santos Figueira Filho: “médico com alma de médico”

Claudia Studart Leal

IMAGENS EM MASTOLOGIA

RELATO DE CASO

CARTA AO EDITOR

Antonio S. Figueira Filho (1946–2015)

Alfredo Carlos S. D. Barros¹



Um jovem médico formou-se em 1971 na Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco. Oriundo de família de médicos importantes, pai e tio foram professores titulares e o pai reitor da Universidade, prosseguiu fazendo Cirurgia Geral no Hospital de Ipanema, no Rio de Janeiro (Serviço do Prof. José Hilário, ícone da cirurgia na época).

Na Residência encantou-se com as cirurgias mamárias e chegou a organizar um curso sobre câncer de mama durante uma jornada médica do hospital.

Concluída a Residência decidiu se especializar na área das doenças das mamas; uma novidade e um desafio, não existia a especialidade de Mastologia e o assunto era considerado de menor importância, apenas uma parte da Ginecologia. Achavam que não se justificavam estudos aprofundados e não existiria demanda de pacientes para um especialista.

O jovem médico era Antônio Figueira, um visionário. Concebera uma especialidade médica abrangente para tratar as doenças mamárias, com conhecimentos e habilidades multidisciplinares específicas, muito além do necessário para uma simples mastectomia. Não havia nenhum programa de treinamento assim, em nenhum lugar.

Por iniciativa pessoal idealizou seu próprio programa de treinamento. Primeiro estagiou na Clínica Ginecológica do Hospital de Ipanema, pois julgava necessário compreender endocrinologia ginecológica e, depois, na Clínica Ivo Pitanguy, para adquirir bases de cirurgia estética e reparadora.

¹Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio Libanês – São Paulo (SP), Brasil. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Ambicioso e obstinado, com desejo de aprender e de se aprimorar, no final de 1974 partiu para a Inglaterra. Primeiro cursou o mestrado e defendeu tese em Oxford, com o título de *“A long term study of the clinical and histological changes in benign mammary dysplasia”*. Foi orientado por E. Lee, e frequentou laboratório de Anatomia Patológica.

A seguir, após conhecer J. Hayward, chefe da Unidade de Mama do Guy’s Hospital de Londres, o primeiro médico inglês a se dedicar de tempo integral à clínica e cirurgia da mama, foi aceito como cirurgião senior da Unidade. Lá passou a aplicar recursos de Cirurgia Plástica integrada à Oncologia Mamária. Estagiou também com o famoso P. Forrest, em Edimburgo e com o radiologista H. Gravelle, em Cardiff. Frequentou os hospitais Royal Marsden e King’s College.

Depois do Reino Unido foi para os Estados Unidos. Novos estágios: com J. Urban, cirurgia, no Memorial, e com E. Montague, radioterapia, no M. D. Anderson. Interessado cada vez mais em cirurgia oncológica conheceu e observou a técnica de J. Bostwick, em Atlanta, e de R. Snyderman, em New Jersey.

Ao retornar em 1978, como professor auxiliar de Cirurgia da faculdade onde se formou, criou a Unidade de Patologia Mamária, começando a exercer e a ensinar a Mastologia como imaginara.

Inaugurou em 1979 uma clínica particular sofisticada, destinada à nova especialidade, o Instituto da Mama. Foi um dos primeiros médicos brasileiros a atender exclusivamente doenças da mama (o outro foi Franco Montoro). Logrou grande sucesso, acolhendo pacientes de todo o Nordeste. Teve inúmeros assistentes, competentes e fiéis, destacando-se nos últimos tempos João Esberard e Ana Leide.

Exercia a profissão em sua plenitude: era excelente cirurgião, laudava mamografias, administrava quimioterapia, realizava reconstrução mamária; ensinava e pesquisava. Recebeu *fellows* do Brasil inteiro e de outros países, que se tornaram seus discípulos e que formaram a Associação de Ex-alunos do Prof. Antônio Figueira.

Editou vários livros. Publicou dezenas de artigos. Ministrou aulas e palestras em mais de 20 países. Defendeu tese de doutorado sob o título de *“Mastectomy radical modificada com reconstrução imediata através de uma incisão de mastoplastia redutora.”* Era técnica original sua, avançada para o momento, uma variante da atual mastectomia preservadora de pele, que não deixava cicatrizes estigmatizantes.

Em 1986, na sua escola, instituiu a primeira disciplina de Mastologia do Brasil e do Mundo, onde veio a atuar até falecer, sendo que, ao final, exercia além da função de professor, o honroso cargo de Diretor da faculdade. A criação desta disciplina teve repercussão internacional, a ponto de seu fundador ter sido citado por Umberto Veronesi, na conferência de encerramento do IV Congresso Europeu sobre Câncer de Mama, como o primeiro professor universitário de Mastologia no mundo.

Foi presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), fundou a Revista Brasileira de Mastologia — que este ano completa 25 anos —, foi um dos organizadores da Escola Brasileira de Mastologia e da Federação Latinoamericana de Mastologia (FLAM). Atento ao papel do voluntariado inaugurou a Associação dos Amigos do Peito de Recife. Presidiu a Sociedade Internacional de Senologia (SIS) e foi o único a presidir dois congressos mundiais desta sociedade, inclusive aquele considerado o maior de todos, em 1994, no Rio de Janeiro.

Líder nato, carismático e guerreiro. A ele a Mastologia brasileira muito deve. Por mais de vinte anos envolveu-se nos trabalhos associativos para reconhecimento da especialidade junto ao Conselho Federal de Medicina, da criação da Residência Médica e da nossa conquista definitiva como especialidade autônoma no país. Napoleão Bonaparte dizia que a vitória não pertence necessariamente aos mais fortes, mas, sim, aos que a perseguem por mais tempo. Os novos mastologistas, que às vezes parecem acreditar que tudo caiu do céu, precisam tomar conhecimento e reconhecer esta árdua e longa história de lutas e de vitórias, liderada por uma série de mastologistas hoje veteranos ou falecidos.

Também era alegre e brincalhão. Carinhoso e generoso com suas pacientes, sempre atendeu e operou carentes nos hospitais onde trabalhou.

Foi marido apaixonado, pai exemplar e avô dedicado.

Tinha grande prestígio. Na emocionante e concorrida cerimônia de seu funeral, colegas médicos, estudantes, pacientes, gente humilde, pessoas da alta sociedade, políticos e autoridades tornaram repleto o ambiente. Uma missa foi celebrada pelo arcebispo do Recife, com a participação do governador do estado. Presentes, Ruffo, nosso presidente e eu.

Fomos amigos por mais de 25 anos. Nós nos considerávamos como irmãos. Nutríamos forte e desinteressado bem querer, que se estendeu às nossas famílias. Eu fazia parte do que ele chamava de *dream team*, com Ribeiro, Luna, Henrique, Ezio e ele, sob a batuta do Prof. Pinotti.

Por fim, para homenageá-lo, cito verso de B. Brecht: “*Não basta ter sido bom quando deixar o mundo; é preciso deixar um mundo melhor*”.

Quem conviveu com Figueira sabe que ele procurou e construiu um mundo melhor ao seu redor, sobretudo para as doentes com câncer de mama, e um caminho mais fácil para os jovens médicos de hoje, com a mesma vocação que ele teve um dia. Deixou uma legião de pessoas que lhe são gratas, e muitos, muitos mesmo, amigos e admiradores.

Tota, que saudade.

Obrigado. Adeus.

Radioterapia das drenagens linfáticas em câncer de mama

Robson Ferrigno¹

A radioterapia no câncer de mama tem por objetivo evitar recaída local (mama presente após tratamento conservador ou plastrão após mastectomia) e recaída regional linfática (axila, fossa supraclavicular e mamária interna).

As indicações de radioterapia para as drenagens linfáticas bem como o volume dessa irradiação têm sido objeto de discussão há várias décadas. Durante muitos anos (até final da década de 1980), todas as drenagens linfáticas eram irradiadas independentes da cirurgia e das características de risco da doença. Com o passar dos anos, a radioterapia das drenagens linfáticas passou a ser realizada apenas em quatro ou mais linfonodos comprometidos e tanto a axila como a região da mamária interna deixaram de ser irradiadas devido aos resultados de estudos que mostraram baixa incidência de recorrência nessas regiões e sem impacto na sobrevida, principalmente quando a axila era bem esvaziada. Algumas controvérsias permaneceram em relação a algumas situações, tais como pacientes com um a três linfonodos comprometidos e para pacientes com axila negativa, porém, com alto risco de recaída linfonodal, tais como tumores grandes, axila não adequadamente esvaziada e tumores com receptores hormonais negativos. Faltavam, então, estudos prospectivos e randomizados para responder essas questões.

No ano passado foi publicada a metanálise do *Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group* (EBTCCG) para radioterapia após mastectomia, que mostrou benefício do emprego da radioterapia adjuvante, tanto para diminuição de recaída loco-regional como para aumento da sobrevida, em pacientes com linfonodos axilares positivos, incluindo aquelas com um a três linfonodos positivos. Não houve impacto da radioterapia entre as pacientes com linfonodos negativos¹. Por conta desse estudo, a indicação clássica de indicar apenas para quatro ou mais linfonodos passou a ser questionada.

No mês de julho de 2015, dois estudos prospectivos e randomizados foram publicados a respeito da radioterapia das drenagens linfáticas em câncer de mama: o estudo do Instituto Nacional do Câncer Canadense (NCIC CTG MA.20)² e o estudo multi-institucional europeu (EORTC 22922/10925)³.

O estudo canadense randomizou 1.832 pacientes com câncer de mama tratadas com cirurgia conservadora entre radioterapia adjuvante apenas na mama operada e radioterapia na mama e drenagens linfáticas da axila, fossa supraclavicular e mamária interna, tendo como objetivo principal a sobrevida global. Foram incluídas nesse estudo pacientes com linfonodos comprometidos e as com linfonodos negativos, porém, com alto risco de recaída regional (tumores ≥ 5 cm e tumores ≥ 2 cm e com menos de 10 linfonodos axilares removidos ou grau histológico 3 ou com receptores de estrógeno negativo ou com invasão linfovascular).

Com seguimento mediano de 10 anos, não houve diferença na sobrevida global (82,8 *versus* 81,8%; $p=0,38$) nem na mortalidade por câncer de mama (10,3 *versus* 12,3%; $p=0,11$). Houve aumento da sobrevida livre de doença no grupo de pacientes que recebeu radioterapia nas drenagens linfáticas (82 *versus* 77%; $p=0,01$) e também na sobrevida livre de metástase à distância (86,3 *versus* 82,4%; $p=0,03$). O efeito na sobrevida livre de doença foi ocasionado pela menor taxa de recidiva loco-regional nas pacientes com drenagens linfáticas irradiadas (4,8 *versus* 7,8%; $p=0,009$). Não houve aumento significativo de toxicidade graus 3 e 4 com a inclusão das

¹Universidade de São Paulo; Serviços de Radioterapia do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes; Sociedade Brasileira de Radioterapia
Endereço para correspondência: Robson Ferrigno – Rua Afonso Braz, 747, apto. 21B – Vila Nova Conceição – CEP 04511-011 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: rferrigno@uol.com.br

drenagens linfáticas, porém, as pacientes apresentaram maior chance de linfedema (8,4 *versus* 4,5%) e não houve aumento de plexopatia, toxicidade cardíaca ou segundo tumor primário, embora o seguimento ainda seja curto para avaliar essas últimas complicações.

Esse estudo traz como informação importante a ratificação da necessidade de irradiar as drenagens linfáticas nas pacientes com um a três linfonodos comprometidos, uma vez que 85% das pacientes randomizadas estavam nessa situação. Uma informação importante, extraída de subanálise, foi que o benefício na diminuição da recidiva regional foi maior entre as pacientes com receptores de estrógeno negativo.

Por outro lado, o estudo não prova o benefício de incluir a região da mama interna no plano da radioterapia. Atualmente, a maioria dos serviços inclui apenas a região da fossa supraclavicular quando da necessidade de irradiar as drenagens linfáticas. Além de não haver um braço do estudo com radioterapia da mama e fossa supraclavicular, não houve recidiva em mama interna nos dois grupos de pacientes. Entre as pacientes que recaíram em linfonodos, 63% foram na axila e 27% na região de fossa supraclavicular. A recidiva local na mama operada foi semelhante nos dois grupos. Os próprios autores reconhecem que não é possível identificar qual drenagem linfática irradiada (axila, fossa, mama interna ou todas) foi a responsável pelo benefício da diminuição da recidiva loco-regional e consequente aumento da sobrevida livre de doença.

Outro dado importante que não prova definitivamente a necessidade de irradiar as drenagens linfáticas nas pacientes com as características desse estudo é o fato de apenas 26% delas terem recebido quimioterapia com algum taxano. O estudo NSABP-B27, que comparou o emprego de quimioterapia neoadjuvante entre Adriamicina e Ciclofosfamida (AC) e AC + Taxotere, sem radioterapia, mostrou que a adição do Taxotere diminuiu a recidiva loco-regional em 9,5% em 10 anos ($p=0,08$)⁴. Esses dados sugerem fortemente que a quimioterapia utilizada atualmente, com inclusão de taxanos, promove um controle loco-regional melhor do que com apenas Adriamicina e Ciclofosfamida, o que pode anular o efeito de 5% obtido no estudo MA.20 com a inclusão das drenagens linfáticas no plano da radioterapia.

O fato do benefício da radioterapia das drenagens ter sido mais significativo entre as pacientes com receptores de estrógeno negativo sugere que uma análise molecular no futuro poderá identificar melhor qual grupo de pacientes poderá de fato ser beneficiado com o emprego de radioterapia das drenagens linfáticas.

O estudo europeu (EORTC) randomizou 4.004 pacientes com tumores de quadrantes centrais ou internos, independente do status da axila, e de quadrantes externos com axila positiva, entre radioterapia adjuvante apenas da mama operada ou do plastrão e radioterapia com inclusão das drenagens linfáticas da fossa supraclavicular e da mama interna. Com seguimento mediano de 10,9 anos, as pacientes do grupo que recebeu radioterapia nodal tiveram sobrevida global em 10 anos marginalmente maior (82,3 *versus* 80,7%; $p=0,06$), a mortalidade por câncer de mama menor (12,5 *versus* 14,4%; $p=0,02$), a sobrevida livre de doença maior (72,1 *versus* 69,1%; $p=0,04$), bem como a sobrevida livre de metástase à distância maior (78 *versus* 75%; $p=0,02$). Não houve diferença na taxa de recidiva ganglionar entre os grupos que receberam ou não radioterapia da fossa e mama interna. As taxas de recidiva em axila, fossa supraclavicular e mama interna em 10 anos entre as pacientes que não receberam radioterapia nodal foram de 1,9; 2,0 e 0,8%, respectivamente, e entre as que receberam, de 1,3; 1,5 e 0,2%, respectivamente.

Os resultados desse estudo devem ser analisados com cautela. A diferença de sobrevida entre os dois grupos foi de apenas 1,6% em 10 anos e com valor de p marginal (0,06). Além disso, não há descrição do tipo de quimioterapia adjuvante realizada nas pacientes. Como o estudo começou em 1990, o tratamento sistêmico empregado foi diferente do utilizado atualmente e, como no estudo MA.20, o pequeno benefício da radioterapia das drenagens linfáticas pode atualmente ser potencialmente compensado com a adição de novos quimioterápicos, como os taxanos, que sabidamente não só melhoraram a sobrevida global como também diminuíram as chances de recidiva loco-regional. As taxas muito pequenas e iguais de recaída nas regiões de drenagem linfática no estudo fortalece essa hipótese. Novos estudos randomizados no cenário de uma quimioterapia mais efetiva necessitam ser realizados para responder essa questão.

Um dado positivo do estudo é que não houve diferença de toxicidade tardia entre os dois grupos, o que sugere melhora da qualidade da radioterapia realizada nas últimas décadas e ausência de impacto negativo com a inclusão de irradiação nas áreas de drenagem linfática.

O estudo é insuficiente para validar o emprego de radioterapia na região de mama interna. Assim como no MA.20, não houve um braço de estudo com radioterapia da área do tumor primário (mama ou plastrão) e apenas fossa supraclavicular, prática essa muito frequente em nosso meio. Os autores também reconhecem na parte de discussão que não é possível identificar se os benefícios na sobrevida livre de doença e na sobrevida livre de metástase à distância foram pela irradiação da fossa supraclavicular ou da mama interna ou de ambas.

Enfim, os dois estudos trazem dados que devem ser analisados com cautela e não representam uma mudança de conduta na prática atual, principalmente num cenário com esquemas de quimioterapia mais efetivos. Ao aumentar o volume de irradiação poderemos estar aumentando as chances de complicações sem um real benefício comprovado.

A inclusão das drenagens linfáticas no plano de radioterapia e quais devem ser tratadas é uma decisão que deve levar em conta as características individuais de cada paciente e a qualidade técnica da radioterapia disponível em cada serviço. A individualização através de análises moleculares é o futuro para melhor direcionar essa decisão.

A informação mais importante dos dois estudos para nossa prática diária é a inclusão de pelo menos a fossa supraclavicular no plano de radioterapia nas pacientes com um a três linfonodos comprometidos.

Referências

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383(9935):2127-35.
2. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Eng J Med*. 2015;373(4):307-16.
3. Poortmans P, Collette S, Kirkove C, Limbergen EV, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Eng J Med*. 2015;373:317-27.
4. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE Jr, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3960-6.

Association of metabolic alterations with prognostic factors in malignant breast neoplasms

Associação de alterações metabólicas com fatores prognósticos em neoplasias malignas de mama

Rosekeila Simões Nomelini¹, Fabíola Souza de Oliveira Flores Navarro², Ana Luísa Batista Pena³, Beatriz Martins Tavares-Murta⁴, Eddie Fernando Candido Murta¹

Keywords

Breast neoplasms
Metabolic diseases
Prognosis
Cholesterol
Triglycerides

Descritores

Neoplasias da mama
Doenças metabólicas
Prognóstico
Colesterol
Triglicerídeos

ABSTRACT

Objectives: There are few studies in the literature correlating metabolic alterations with prognostic factors in breast cancer. The aims of this study were to evaluate serum levels of total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides and fasting glucose, weight, body mass index and blood pressure, and relate them to prognostic factors (stage, lymph node involvement, histological grade, estrogen and progesterone receptors, ki-67 and Her2/neu) in patients with breast cancer. **Methods:** A retrospective study was conducted in Mastology Service of the Discipline of Gynecology and Obstetrics/Oncological Research Institute (IPON) of the Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). We evaluated 100 patients with breast cancer treated at Mastology Clinic (surgical and/or clinical treatment). Serum levels of total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides and fasting glucose, weight, body mass index, blood pressure, staging, lymph node involvement, histological grade and immunohistochemical panel (estrogen and progesterone receptors, ki-67 and HER-2/neu) were recorded. Data were expressed as the mean \pm standard deviation, and the values were compared by using Student's t-test. P-values less than 0.05 were considered statistically significant. **Results:** Histological grades 1 and 2 were significantly correlated with higher HDL serum levels ($p=0.02$). Higher levels of triglycerides were found more frequently in grade 3, and highest weight was related to Ki-67 positive, but only with a trend towards significance ($p=0.07$). **Conclusion:** HDL can be related to prognosis in breast cancer.

RESUMO

Objetivos: Há poucos estudos na literatura relacionando alterações metabólicas com fatores prognósticos em câncer de mama. Os objetivos desse estudo foram avaliar os níveis séricos de colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e glicemia de jejum, peso, índice de massa corporal e pressão arterial, e relacioná-los com fatores prognósticos (estadiamento, envolvimento linfonodal, grau histológico, receptores de estrógeno e progesterona, ki-67 e Her2/neu) em pacientes com câncer de mama. **Métodos:** Um estudo

Study carried out at Discipline of Gynecology and Obstetrics/ Oncological Research Institute (IPON) of Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) – Uberaba (MG), Brazil.

¹Department of Gynecology and Obstetrics/IPON of the UFTM – Uberaba (MG), Brazil.

²Santa Casa de Misericórdia – São José do Rio Preto (SP), Brazil.

³Hospital Federal da Lagoa – Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

⁴Associated Professor of Pharmacology/IPON of the UFTM – Uberaba (MG), Brazil.

Address for correspondence: Rosekeila Simões Nomelini – Discipline of Gynecology and Obstetrics/Oncological Research Institute (IPON) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Avenida Getúlio Guaritá, s/n – Abadia – CEP 38025-440 – Uberaba (MG), Brazil – E-mail: rosekeila@terra.com.br
Conflict of interests: nothing to declare.

Received in: 07/27/2015. Accepted in: 07/31/2015

*retrospectivo foi realizado no Serviço de Mastologia da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia e Instituto de Pesquisa em Oncologia (IPON) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Nós avaliamos 100 pacientes com câncer de mama tratadas no Serviço de Mastologia (tratamento clínico ou cirúrgico). Níveis séricos de colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e glicemia de jejum, peso, índice de massa corporal, pressão arterial, estadiamento, envolvimento linfonodal, grau histológico e painel imuno-histoquímico (receptores de estrogênio e progesterona, ki-67 e Her2/neu) foram registrados. Dados foram expressos em média \pm desvio padrão, e os valores foram comparados utilizando-se o test t de Student. Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** Graus histológicos 1 e 2 foram relacionados significativamente com níveis séricos mais altos de HDL ($p=0,02$). Níveis mais elevados de triglicérides foram encontrados mais frequentemente em tumores grau 3, e peso mais alto foi relacionado com positividade de Ki-67, mas apenas com tendência à significância ($p=0,07$). **Conclusão:** Níveis séricos de HDL podem estar relacionados ao prognóstico em neoplasia maligna de mama.*

Introduction

Recent studies have shown a significant association between metabolic syndrome and breast cancer¹. Moreover, inflammatory and metabolic mechanisms can be related to breast cancer. New adequate and specific biomarkers that prove the relationship between these mechanisms and the prognosis of breast cancer could help in choosing the best adjuvant therapy. Low serum levels of HDL cholesterol, increased fasting glucose and triglycerides, weight gain after menopause, abdominal obesity, hypertension, high dosage of insulin-like growth factor insulin in the blood and other determinants metabolic syndrome appear to be associated with increased risk of developing breast cancer. Still, metabolic and hormonal parameters related to metabolic syndrome appear to directly affect the prognosis of these patients¹⁻³.

The metabolic syndrome is associated with increased risk of developing cardiovascular disease and diabetes mellitus. Environmental factors, especially abdominal obesity and physical inactivity, are widely implicated, but some individuals are genetically predisposed to insulin resistance. Women treated for breast cancer appear to be at additional risk of metabolic syndrome resulting from excess adiposity and the effect of treatments. The association of lipid accumulation with aggressive behavior was demonstrated in an estrogen receptor negative cancer cell line⁴. Differences in lipid uptake and storage capability may explain the differential effect of a low-fat diet on human breast cancer recurrence. Exogenous cholesterol can confers a proliferative advantage to basal-like breast cancer cells⁵.

Malignant neoplasm of breast is the most common cancer in women. The presence of subclinical chronic inflammation and insulin resistance associated with obesity alter the regulation of liponeogenesis in humans, and BRCA1 expression may be involved in this process. Metabolic disorders are very prevalent in the population. The discovery of new prognostic factors

in breast cancer-related metabolic changes could have an impact on follow-up of patients with this disease³.

There are few studies in the literature correlating clinical and laboratory parameters related to metabolic syndrome with prognostic factors in breast cancer. The hypothesis of this study is the presence of relationship between clinical and pathological factors of poor prognosis with the presence of alterations in the metabolic balance.

Objectives

The aims of this study were to evaluate serum levels of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), triglycerides and fasting glucose, weight, body mass index (BMI) and blood pressure, and relate them to prognostic factors (stage, lymph node involvement, histological grade, estrogen and progesterone receptors, ki-67 and Her2/neu) in patients with breast cancer.

Methods

A retrospective study was conducted in Mastology Service of the Discipline of Gynecology and Obstetrics of Oncological Research Institute (IPON) of the Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). We evaluated 100 patients treated at Mastology Clinic with confirmed histologic diagnosis of breast cancer. Surgical and clinical treatments have been conducted. The pathological paraffin and immunohistochemical panel (estrogen and progesterone receptors, ki-67 and Her2/neu) were performed by experienced pathologists of Special Pathology Discipline of the UFTM. The study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the UFTM.

Immunohistochemistry was considered positive for Her2/neu when the immunostaining was 3+. Ki-67 index was considered

positive when greater than or equal to 14% of neoplastic cells were immunostained.

Serum levels of total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides and fasting glucose, weight, BMI, blood pressure, staging, lymph node involvement, histological grade and immunohistochemical panel (estrogen and progesterone receptors, ki-67 and HER-2/neu) were recorded.

GraphPad InStat software (GraphPad, San Diego, CA, USA) was utilized. According to the distribution (Kolmogorov-Smirnov test), data were expressed as the mean \pm standard deviation (SD), and the values were compared by using Student's t-test. P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

Mean weight was 66.9 \pm 13.67 kg. Mean height was 1.57 \pm 0.07 m. Mean cholesterol, LDL, HDL, triglycerides and fasting glucose were respectively 205.13 \pm 47.15 mg/dL, 125.13 \pm 42.45 mg/dL, 50.67 \pm 14.48 mg/dL, 158.93 \pm 77.95 mg/dL and 99.58 \pm 37.52 mg/dL.

Table 1 shows the metabolic parameters related to clinical and pathological prognostic factors. Histological grades 1 and 2 were significantly correlated with higher HDL serum levels (p=0.02), compared with grade 3. Higher levels of triglycerides were found more frequently in grade 3, and highest weight was related to Ki-67 positive, but only with a trend towards significance (p=0.07). There was no statistical significance in relation to

other parameters, or in relation to systolic and diastolic pressure (data not shown in Table 1).

Discussion

There is an increase in senescent population in the Western world, and an increase in the number of people with chronic diseases. The most common comorbidity among these is diabetes mellitus, which can also be a possible risk factor for breast cancer and prognostic factor. One study showed that patients with diabetes and breast cancer with negative estrogen receptor had more than 2-fold higher risk for distant metastasis than patients without diabetes. Diabetes has also been associated with an almost 2-fold increase in mortality within five years follow-up period⁶. The presence of the metabolic syndrome can be considered an important prognostic factor for recurrence of breast cancer².

An association of low plasma HDL-cholesterol with risk of breast cancer has been demonstrated⁷. Studies suggest that patients with breast cancer are exposed to oxidative stress conditions caused by excess generation of reactive oxygen species and reduced antioxidant levels in target cells and tissues, and it is closely related to all aspects of cancer treatment carcinogenesis and prevention. Reactive oxygen species are able to change all major classes of biomolecules such as lipids, proteins and nucleic

Table 1. Metabolic parameters related to clinical and pathological prognostic factors in patients with breast cancer (n=100)

	Weight Mean \pm SD	BMI Mean \pm SD	Fasting glucose Mean \pm SD	Cholesterol Mean \pm SD	HDL Mean \pm SD	LDL Mean \pm SD	Triglycerides Mean \pm SD
Grade							
1 / 2	66.5 \pm 13.2	27.5 \pm 4.9	100.5 \pm 41.1	209.1 \pm 48.8	52.7 \pm 14.3*	127.3 \pm 44.5	150.1 \pm 73.4**
3	68.4 \pm 15.3	28.3 \pm 5.2	96.1 \pm 17.2	187.9 \pm 36.2	39.2 \pm 9.8	112.9 \pm 27.4	206.5 \pm 90.5
Stage							
0-II	67.8 \pm 13.6	27.9 \pm 5	102.2 \pm 41.1	205.9 \pm 48.5	48.8 \pm 13	127.1 \pm 44.2	162.5 \pm 78.6
III / IV	62.8 \pm 13.3	26.2 \pm 4.5	88.7 \pm 12.3	200.5 \pm 40.9	60.8 \pm 18.9	115.7 \pm 33.3	142.5 \pm 77.4
Lymph nodes							
Negative	67.6 \pm 13.4	27.8 \pm 4.9	101.3 \pm 44.2	210.4 \pm 49.3	51.6 \pm 15.9	129.4 \pm 44.1	159.8 \pm 69.2
Positive	65.3 \pm 14.1	27.2 \pm 4.8	96 \pm 17.1	189.2 \pm 37.2	47.8 \pm 9.1	114.2 \pm 37.1	156.3 \pm 101.8
ER							
Negative	68.3 \pm 13.6	39.5 \pm 3.1	90.6 \pm 11.5	204.9 \pm 46.6	52.1 \pm 11	128.8 \pm 37.1	149.2 \pm 44.5
Positive	66.3 \pm 13.7	39.7 \pm 4.2	103.5 \pm 44	205.1 \pm 47.9	50.2 \pm 15.5	124.1 \pm 44.2	162.1 \pm 86.3
PR							
Negative	66.1 \pm 13.9	27.4 \pm 4.9	99.3 \pm 41.3	202.2 \pm 42.4	50.4 \pm 15.5	125.6 \pm 35.6	149.6 \pm 69.5
Positive	68.1 \pm 13.3	27.9 \pm 4.9	100.6 \pm 31.1	208.5 \pm 53	51 \pm 13.4	124.5 \pm 50.2	170.5 \pm 87.7
Ki-67							
Negative	64.4 \pm 12.7***	27.2 \pm 4.7	94.8 \pm 24.2	214.6 \pm 50.9	53.5 \pm 17.2	136.5 \pm 43.1	145.4 \pm 60
Positive	69.4 \pm 14.3	28.1 \pm 5.1	105.3 \pm 48,8	198.3 \pm 44.9	42.5 \pm 11.1	113.7 \pm 40.3	170.7 \pm 92.4
Her2-neu							
Negative	67.3 \pm 14.1	27.7 \pm 5.1	95 \pm 20.2	207.6 \pm 50	51 \pm 14.9	127.8 \pm 45	160.2 \pm 78.3
Positive	64.1 \pm 10.1	26.9 \pm 4	127.5 \pm 84.1	192.3 \pm 27.6	49 \pm 12.4	110.2 \pm 18.9	152.8 \pm 81

ER: Estrogen Receptor. PR: Progesterone Receptor. *p=0.02 compared to grade 3; **p=0.07 compared to grade 3; ***p=0.07 compared to positive Ki-67.

acids. These changes may not only change the structure of these molecules but also can change the function. Moreover, there is an increasing evidence for an involvement of lipids, lipid metabolism and lipid peroxidation in the development of breast cancer^{8,9}.

Another study examined laboratory parameters in premenopausal women with a family history of breast cancer, and demonstrated significant increase in fasting and postprandial glucose, in fasting and postprandial insulin, insulin resistance and serum triglycerides, when compared with women with no family history of breast cancer. So, there may be an association between family history of breast cancer and insulin resistance syndrome. The study also showed a significant decrease in HDL among women with a family history of breast cancer¹⁰. Studies have shown that HDL changes that may occur in patients with breast cancer can accelerate metastasis and progression of breast cancer. These results suggest an additional route for the search for therapeutic strategies for patients with breast cancer based on the oxidized HDL adverse effects on the breast cancer metastasis, which is the leading cause of increased mortality. Changes in HDL (such as glycation, oxidation, diabetic HDL) can lead to accelerated progression, proliferation, migration and invasion of breast cancer^{8,9}.

In our study, higher HDL levels significantly related with well and moderately-differentiated tumors. This result may reflect a better prognosis in patients with a better lipid profile. Moreover, high serum levels of triglycerides were related to higher histological tumor grade, therefore reflecting a worse prognosis. However, there was only a tendency to statistical significance, perhaps because of small sample size.

A randomized study selected women for ten years, grouping them into two groups: usual diet and diet with reduction of lipids, demonstrating that small reductions in lipid consumption reduced serum concentrations of estradiol, estradiol binding globulin, estrone, and estrone sulfate in the follicular phase, and increased testosterone in the luteal phase of the menstrual cycle. These results indicate that small reductions in the consumption of lipids in adolescence reduce hormone levels related to increased risk for breast cancer¹¹.

In a study performed in Norway, there were evaluated 1,364 women with breast cancer. Women with a BMI 30 kg/m² had higher mortality compared with women with a BMI between 18.5 and 25 kg/m². Among women with a BMI up to 25 kg/m², improved survival was observed in those who regularly engaged in physical activity compared to sedentary women¹². A cohort study showed that menopausal women with metabolic syndrome have higher risk of breast cancer. Obesity is a known risk factor for breast cancer recurrence and metastasis, both before and after menopause³. In our study, Ki67 positivity was related to greater weight, indicating a worse prognosis, but there was only a tendency to statistical significance, perhaps because of small sample size. The positivity

for estrogen receptors, progesterone and HER2 showed no relevance in the present study.

A prospective study demonstrated the importance of serum LDL in patients with breast cancer as a prognostic factor. Thus, the metabolism of cholesterol can be an important therapeutic target for patients with breast cancer. LDL serum levels above 117 mg/dL were associated with a worse prognosis characteristics, such as high histological grade, higher proliferative rate and more advanced clinical stage. Patients with LDL cholesterol >144 mg/dL were also more likely to have lymph node metastasis. In addition, there was a relationship of elevated serum LDL with Her2/neu (ErbB2) positive¹³. Simvastatin can modulate estrone sulfate concentrations, and new investigations could show a potential chemopreventive activity in breast cancer^{14,15}.

One limitation of this study is the small sample size. However, it was able to demonstrate the relationship between HDL levels with the degree of tumor differentiation, and may be targeted by new future studies.

Conclusion

Serum levels of HDL, triglycerides and weight may be related to prognosis in malignant neoplasm of the breast. To our knowledge, this is the first study in the literature that found a positive relation between high levels of HDL and lower tumor grade. Further studies with a larger number of patients are required to elucidate the role of metabolic disorders and prognosis in patients with breast cancer, which may be new target for these disease management strategies.

Acknowledgements

The authors wish to acknowledge CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), FUNEPU (Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba) and the FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais).

References

1. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Sacerdote C, Ricceri F, Tumino R, et al. Metabolic syndrome and breast cancer risk: a case-cohort study nested in a multicentre italian cohort. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128891.
2. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturilli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer*. 2006;119(1):236-8.
3. Berrino F, Villarini A, Traina A, Bonanni B, Panico S, Mano MP, et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;147(1):159-65.

4. Antalis CJ, Arnold T, Rasool T, Lee B, Buhman KK, Siddiqui RA. High ACAT1 expression in estrogen receptor negative basal-like breast cancer cells is associated with LDL-induced proliferation. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(3):661-70.
5. Antalis CJ, Uchida A, Buhman KK, Siddiqui RA. Migration of MDA-MB-231 breast cancer cells depends on the availability of exogenous lipids and cholesterol esterification. *Clin Exp Metastasis.* 2011;28:733-41.
6. Schrauder MG1, Fasching PA, Häberle L, Lux MP, Rauh C, Hein A, et al. Diabetes and prognosis in a breast cancer cohort. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011; 137(6):975-83.
7. Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Mink PJ, Alberg AJ, Shahar E, Folsom AR. HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study. *Ann Epidemiol.* 2008;18:671-7.
8. Pan B, Hen H, Lv X, Zhao Y, Yu B, He Y, et al. Hypochlorite-induced oxidative stress elevates the capability of HDL in promoting breast cancer metastasis. *J Transl Med.* 2012;10:65.
9. Pan B, Ren H, Ma Y, Liu D, Yu B, Ji L, et al. High-density lipoprotein of patients with type 2 diabetes mellitus elevates the capability of promoting migration and invasion of breast cancer cells. *Int J Cancer.* 2012;131(1):70-82.
10. Rezzonico JN, Sayegh F, Rezzonico M, Rezzónico M, Gago FE, Masia E, et al. Insulin resistance and familial history of breast cancer. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(6):288-93.
11. Mahabir S. Association between diet during preadolescence and adolescence and risk for breast cancer during adulthood. *J Adolesc Health.* 2013;52:S30-5.
12. Emaus A, Veierød MB, Tretli S, Espetvedt S, Friedenreich C, Ellison PT, et al. Physical activity, heart rate, metabolic profile, and estradiol in premenopausal women. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(6):1022-30.
13. Santos CR, Fonseca I, Dia S, Almeida JCM. Plasma level of LDL-cholesterol at diagnosis is a predictor factor of breast tumor progression. *BMC Cancer.* 2014;14:132.
14. Kopecka J, Campia I, Olivero P, Pescarmona G, Ghigo D, Bosia A, et al. A LDL-masked liposomal-doxorubicin reverses drug resistance in human cancer cells. *J Control Release.* 2010;149(2):196-205.
15. Higgins MJ, Prowell TM, Blackford AL, Byrne C, Khouri NF, Slater SA, et al. short-term biomarker modulation study of simvastatin in women at increased risk of a new breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):915-24.

Simple magnetic resonance imaging criteria can differentiate ductal carcinomas *in situ* from invasive carcinomas

Cr terios simples de imagem por ressonância magnética podem diferenciar carcinomas ductais in situ de carcinomas invasivos

João Ricardo Maltez de Almeida¹, André Boechat Gomes¹, Thomas Pitangueira Barros², Paulo Eduardo Fahel³, Mário de Seixas Rocha⁴

Keywords

Magnetic resonance imaging
Diffusion
Pathology
Breast neoplasms
Carcinoma, intraductal, noninfiltrating

Descritores

Imagem por ressonância magnética
Difus o
Patologia
Neoplasias da mama
Carcinoma intraductal n o infiltrante

ABSTRACT

Objective: To investigate if apparent diffusion coefficient (ADC) values can discriminate ductal carcinomas *in situ* (DCIS) from invasive carcinomas and to test the incremental gain of a model combining these measurements to dynamic contrast-enhanced (DCE) main pattern (mass *versus* non-mass). **Methods:** Forty-four lesions (12 DCIS and 32 invasive cancers) were reviewed by two examiners, their ADCs were averaged, and they were classified according to enhancement patterns. A logistic regression model with ADC values and enhancement patterns was devised. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to compare the discriminative performance of isolated ADCs to the regression model by their areas under the curve (AUCs). **Results:** ADC values were significantly different between lesion types ($p=0.034$), with mean of $1.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for DCIS and $1.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for invasive cancers. The model grouping enhancement patterns and ADC values had better performance (AUC=0.80) than isolated ADCs (AUC=0.71), though the difference was not statistically significant ($p=0.105$). **Conclusion:** ADC measurements of pre-invasive breast lesions are substantially different from those of invasive cancers. When ADC measurements are associated with main enhancement patterns, the performance of the technique is increased.

RESUMO

Objetivo: Investigar se valores de coeficiente de difusão aparente (ADC) podem discriminar carcinomas ductais *in situ* (CDIS) de carcinomas invasivos e testar o ganho incremental de modelo combinando tais medidas ao padrão principal de realce (nódulo *versus* realce não nodular) do estudo contrastado dinâmico (ECD). **Métodos:** Quarenta e quatro lesões (12 CDIS e 32 cânceres invasivos) foram revisadas por dois examinadores, seus ADCs médios calculados e elas foram classificadas de acordo com padrões de realce. Um modelo de regressão logística com valores de ADC e padrões de realce foi delineado. Curvas receiver operating characteristic (ROC) foram utilizadas para comparar a performance discriminativa dos ADCs isolados ao modelo de regressão através de suas áreas sob a curva (AUCs). **Resultados:** Os valores de ADC foram significativamente diferentes entre tipos de lesão ($p=0,034$), com média de $1,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para CDIS e $1,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para cânceres invasivos.

Trabalho realizado na Clínica de Assistência   Mulher (Grupo CAM) – Salvador (BA), Brasil.

¹Departamento de Diagnóstico por Imagem do Grupo CAM – Salvador (BA), Brasil.

²Programa de Pós-gradua o em Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) – Salvador (BA), Brasil.

³Departamento de Patologia do Grupo CAM – Salvador (BA), Brasil.

⁴Programa de Pós-gradua o em Medicina e Saúde Humana da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

Endereço para correspondência: João Ricardo Maltez de Almeida – Rua Oswaldo Valente, 644, apto. 901 Itaigara – CEP 41815-090 – Salvador (BA), Brasil – E-mail: jrmaltez.a@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 10/07/2015. **Aceito em:** 16/07/2015

O modelo agrupando padrões de realce e valores de ADC teve melhor performance (AUC=0,80) do que ADCs isolados (AUC=0,71), ainda que a diferença não tenha sido estatisticamente significativa (p=0,105). Conclusão: Medidas de ADC de lesões mamárias pré-invasivas são substancialmente diferentes daquelas de cânceres invasivos. Quando medidas de ADC são associadas aos principais padrões de realce, a performance da técnica é aumentada.

Introduction

Ductal carcinomas *in situ* (DCIS) have imaging characteristics that consistently differentiate them from invasive breast cancers^{1,2}. Although microcalcifications demonstrated by mammography are considered their most typical finding^{3,4}, ultrasound and, particularly, magnetic resonance imaging (MRI) have been shown to play an important role in their identification^{2,5,6}. In fact, recent data have demonstrated that MRI has the highest sensitivity in detecting this type of lesion (around 92%), with acceptable specificity and greater overall accuracy for higher-grade lesions than mammography^{1,6}.

Traditional MRI criteria based on dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging might be coupled with newer techniques — diffusion-weighted imaging (DWI), diffusion-tensor imaging (DTI), proton spectroscopy etc. — to better explore the histologic intricacies of breast neoplasms⁷⁻⁹. Among these techniques, DWI is probably the most widespread, due to its availability, relatively fast acquisition and ease of interpretation¹⁰. It reflects the microstructural properties of *in vivo* tissue, such as cell density, nucleus-to-cytoplasm ratio and membrane integrity^{11,12}. When apparent diffusion coefficients (ADCs) are derived, a valuable quantitative parameter is obtained. There is evidence that these measurements are even correlated to biologic minutiae like the histologic grades of DCIS¹³. As a logical consequence, it could potentially discriminate pre-invasive from invasive carcinomas, leading to relevant therapeutic management implications¹⁴.

In this study, we intend to investigate (a) if ADC measurements of DCIS are significantly different from those of invasive breast carcinomas, and (b) what would be the incremental gain of a predictive model that incorporates ADC values and simple DCE-MRI criteria.

Methods

This study is derived from a larger project started by the collaboration of a private reference center in Women's Care and an academic institution. The independent review board of the latter approved it and Informed Consent was waived due to the anonymization protocol and retrospective nature.

Patients and lesions

The original imaging databank was composed of 158 anonymized studies performed between November 2009 and December 2013, in which 199 lesions considered suspicious (BI-RADS® 4) were found. This patient collective was already used for other purposes¹⁵. For the present study, we have excluded non-malignant lesions, those smaller than 0.5 cm (foci) or without available histopathologic confirmation, and studies without DWI acquisition or with imaging artifacts considered, by any of the reviewers, as prominent enough to interfere with their diagnostic performance. As a consequence, 78 lesions were excluded for lack of documented pathology, 59 findings were non-malignant, 16 were dropped because of image artifacts (magnetic field inhomogeneity and patient movement) and 2 lesions were too small to be adequately evaluated by DWI, resulting in 44 available lesions in 40 patients.

Imaging technique

All the examinations were performed on a single 1.5 T MR unit (Signa Excite HDxT, GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin), with patients in the prone position using an eight-channel dedicated breast coil. Sagittal T1 and fat-saturated T2-weighted images were followed by DCE imaging (VIBRANT, GE Healthcare; TR/TE, 5,5/2,7; flip angle, 15°; bandwidth, 50.0; number of excitations, 1; matrix size, 320 X 192; field of view, 200 X 200 mm; slice thickness, 3 mm; intersection gap, 0 mm; reduction factor, 2), with 1 prior and 5 post-contrast serial acquisitions. We injected 0.1 mmol/kg of gadoterate meglumin (Dotarem, Guerbet) in *bolus*, followed by 20 mL saline flush. DWI sequence is always the last to be acquired and we employ gradients in six directions with b=0 and 750 sec/mm² (TR/TE, 11.7/96; number of excitations, 8; matrix size, 256 x 224; field of view, 340x340 mm; slice thickness, 3.5 mm; intersection gap, 0.5 mm), using array spatial sensitivity parallel imaging (ASSET, GE Healthcare). Detailed protocol has been published elsewhere¹⁵.

Image analysis

Two experienced radiologists (each with a minimum of 1,000 breast MRI readings), blinded to any patient data and pathologic outcome, independently analyzed and described the lesions according to BI-RADS® directives and worst-curve delayed enhancement kinetics (*i.e.* late progressive enhancement was classified

as Type 1 curve, plateau enhancement was described as Type 2, and washout pattern was described as Type 3). They also measured ADC values, which were later arithmetically averaged. Any divergences were settled by consensus review. These evaluations took place in an offline workstation (Advantage, version 4.4, GE Healthcare) with full post-processing capabilities, equipped with the FuncTool software package (GE Healthcare).

Pathologic analysis

All the available pathologic outcomes were obtained from a restricted version of our electronic records, which was linked to the anonymized image databank by our information technology team. The private institution's pathologists in charge of analyzing the biologic material are all subspecialized in breast diseases and classified them according to standard criteria. One of the authors of this study is a member of the Pathology Department of the clinic and reviewed the reports for inconsistencies. Therefore, all the outcomes classified as DCIS or invasive carcinomas, of any subtype, were selected from the main cohort of participants. Cases of mixed pathologic findings, such as DCIS with unambiguous invasive component, were grouped according to the most aggressive feature.

The majority of the biologic specimens were obtained by surgical excisions. We also included more limited tissue sampling methods that provided sufficient material for histopathologic analysis. Therefore, core biopsies using 14-gauge needles and spring-loaded device (Magnum-Bard), as well as vacuum-assisted biopsies employing 9-gauge needles and the automatic tissue extraction and collection system (ATEC, Suros Surgical Systems), were deemed acceptable. We routinely guide biopsy procedures by mammography or ultrasound after thorough site-correlation with MRI findings. This is done due to practical and monetary reasons. Whenever there is doubt about the proper location of the abnormality, we recommend MRI-guided localization or vacuum-assisted biopsy, as our center has the means for such procedures.

Statistical analysis

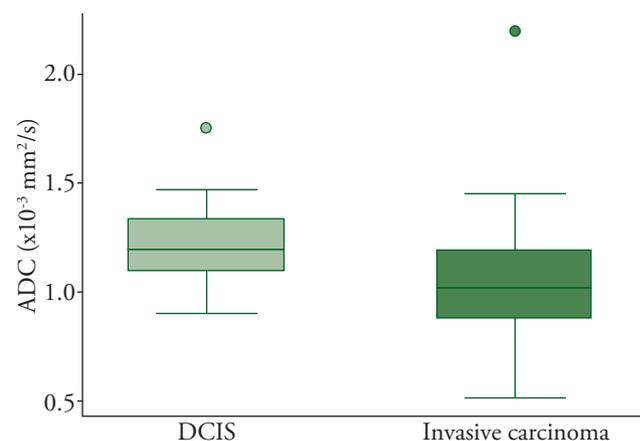
We have studied, as dependent variables, age of patients, lesion size, frequency of each outcome, main enhancement patterns (mass *versus* non-mass) and averaged ADC measurements. Non-parametric tests were applied and consisted of Wilcoxon Sum-Rank test and Pearson's χ^2 test for frequencies (or Fisher's exact test when less than five outcomes were available). We also designed a simple unsaturated logistic regression model with forceful insertion of ADC measurements and main enhancement types as predictor variables, examining its goodness of fit by Hosmer-Lemeshow test. Receiver operating characteristic (ROC) curves, with their respective areas under the curve (AUC), were calculated and compared. The level of significance considered for all the tests was 5% ($p < 0.05$).

Results

The 40 patients studied had median age of 54 years (interquartile range — IQR=43–62 years) and presented 44 malignant lesions ranging from 0.6 to 10.0 cm, median of 2.2 cm (IQR=1.5–4.7 cm), with no significant difference between DCIS and invasive cancers concerning these two parameters ($p=0.906$ and $p=0.187$, respectively). We observed 12 (27.3%) cases of DCIS and 32 (72.7%) invasive carcinomas, which comprised 22 (68.8%) invasive ductal carcinomas, 6 (18.8%) invasive lobular cancers, 2 (6.3%) mucinous carcinomas and 2 (6.3%) neuroendocrine tumors (these percentages might not add to 100% due to rounding). Thirty-two surgical procedures provided most of the diagnoses (9 DCIS and 23 invasive carcinomas); the remaining outcomes were delivered by 11 core-biopsies (2 DCIS and 9 invasive carcinomas) and 1 vacuum-assisted biopsy (DCIS) guided by mammography.

Eleven out of 12 *in situ* carcinomas displayed non-mass enhancement (NME) pattern (91.7%), while 18 out of 32 invasive cancers (56.3%) presented as masses ($p=0.006$). ADC values were also significantly different between histologic types ($p=0.034$), with mean of $1.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (standard deviation — SD=0.23) for DCIS and $1.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD=0.32) for invasive carcinomas; their medians and IQRs are presented in a boxplot graph (Figure 1). An ADC cutoff level correspondent to the mean displayed by invasive cancers would provide an overall sensitivity of 59.4% and specificity of 83.3%, correctly classifying 65.9% of the lesions (Table 1).

The pre-invasive or invasive nature of cancers was not distinctively associated to any particular kinetic enhancement curve in the sample (Table 1). It is worth noting, though, that only 1 DCIS (8.3%) displayed washout (Type 3) curve. In addition to that, Types 2 and 3 curves, when considered together,



ADC: apparent diffusion coefficient; DCIS: ductal carcinomas *in situ*
Figure 1. Boxplot graph displays different medians, with interquartile ranges for ductal carcinomas *in situ* and invasive carcinomas: 1.19 (IQR 1.10–1.34) and 1.02 (IQR 0.88–1.19). The outlier observed in the invasive cancers' group (dark green circle) corresponds to a mucinous carcinoma

were significantly more prevalent ($p=0.038$) in invasive cancers, as 26 out of 32 (81.3%) showed these types of enhancement (Figures 2 and 3).

ADC measurements alone demonstrated acceptable performance in differentiating DCIS from invasive cancers

(AUC=0.71). The regression model containing these values and main enhancement patterns (mass *versus* non-mass) was well fitting ($p=0.707$) and showed improved discrimination of lesions (AUC=0.80), although not reaching the statistical significance level ($p=0.105$) (Figure 4).

Table 1. Imaging characteristics of ductal carcinomas *in situ* and invasive carcinomas (n=44)

	DCIS (n=12)	Invasive carcinoma (n=32)	p-value*
	n (%)**	n (%)**	
Enhancement pattern			0.006
Mass	1 (8.3)	18 (56.3)	
Non-mass	11 (91.7)	14 (43.8)	
Kinetic curve			0.082
Type 1	6 (50.0)	6 (18.8)	
Type 2	5 (41.7)	15 (46.9)	
Type 3	1 (8.3)	11 (34.4)	
ADC cutoff ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)			0.017
>1.05	10 (83.3)	13 (40.6)	
≤ 1.05	2 (16.7)	19 (59.4)	

*p-values calculated using Fisher's exact test; **percentages might not add to 100% due to rounding; ADC: apparent diffusion coefficient; DCIS: ductal carcinomas *in situ*

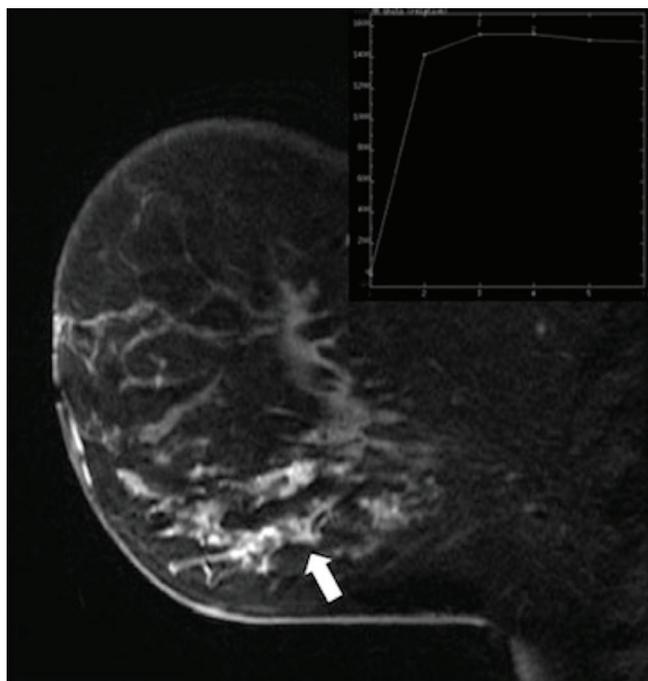


Figure 2. Sagittal fat-saturated post-contrast T1-weighted image with kinetic enhancement curve (detail). There is non-mass clumped enhancement in the lower quadrants of the left breast (arrow), with rapid initial enhancement and late phase plateau tendency (Type 2 curve). The lesion was proven to be high-grade ductal carcinoma *in situ* with necrosis, after surgical excision

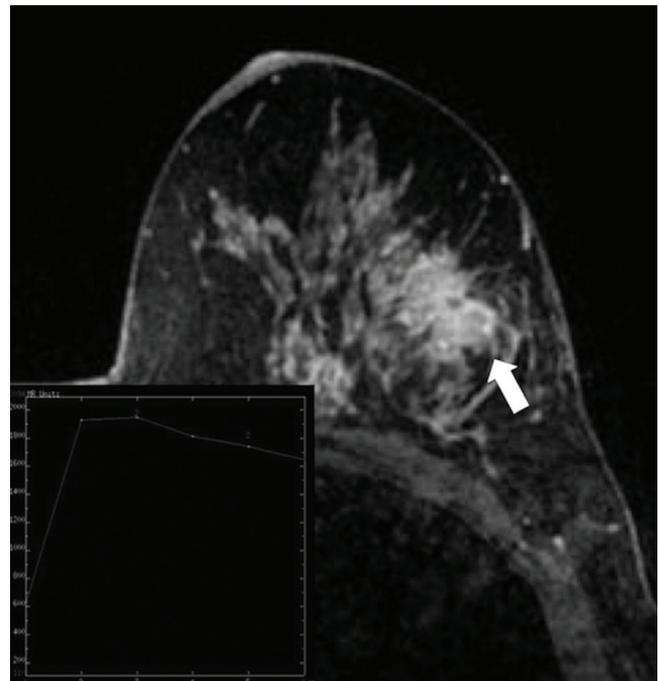
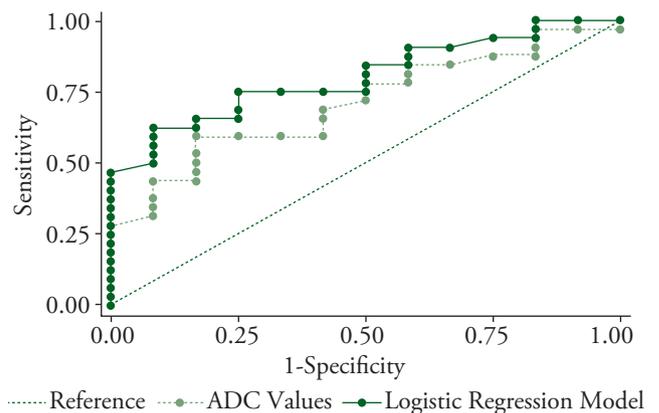


Figure 3. Axial fat-saturated post-contrast T1-weighted image with kinetic enhancement curve (detail). Irregular and heterogeneous mass is observed in the upper outer quadrant of the left breast, with rapid initial enhancement and late washout pattern (Type 3 curve). It was diagnosed as invasive ductal carcinoma by core-needle biopsy



ADC: apparent diffusion coefficient

Figure 4. Receiver operating characteristic curves for apparent diffusion coefficient values (green dashed line) and logistic regression model with ADC values and main enhancement patterns (green solid line). Area under the curve with 95% confidence interval (95%CI) for ADC values alone was 0.71 (95%CI 0.55–0.87) and 0.80 (95%CI 0.67–0.93) for the regression model. This difference was not significant ($p=0.105$)

Discussion

In this study, we investigated if invasive breast carcinomas could be satisfactorily differentiated from DCIS by ADC measurements alone and if there would be substantial incremental gain of a predictive model associating these measurements to DCE-MRI criteria. Our results show that it is indeed possible to separate these two types of lesions by DWI standards and that combining them to basic enhancement patterns (mass *versus* non-mass) has the potential to improve diagnostic proficiency.

Initially, we detected that invasive cancers presented significantly lower ADC values when compared to those of DCIS, as illustrated by a $0.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ difference of means. The ADC mean of invasive lesions would permit correct classification of approximately 66% of the findings, with good specificity, even when considered in isolation as a cutoff parameter. Consequently, it would lead to an acceptable diagnostic performance attested by the ROC curve assessment. Secondly, we found that most of the invasive carcinomas appeared as masses, while all but one of the DCIS showed NME pattern. When these enhancement characteristics were modeled together with ADC measurements, the diagnostic discrimination improved by almost 10%, as demonstrated by the ROC curves.

Evidence that pre-invasive carcinomas present with particular DCE-MRI imaging features has been already demonstrated in the scientific literature^{1,2,16}. These lesions are commonly associated to NME pattern and frequently display less suspicious kinetic enhancement characteristics^{17,18}, which is in agreement to our own results. When microinvasion or frank invasion ensues, the imaging findings tend to become more typically suspicious¹⁹. Therefore, masses are more common among invasive neoplasms, especially when portraying spiculated margin, strong initial enhancement followed by washout (Type 3 curve), or other suspicious descriptors, as we have shown in concordance to others²⁰.

The interest in DWI as a diagnostic and predictive surrogate biomarker for breast malignancy has increased in parallel to improvements in MRI technique²¹⁻²³. In their preliminary results, Iima et al.²³ have shown a strong negative correlation between ADC measurements and DCIS grade, with high specificity in discriminating low-grade lesions, in a series of 25 patients. Bickel et al.²² have broadened the subject to explore the accuracy of ADC values in differentiating DCIS from invasive disease at 3.0 T imaging. They have studied a similar ADC threshold to ours ($1.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), but obtained greater accuracy (AUC=0.895), with sensitivity of 78.06% and specificity of 90.5%. Our results are more in keeping with those attained by Mori et al.¹⁴, who investigated if DWI could be used to distinguish pure DCIS from DCIS with occult invasive component. Their diagnostic performance, as assessed by ROC curves, was exactly the same as ours (AUC=0.71) for the minimum ADC values. In general, we observed mean ADC

values for DCIS and invasive carcinomas that are very close to those reported in the literature^{17,22}, even when considering technical differences (*e.g.* different *b* values, higher field units, diverse protocols etc.).

We tried to compose a realistic logistic regression model to discriminate DCIS from invasive breast cancers based on only two MRI parameters: main enhancement patterns (mass *versus* non-mass) and ADC averaged measurements. In opting for this simplistic methodology, we expected to increase external generalizability, which is probably the greatest strength of this study. As a consequence, our approach is supposed to be feasible in routine clinical practice without cumbersome adaptations.

This study has some intrinsic limitations. The small sample size might prevent extrapolation of our conclusions to larger populations with varied breast anomalies. In addition to that, we have studied only lesions considered suspicious (BI-RADS® 4), which also restrains the application of our results to patients harboring this particular type of finding. DWI is prone to an increased number of imaging artifacts, which could have impaired adequate ADC measurements. We have also adopted a *b* value that is not so frequently found in the literature and performed DWI after contrast injection, which could introduce issues caused by microperfusion of contrast media^{24,25} — though we do not expect DWI particularities to substantially interfere with the presented results^{26,27}. Pathologic classification of lesions was grounded on the most aggressive abnormality. Thus, DCIS mixed with invasive carcinomas would be arbitrarily grouped as the latter, hindering more detailed analysis. This is also true to the different histologic DCIS grades, as they are out of the scope of this study.

Conclusion

The ADC measurements of pre-invasive breast lesions are substantially different from those found in invasive tumors, which further iterates that DWI is a valuable diagnostic and problem-solving technique. When associated with simple DCE-MRI criteria, such as main enhancement patterns (mass *versus* non-mass), the diagnostic performance of the method is bound to increase.

References

1. Greenwood HI, Heller SL, Kim S, Sigmund EE, Shaylor SD, Moy L. Ductal carcinoma in situ of the breasts: review of MR imaging features. *Radiographics*. 2013;33(6):1569-88.
2. Lehman CD. Magnetic resonance imaging in the evaluation of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):150-1.
3. Barreau B, de Mascarel I, Feuga C, MacGrogan G, Dilhuydy M-H, Picot V, et al. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur J Radiol*. 2005;54(1):55-61.

4. Hofvind S, Iversen BF, Eriksen L, Styr BM, Kjellevoid K, Kurz KD. Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. *Acta Radiol.* 2011;52(5):481-7.
5. Kim WH, Chang JM, Moon WK, Cho N, Yi A, Koo HR, et al. Intraductal mass on breast ultrasound: final outcomes and predictors of malignancy. *Am J Roentgenol.* 2013;200(4):932-7.
6. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet.* 2007;370(9586):485-92.
7. Domingues NA, Domingues RC, Mirian L. The use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation between benign and malignant breast lesions. *Radiol Bras.* 2009;42(5):283-8.
8. Baltzer PAT, Schäfer A, Dietzel M, Grässel D, Gajda M, Camara O, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the breast: a pilot study. *Eur Radiol.* 2011;21(1):1-10.
9. Bolan PJ. Magnetic resonance spectroscopy of the breast: current status. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2013;21(3):625-39.
10. Partridge SC, DeMartini WB, Kurland BF, Eby PR, White SW, Lehman CD. Quantitative diffusion-weighted imaging as an adjunct to conventional breast MRI for improved positive predictive value. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(6):1716-22.
11. Chenevert TL, Sundgren PC, Ross BD. Diffusion imaging: insight to cell status and cytoarchitecture. *Neuroimaging Clin N Am.* 2006;16(4):619-32.
12. De Figueiredo EHMSG, Borgonovi AFNG, Doring TM. Basic concepts of MR imaging, diffusion MR imaging, and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2011;19(1):1-22.
13. Rahbar H, Partridge SC, Demartini WB, Gutierrez RL, Allison KH, Peacock S, et al. In vivo assessment of ductal carcinoma in situ grade: a model incorporating dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted breast MR imaging parameters. *Radiology.* 2012;263(2):374-82.
14. Mori N, Ota H, Mugikura S, Takasawa C, Tominaga J, Ishida T, et al. Detection of invasive components in cases of breast ductal carcinoma in situ on biopsy by using apparent diffusion coefficient MR parameters. *Eur Radiol.* 2013;23(10):2705-12.
15. Maltez de Almeida JR, Gomes AB, Barros TP, Fahel PE, de Seixas Rocha M. Subcategorization of suspicious breast lesions (BI-RADS Category 4) according to MRI criteria: role of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(1):222-31.
16. Newstead GM. MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2010;18(2):225-40.
17. Cheng L, Bai Y, Zhang J, Liu M, Li X, Zhang A, et al. Optimization of apparent diffusion coefficient measured by diffusion-weighted MRI for diagnosis of breast lesions presenting as mass and non-mass-like enhancement. *Tumour Biol.* 2013;34(3):1537-45.
18. Imamura T, Isomoto I, Sueyoshi E, Yano H, Uga T, Abe K, et al. Diagnostic performance of ADC for non-mass-like breast lesions on MR imaging. *Magn Reson Med Sci.* 2010;9(4):217-25.
19. Hahn SY, Han B-K, Ko EY, Shin JH, Hwang J-Y, Nam M. MR features to suggest microinvasive ductal carcinoma of the breast: can it be differentiated from pure DCIS? *Acta Radiol.* 2013;54(7):742-8.
20. Goto M, Yuen S, Akazawa K, Nishida K, Konishi E, Kajihara M, et al. The role of breast MR imaging in pre-operative determination of invasive disease for ductal carcinoma in situ diagnosed by needle biopsy. *Eur Radiol.* 2012;22(6):1255-64.
21. Rahbar H, Partridge SC, Eby PR, Demartini WB, Gutierrez RL, Peacock S, et al. Characterization of ductal carcinoma in situ on diffusion weighted breast MRI. *Eur Radiol.* 2011;21(9):2011-9.
22. Bickel H, Pinker-Domenig K, Bogner W, Spick C, Bagó-Horváth Z, Weber M, et al. Quantitative apparent diffusion coefficient as a noninvasive imaging biomarker for the differentiation of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ. *Invest Radiol.* 2015;50(2):95-100.
23. Iima M, Le Bihan D, Okumura R, Okada T, Fujimoto K, Kanao S, et al. Apparent diffusion coefficient as an MR imaging biomarker of low-risk ductal carcinoma in situ: a pilot study. *Radiology.* 2011;260(2):364-72.
24. Yuen S, Yamada K, Goto M, Nishida K, Takahata A, Nishimura T. Microperfusion-induced elevation of ADC is suppressed after contrast in breast carcinoma. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29(5):1080-4.
25. Nilsen LB, Fangberget A, Geier O, Seierstad T. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in malignant breast lesions using different b value combinations. *Eur Radiol.* 2013;23(4):1027-33.
26. Chen G, Jespersen SN, Pedersen M, Pang Q, Horsman MR, Stødkilde-Jørgensen H. Intravenous administration of Gd-DTPA prior to DWI does not affect the apparent diffusion constant. *Magn Reson Imaging.* 2005;23(5):685-9.
27. Pereira FPA, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA, Domingues RC, da Fonseca LMB, et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(4):1030-5.

ARTIGO ORIGINAL

Doença de Paget da mama: experiência de um centro universitário

Paget's disease of the breast: experience of a university center

Magno Belém Cirqueira¹, Leonardo Ribeiro Soares², Marise Amaral Rebouças Moreira³, Victor Domingos Lisita Rosa⁴, Ruffo Freitas-Junior⁵

Descritores

Neoplasias da mama
Doença de Paget da mama
Sobrevida
Eczema

Keywords

Breast neoplasms
Paget's Disease, Mammary
Survivorship (public health)
Eczema

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência de doença de Paget da mama (DPM) entre os casos de carcinomas ductais diagnosticados em um centro universitário, entre 2003 e 2007, descrever as características clínicas e analisar a sobrevida desses casos. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva, por meio da revisão de prontuários médicos. Foi realizada análise de frequência para todas as variáveis e utilizada curva de Kaplan-Meier para a representação da sobrevida global. **Resultados:** De 278 casos de carcinomas ductais de mama, houve 14 casos de DPM, determinando prevalência de 5,0%. Um caso foi excluído da análise por apresentar dados incompletos. A média de idade ao diagnóstico foi de 57,1 ($\pm 11,2$) anos. Dos casos analisados, 11 (84,6%) apresentavam tumor palpável, e 9 (69,3%), lesão do complexo aréolo-papilar (CAP). Apenas um caso não foi submetido à mastectomia, por óbito durante quimioterapia neoadjuvante. Radioterapia foi realizada em 6 casos (46,2%), quimioterapia, em 11 casos (84,6%), e endocrinoterapia, em 6 casos (46,2%). A imunoistoquímica identificou 5 casos (38,5%) com expressão de receptores hormonais e 12 casos (92,3%) com superexpressão de HER2. A sobrevida global das pacientes foi de 61,5 ($\pm 13,4$) meses e não houve recidiva local após um tempo médio de seguimento de 75,8 meses. **Conclusão:** Observou-se prevalência de DPM associada a carcinomas invasores com estágio clínico avançado, o que possivelmente ocasionou sobrevida global inferior à observada em estudos prévios para a região.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of Paget's disease of the breast (PD) among cases of ductal carcinomas diagnosed in a university hospital between 2003 and 2007; describe clinical characteristics and analyze the survival of these cases. **Methods:** Retrospective cohort study, by reviewing medical records. Frequency analysis was performed for all variables and used Kaplan-Meier curve for the representation of overall survival. **Results:** In 278 cases of breast ductal carcinoma, 14 cases were PD determining prevalence of 5.0%. A case was excluded from analysis because of incomplete data. The mean age at diagnosis was 57.1 (± 11.2) years. Of the cases analyzed, 11 (84.6%) had palpable tumor and 9 (69.3%) presented lesion of the nipple-areola complex. Only one case was not submitted to mastectomy because she died during neoadjuvant chemotherapy. Radiotherapy was performed in six cases (46.2%); chemotherapy in eleven cases (84.6%); endocrinoterapia in six cases (46.2%).

Programa de Mastologia da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

¹Hospital das Clínicas da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

²Setor de Ginecologia e Obstetria da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

³Faculdade de Medicina da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

⁴Setor de Oncologia Clínica da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁵Programa de Mastologia da UFG; Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG) – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Ruffo Freitas-Junior – Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás –

1ª Avenida, s/n – Setor Universitário – CEP: 74605-050 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: ruffojr@terra.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 13/07/2015. **Aceito em:** 27/08/2015

*Immunohistochemistry identified five cases (38.5%) with expression of hormone receptors and twelve patients (92.3%) with overexpression of HER2. The overall survival of patients was 61.5 (\pm 13.4) months, and there was no local recurrence after a mean follow-up of 75.8 months. **Conclusion:** There was a prevalence of Paget's disease of the breast associated with invasive carcinomas with advanced clinical stages; which possibly resulted in overall survival rate lower than that observed in other studies for the region.*

Introdução

A doença de Paget da mama (DPM) é caracterizada pela presença de células malignas do epitélio glandular na papila mamária (células de Paget), com manifestação clínica de eritema e lesões descamativas¹⁻³. A associação da DPM com carcinoma mamário foi descrita inicialmente em 1874 pelo cirurgião britânico James Paget, o qual relatou 15 casos de mulheres entre 40 e 60 anos com alterações cutâneas do complexo aréolo-papilar (CAP) que precediam a neoplasia⁴.

Clinicamente, a presença de prurido, descarga papilar ou ardência local pode ser referida. Na evolução do processo podem ocorrer inversão, espessamento, erosão ou ulceração do mamilo e extensão da lesão à pele do complexo areolar^{2,3}. A doença tem um curso insidioso e frequentemente é unilateral, com raros casos de acometimento bilateral^{2,5}. Ao diagnóstico, cerca de 50% dos casos apresentam nódulos mamários palpáveis^{1,6}.

O diagnóstico precoce de DPM é fundamental para a diminuição da morbidade e para o aumento da sobrevida livre de doença, possibilitando uma abordagem terapêutica mais individualizada³. Como a doença de Paget (DP) cursa com lesão eczematosa, o principal diagnóstico diferencial é o eczema de CAP, diferindo desse, por ser unilateral, com prurido de menor intensidade e com resposta inadequada à corticoterapia³.

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de DPM entre os casos de carcinomas ductais diagnosticados em um centro universitário, entre 2003 e 2007, descrever características clínicas e analisar a sobrevida desses casos.

Metodologia

Trata-se de um estudo quantitativo, de coorte retrospectiva, que incluiu mulheres portadoras de DP associada a carcinoma ductal mamário. Os casos foram inicialmente selecionados em um banco de dados específico, composto por todos os casos de carcinoma ductal de mama diagnosticados no Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (PM/UFG) entre os anos de 2003 e 2007.

Foram incluídos no presente estudo os casos com diagnóstico anatomopatológico de DPM, independentemente da apresentação clínica. Em uma segunda etapa, foi realizada a coleta

de informações nos respectivos prontuários médicos por meio do preenchimento de formulário próprio, o qual revisa informações referentes à apresentação clínica da doença e às características diagnósticas e terapêuticas de cada caso. Os critérios de exclusão foram aqueles com dados perdidos ou incompletos. O estudo atual faz parte de uma linha de pesquisa desenvolvida pela Rede Goiana de Pesquisa em Mastologia, com aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Serviço (protocolo nº 175/09).

As informações coletadas foram tabuladas e analisadas com auxílio do programa *Microsoft Office Excel*®, versão 2007 (Microsoft, EUA). Para a classificação das alterações mamográficas utilizou-se o *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS™), versão 2013, do *American College of Radiology*⁷. O estadiamento clínico foi realizado de acordo com o sistema TNM do *American Joint Committee of Cancers* (AJCC). A subclassificação do fenótipo tumoral foi realizada conforme descrição de Cheang et al. (2009), e utilizaram-se os valores de Ki-67 \geq 14% como referência para a caracterização dos tumores luminiais^{8,9}. Foram realizadas a análise de frequência para todas as variáveis e a análise de tendência central para a determinação da média de idade. A sobrevida das pacientes foi calculada em meses completos após o diagnóstico histopatológico, com coleta do *status* vital em 29 de maio de 2015. Foi utilizado o método de Kaplan-Meier para a representação da curva de sobrevida global, por intermédio do programa *Action*, versão 2.8 (Estatcamp, BRA).

Resultados

Dos 278 casos de carcinomas ductais analisados, foram identificados 14 casos de DPM, determinando prevalência de 5,0%. Um caso foi excluído do estudo por apresentar dados incompletos no prontuário médico. A idade ao diagnóstico variou entre 30 e 69 anos, com média de 57,1 anos e desvio padrão de \pm 11,2 anos (Tabela 1).

Entre os 13 casos analisados, 11 (84,6%) apresentavam tumor palpável, e 9 (69,3%), alterações no CAP, incluindo lesões ulceradas, eritematosas e/ou descamativas (Tabela 1 e Figura 1). Na avaliação mamográfica, 11 casos (84,6%) foram classificados como BI-RADS 4 ou 5, dos quais 4 casos (30,7%) apresentavam microcalcificações pleomórficas.

Tabela 1. Características clínicas dos casos de doença de Paget da mama diagnosticados entre 2003 e 2007 no Programa de Mastologia da Universidade Federal de Goiás

Variável	Média±DP	n	%
Média de idade (anos)	57,1±11,2	13	100
Tumor palpável		11	84,6
Metástase axilar		06	46,2
Estadiamento clínico	I	03	23,1
	II	04	30,7
	III	03	23,1
	IV	03	23,1

DP: desvio-padrão.



Figura 1. Lesão cutânea em mamilo esquerdo, pruriginosa, ulcerada, a qual apresentava bordas eritematosas e bem delimitadas

Apenas 1 caso (7,7%) não foi submetido à mastectomia, por óbito durante a quimioterapia neoadjuvante. Foi realizada reconstrução mamária em 9 casos (69,3%), sendo utilizado retalho transverso do músculo reto abdominal (TRAM) em 7 casos e expensor de pele em 1 caso. Nas Tabelas 1 e 2 são observadas outras características diagnósticas e terapêuticas da amostra incluída no estudo.

As informações anatomopatológicas dos casos descritos podem ser observadas na Tabela 3. A imunoistoquímica identificou 5 casos (38,5%) com expressão de receptores hormonais e 12 casos (92,3%) com superexpressão de HER2 (3+ ou FISH) (Tabela 2). Segundo a classificação fenotípica utilizada no Serviço^{8,9}, houve prevalência dos subtipos superexpressão de HER2 (61,5%) e luminal B (38,5%).

A Figura 2 representa a curva de sobrevida global das pacientes incluídas no presente estudo, cuja média foi de 61,5 (±13,4) meses. Após um tempo médio de seguimento de 75,8 meses, duas pacientes perderam o seguimento clínico no Serviço e três pacientes evoluíram a óbito. Não foi observada recidiva locorreional no período analisado. Na Figura 3 podem ser observadas as características anatomopatológicas da DPM diagnosticada em um caso da presente série.

Discussão

A prevalência de DP associada a carcinoma mamário é baixa, variando entre 0,5 e 5,0% dos casos¹⁰⁻¹². Na presente série encontrou-se prevalência de 5,0%, possivelmente em decorrência de a amostra analisada ser proveniente de um hospital terciário,

Tabela 2. Série de casos de doença de Paget da mama diagnosticados entre 2003 e 2007 no Programa de Mastologia da Universidade Federal de Goiás

Caso	Idade	Alteração na pele	Tumor palpável	BIRADS™	EC	Tratamento		Status vital
						Cirurgia	QT/RT/HT	
1	37	Sim	Sim	4	IV	Mastectomia	QT-RT-HT	Vivo
2	30	Sim	Não	4	I	Mastectomia	-	Vivo
3	69	Sim	Sim	4	II	Mastectomia	QT	N/A
4	63	Sim	Não	5	II	Mastectomia	QT-HT	Vivo
5	54	Sim	Sim	5	III	Mastectomia	QT-RT-HT	Óbito
6	47	Não	Sim	5	III	Mastectomia	QT-RT	Vivo
7	49	Não	Sim	4	IV	Mastectomia	QT-RT	N/A
8	44	Sim	Sim	4	I	Mastectomia	QT	Vivo
9	52	Não	Sim	5	II	Mastectomia	HT	Vivo
10	57	Sim	Sim	5	III	-	QT	Óbito
11	37	Sim	Sim	0	IV	Mastectomia	QT-RT	Óbito
12	53	Sim	Sim	4	II	Mastectomia	QT-HT	Vivo
13	37	Não	Sim	3	I	Mastectomia	QT-RT-HT	Vivo

BIRADS™: Breast Imaging Reporting and Data System, 2013; EC: estadiamento clínico; QT: quimioterapia; HT: hormonioterapia; RT: radioterapia; N/A: não avaliado (perda de seguimento); idade: em anos.

Tabela 3. Características anatomopatológicas de uma série de casos de doença de Paget da mama diagnosticados entre 2003 e 2007 no Programa de Mastologia da Universidade Federal de Goiás

Caso	Tipo	Grau	Receptores hormonais (RE/RP)	HER2	Subtipo
1	CDI	2	POS	POS	Luminal B
2	CDIs	–	NEG	POS	Superexpressão de HER2
3	CDI	2	NEG	POS	Superexpressão de HER2
4	CDI	3	POS	POS	Luminal B
5	CDI	2	POS	POS	Luminal B
6	CDI	–	NEG	POS	Superexpressão de HER2
7	CDI	2	NEG	POS	Superexpressão de HER2
8	CDI	2	NEG	POS	Superexpressão de HER2
9	CDIs	–	NEG	POS	Superexpressão de HER2
10	CDI	2	NEG	POS	Superexpressão de HER2
11	CDI	2	NEG	POS	Superexpressão de HER2
12	CDI	2	POS	POS	Luminal B
13	CDI	2	POS	NEG	Luminal B

CDI: carcinoma ductal invasor; CDIs: carcinoma ductal “*in situ*”; Grau: grau histológico; RE: receptor de estrogênio, RP: receptor de progesterona; POS: positivo; NEG: negativo.

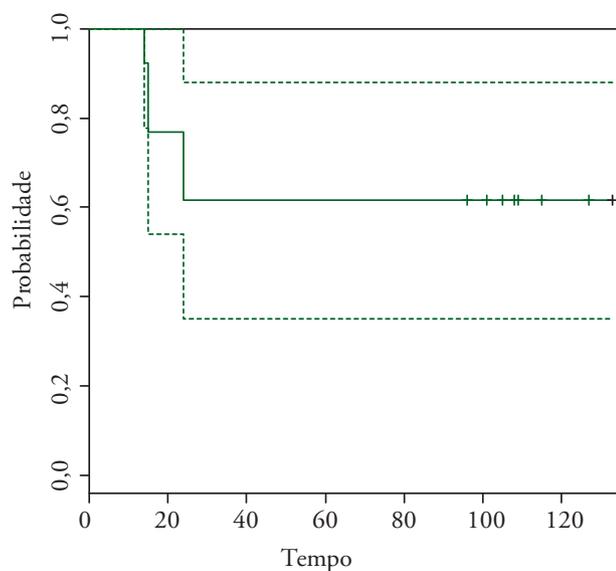


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global (em meses) dos casos de doença de Paget da mama diagnosticados no Programa de Mastologia da Universidade Federal de Goiás entre 2003 e 2007; probabilidade: proporção cumulativa de sobrevida global; tempo de sobrevida: em meses

de referência regional para o tratamento do câncer de mama, com admissão de pacientes portadoras de doença avançada e de maior complexidade¹³. Outro aspecto que talvez possa justificar essa prevalência é a inclusão de casos detectados pela anatomia patológica, porém sem a lesão cutânea clássica, o que ocorreu em 4 dos 13 casos incluídos. Apesar de parecer elevada, taxa ainda maior foi observada em outro estudo brasileiro, conduzido

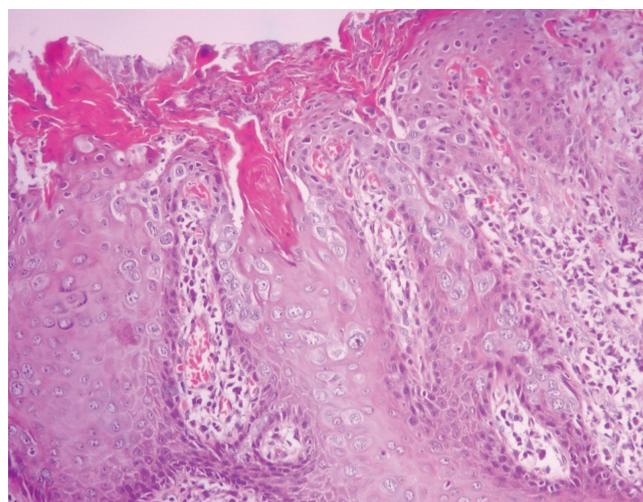


Figura 3. Microfotografia de mamilo (HE, 100x) evidenciando a presença de células arredondadas ou ovoides, com núcleo volumoso e hiper cromático, nucléolo evidente e citoplasma abundante e claro (células de Paget)

na cidade de Campinas, São Paulo, no qual 46% dos casos não apresentavam alterações do CAP¹⁴.

A presença de lesões cutâneas poderia constituir um aspecto favorável ao diagnóstico precoce do carcinoma mamário associado à DP (Figura 2). No entanto, verificou-se atraso diagnóstico de até 18 meses na casuística de Campinas, São Paulo, provavelmente em decorrência do diagnóstico diferencial de eczema de CAP¹⁴. Em nossa série, a maioria das pacientes apresentava lesões cutâneas ou nódulos palpáveis, porém o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de DPM não foi confirmado em decorrência da ausência dessa informação nos prontuários médicos.

Entre os exames de imagem, a ultrassonografia mamária e a ressonância nuclear magnética (RNM) têm sido propostas como métodos de complementação diagnóstica, na avaliação de lesões mamográficas suspeitas e na detecção de lesões ocultas à mamografia, em pacientes com diagnóstico de DPM⁶. Em nossa série, a mamografia revelou nódulos suspeitos e/ou microcalcificações pleomórficas na maioria dos casos e não houve nenhuma solicitação de RNM devido à ausência de disponibilidade do método no período estudado. No entanto, apesar das taxas de falso-negativos observados em estudos de avaliação da mamografia^{14,15}, não houve prejuízo diagnóstico ou terapêutico pela não utilização da RNM na amostra descrita.

A imunoistoquímica pode ser importante para a confirmação diagnóstica de DPM (Figuras 4 e 5), a qual expressa os marcadores CK-7, AE1, AE3, CEA e EMA^{3,16,17}. As células de Paget são PAS-positivas e contêm mucina ácida, o que também colabora para o diagnóstico diferencial¹⁶. Ainda, deve-se destacar a baixa expressão de receptores de estrogênio ou progesterona¹⁸. Em nossa amostra apenas 38,5% das pacientes com DPM apresentavam positividade para receptores hormonais, o que justifica a taxa de endocrinoterapia (46,2%) observada entre os casos incluídos.

A superexpressão de HER2 é reportada entre 80 e 100% dos casos de DPM^{18,19} e normalmente está associada a tumores extensos, de alto grau e com pior prognóstico¹⁸⁻²⁰. No entanto, a consolidação do Trastuzumab[®] e de outras terapias-alvo dirigidas tem aumentado a sobrevida global das pacientes portadoras de tumores mamários com superexpressão de HER2^{21,22}. No estudo atual, apesar da expressão positiva de HER2 em 92,3% dos tumores, nenhuma paciente utilizou Trastuzumab[®], devido a não disponibilidade da medicação no período analisado. Essa limitação terapêutica

pode ter contribuído para a curva de sobrevida global observada na presente amostra, a qual foi inferior em relação aos demais estudos de sobrevida por câncer de mama realizados na cidade de Goiânia, Goiás^{23,24}.

Em decorrência da baixa incidência de DPM, não existem estudos randomizados avaliando a melhor estratégia terapêutica para tal patologia. Historicamente, o tratamento cirúrgico recomendado é a mastectomia, considerando-se a possibilidade de lesões mamárias extensas, multifocais ou multicêntricas^{10,25}. Porém, têm sido observados resultados semelhantes entre a mastectomia e as técnicas cirúrgicas conservadoras na sobrevida global das pacientes^{26,27}, embora a taxa de recorrência local seja significativamente maior entre as mulheres submetidas à cirurgia conservadora¹⁴. Estudos prospectivos e multicêntricos devem ser conduzidos para auxiliar o cirurgião acerca da abordagem cirúrgica mais adequada, visto que a descrição de novas técnicas de oncoplastica²⁸ e a evolução das mastectomias²⁹ podem modificar as taxas de recidiva observadas atualmente. Na presente série, todas as pacientes foram submetidas à mastectomia por seguirmos o protocolo de tratamento de DPM do PM/UFG, embora o tratamento cirúrgico seja discutido e proposto individualmente para cada paciente.

Em um estudo clássico que incluiu 223 casos de DPM, a taxa acumulada de recorrência local foi de 9%, sendo de 8% em pacientes tratadas com mastectomia e de 16% entre as pacientes tratadas com cirurgia conservadora da mama, sem diferença significativa na sobrevida global ou na sobrevida livre de doença entre os dois procedimentos². Essa mesma situação foi observada pelo grupo da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo¹⁴. Em nossa série, não foi observada recidiva locorregional após um tempo médio de 75,8 meses de seguimento, o que pode ser decorrente do predomínio de

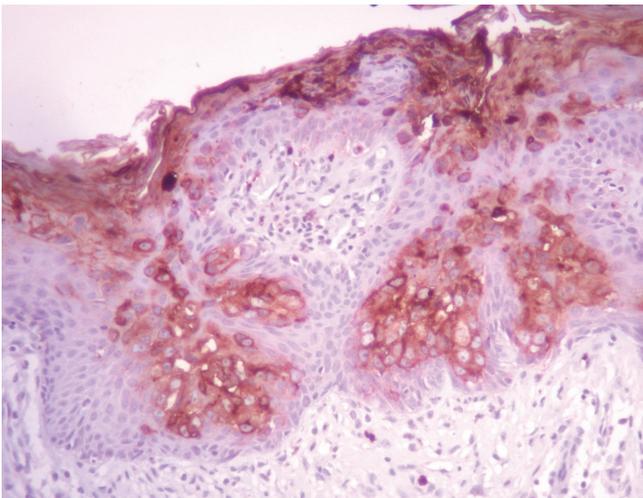


Figura 4. Microfotografia (100x) mostrando estudo imunoistoquímico de lesão em complexo aréolo-papilar e coloração positiva para CEA policlonal

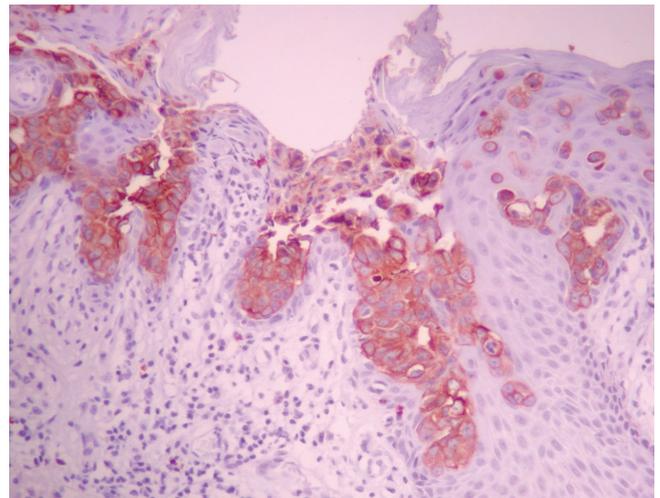


Figura 5. Microfotografia (100x) mostrando estudo imunoistoquímico de lesão em complexo aréolo-papilar e coloração positiva para CK7

mastectomias na abordagem cirúrgica da doença ou do número reduzido de casos analisados.

Considerando os desfechos clínicos comumente utilizados em oncologia, as taxas de sobrevida global representam um importante parâmetro de avaliação de resultados. Entre as portadoras de DP e carcinoma mamário, a presença de lesões cutâneas no CAP se mostrou associada a formas menos agressivas da doença e a maior sobrevida global¹⁴. Em nossa série, foi observada uma elevada prevalência de fatores prognósticos desfavoráveis, como tumores palpáveis ao diagnóstico e comprometimento metastático axilar e/ou à distância; porém, o número restrito de casos limitou a associação entre essas variáveis e a curva de sobrevida das pacientes. Durante o seguimento clínico, foram observados 3 óbitos na população analisada e uma sobrevida global média de 61,5 meses, a qual está abaixo da sobrevida observada em outros estudos nacionais^{23,24,30}, possivelmente em decorrência do estadiamento avançado ao diagnóstico.

Conclusão

Observou-se prevalência de DPM associada a carcinomas invasores com estágio clínico avançado, o que possivelmente ocasionou sobrevida global inferior à observada em estudos prévios para a região. Esses dados indicam a necessidade de maior difusão de informações acerca das alterações cutâneas observadas na DPM.

Referências

- Sandoval-Leon AC, Drews-Elger K, Gomez-Fernandez CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(1):1-12.
- Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2008;111(2):313-19.
- Lage D, Volpini CA, Sasseron MG, Daldon P, Arruda L. Doença de Paget: a importância do especialista. *An Bras Dermatol.* 2010;85(3):365-9.
- Paget J. On the disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Barth Hosp Rep.* 1874;10:87-9.
- Barth D. Bilateral Paget's disease of the breast-case report of long-time misdiagnosed tumors with underlying ductal carcinomas and review of the literature. *Case Rep Dermatol Med.* 2014;2014:152836.
- Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, Buchholz TA, Ross MI, Feig BW, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(5):391-7.
- Mendelson EB, Bohm-Vélez M, Berg WA, et al. ACR BI-RADS® Ultrasound. In: *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System.* Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
- Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736-50.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes - dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736-47.
- Chaudary M, Millis R, Lane B, Miller NA. Paget's disease of the nipple: A ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat.* 1986;8(2):139-46.
- Zheng S, Song QK, Zhao L, Huang R, Sun L, Li J, et al. Characteristics of mammary Paget's disease in China: a national-wide multicenter retrospective study during 1999-2008. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(5):1887-93.
- Albarrán JM, Tavares A, Saldivia F, Prince J, Ramos S, Gutierrez N, et al. Enfermedad de Paget de la mama. Reporte de 13 casos. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(3):194-200.
- Freitas-Junior R, Siqueira LB, Carrijo ENA, Lacerda RP, Paulinelli RR, Rahal RM, et al. Variação temporal do tratamento cirúrgico do câncer de mama em um hospital universitário na região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Col Bras Cir.* 2013;40(3):180-85.
- Rossi KKC. Doença de Paget de mama [Dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas; 2003.
- Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathological correlation. *Radiographics.* 2011;31(7):1973-87.
- Gabbi TVB, Valente NYS, Castro LGM. Doença de Paget pigmentada do mamilo simulando melanoma cutâneo: importância da imuno-histoquímica na diferenciação dessas doenças. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5):457-60.
- Hida T, Yoneta A, Nishizaka T, Ohmura T, Suzuki Y, Kameshima H, et al. Pigmented mammary Paget's disease mimicking melanoma: report of three cases. *Eur J Dermatol.* 2012;22(1):121-4.
- Marczyk E, Kruczak A, Ambicka A, Mularz K, Harazin-Lechowska A, Moskal J, et al. The routine immunohistochemical evaluation in Paget disease of the nipple. *Pol J Pathol.* 2011;62(4):229-35.
- Sek P, Zawrocki A, Biernat W, Piekarski JH. HER2 molecular subtype is a dominant subtype of mammary Paget's cells. An immunohistochemical study. *Histopathology.* 2010;57(4):564-71.
- Cirqueira MB, Moreira MAR, Soares LR, Freitas-Junior R. Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina.* 2011;39(10):499-503.
- Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):461-71.
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al; Panel members. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015 May 4. [Epub ahead of print]. pii: mdv221.
- Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 2008;9(8):730-56.
- Nunes RD. Estudo de sobrevida das mulheres com câncer de mama na cidade de Goiânia, entre 1995 e 2003 [Dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás. Faculdade de Medicina; 2011.
- Li YJ, Huang XE, Zhou XD. Local Breast Cancer Recurrence after Mastectomy and Breast-Conserving Surgery for Paget's Disease: A Meta-Analysis. *Breast Care (Basel).* 2014;9(6):431-4.

26. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European institute of oncology and review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;112(3):513-21.
27. Trebska-McGowan K, Terracina KP, Takabe K. Update on the surgical management of Paget's disease. *Gland Surg*. 2013;2(3):137-42.
28. Paulinelli RR, de Oliveira VM, Bagnoli F, Chade MC, Alves KL, Freitas-Junior R. Oncoplastic mammoplasty with geometric compensation--a technique for breast conservation. *J Surg Oncol*. 2014;110(8):912-8.
29. Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavris K, Li F, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 30. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa1504473.
30. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al.; the CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.

Modificação endometrial intensa induzida por tamoxifeno no tratamento do câncer de mama

Intense endometrial change induced by tamoxifen for breast cancer treatment

Ruffo Freitas-Junior¹, Maria Virgínia Thomazini², Amaurillo Monteiro de Oliveira¹, Francisco de Assis Freire Dourado¹, Glória Jabur Bittar Oton³

Descritores

Neoplasias da mama
Tamoxifeno
Endométrio
Ultrassom

Keywords

Breast neoplasms
Tamoxifen
Endometrium
Ultrasound

Paciente de 69 anos, do sexo feminino, há 3 anos foi submetida à cirurgia de ressecção de mama direita com linfadenectomia axilar. O exame histopatológico da lesão revelou carcinoma ductal infiltrante, grau II de anaplasia. A imunohistoquímica mostrou RE (+), RP (+), HER2 escore 0 e Ki-67 (+) em 50% das células neoplásicas. Dos nove linfonodos axilares ressecados, dois estavam comprometidos. A paciente foi submetida à quimioterapia adjuvante (FAC 6 ciclos), seguida por radioterapia. Na sequência ela iniciou endocrinoterapia adjuvante com tamoxifeno.

Após 20 meses do início do uso de tamoxifeno, a paciente queixou-se de um episódio único de discreta perda sanguínea transvaginal. A ultrassonografia transvaginal mostrou endométrio heterogêneo com textura sólida e cística, com bordas e contornos bem definidos e acentuado espessamento de 29 mm, sem halo endometrial ou sinais de infiltração do miométrio (Figura 1).

Levando-se em consideração o espessamento endometrial intenso, associado ao sangramento transvaginal, procedeu-se uma curetagem uterina, em que foi observada a saída de material consistindo de vários fragmentos de tecido, de forma irregular, coloração hemorrágica e consistência macia, medindo 0,7 x 0,7 x 0,6 cm o conjunto. A histologia revelou material hemorrágico com glândulas recobertas por epitélio colunar simples e ausência de hiperplasia ou de malignidade (Figuras 2 e 3).

A intenção deste relato foi mostrar que espessamentos de 15 mm, ou mesmo mais acentuados, são achados frequentes por meio de ultrassonografia transvaginal em usuárias de tamoxifeno. Assim, ao contrário das mulheres pós-menopáusicas, que devem ter seu endométrio explorado diante de um espessamento endometrial maior que 5 mm, para as usuárias de tamoxifeno, a manipulação endometrial passa a ser desnecessária, por aumentar a possibilidade de lesões iatrogênicas, sem gerar benefício ao diagnóstico do câncer de endométrio.



Figura 1. Imagem de ultrassonografia transvaginal mostrando endométrio com textura sólido-cística medindo 29 mm de espessura

Estudo realizado nos Serviços de Ginecologia & Mama e de Anatomia Patológica do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

¹Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

²Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); Liga da Mama da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

³Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Ruffo Freitas-Junior – Rua 239, 181 – Setor Universitário – CEP 74650-070 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: ruffojr@terra.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 01/07/2015. Aceito em: 02/07/2015

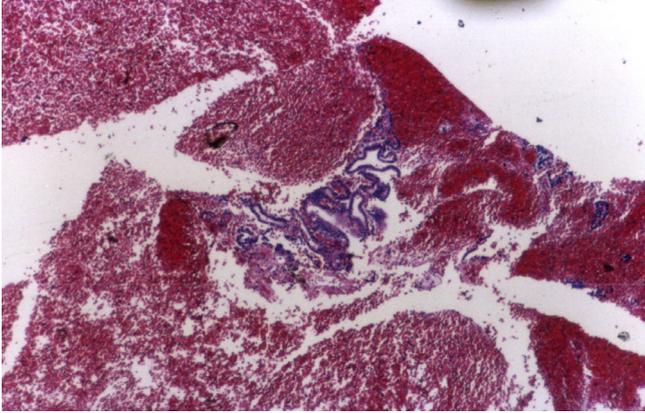


Figura 2. Endométrio com poucas glândulas cobertas por epitélio colunar simples e ausência de hiperplasia ou malignidade (Hematoxilina-eosina 100x)

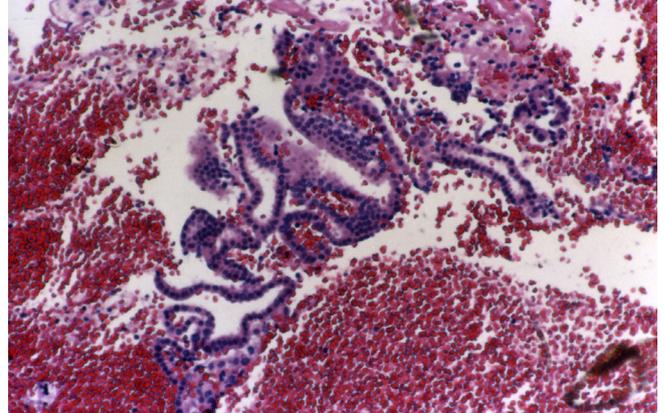


Figura 3. Detalhe do endométrio com epitélio colunar simples (Hematoxilina-eosina 400x)

Nódulo de mama como primeira manifestação de lipossarcoma mixóide metastático: relato de caso

Breast mass as first clinical manifestation of metastatic liposarcoma myxoid: case report

Fabio Francisco Oliveira Rodrigues^{1,2}, Rodrigo Macedo da Silva², William Marques Pirani³, Victor Eduardo Arrua Arias³, Breno Costa Maciel Albuquerque⁴, Ivana Dias da Silva⁴, Carlos Elias Fristachi⁵

Descritores

Sarcoma
Neoplasias
Neoplasias da mama
Oncogenes
Proto-oncogenes

RESUMO

Os autores descrevem o relato do caso de uma paciente de 37 anos, do sexo feminino que apresentou, como primeira manifestação de um lipossarcoma metastático, a presença de nódulo de mama direita, localizado em quadrante supero lateral, palpável, fibroelástico, móvel e indolor de cerca de 3 cm. A avaliação através de exames de imagem (Ultrassonografia mamária E – USG e mamografia e *core biopsy*) revelou nódulo de mama com características benignas e histologia compatível com fibroadenoma. Foi indicada a remoção cirúrgica do nódulo por desejo da paciente. Como antecedente, a paciente apresentava tratamento cirúrgico com exereses de lipossarcoma mixóide intramuscular de coxa esquerda grau histológico 2 – pT2 pNx – associada a radioterapia. O achado anatomopatológico definitivo demonstrou que o nódulo de mama se tratava de um lipossarcoma mixóide de 3,8 cm com índice mitótico de 4/10 CGA cujo perfil imunohistoquímico com pesquisa de citoqueratinas AE1/AE3, proteína S100, CD34, receptores de estrogênio e progesterona e Ki 67 confirmou a histologia. Posteriormente, com estes achados, procedeu-se ao estadiamento completo com cintilografia óssea, tomografias computadorizadas de abdome, tórax e Sistema Nervoso Central (SNC) que revelaram doença plurimetastática. A glândula mamária pode ser sede de metástases de inúmeras neoplasias imaturas e propomos-nos a descrever a ocorrência de um lipossarcoma mixóide metastático de coxa com sua apresentação clínica inicial mimetizando um nódulo benigno de mama.

Keywords

Sarcoma
Neoplasms
Breast neoplasms
Oncogenes
Proto-oncogenes

ABSTRACT

The authors describe a female's patient case report who presented, as first clinical presentation of metastatic myxoid liposarcoma, the presence of breast mass. We describe a case report of a 37 years old female patient who presented, as unique clinical manifestation, a right breast mass of 3.8 cm, palpable, fibroelastic, mobile and painless. The screening exams (breast ultrasound, mammograms, fine needle aspiration) revealed a benign breast mass (birads 2) and we performed a lumpectomy required

Trabalho realizado no Serviço de Oncoginecologia e Mastologia, Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC) – São Paulo (SP), Brasil.

¹Centro Oncológico Antonio Ermirio de Moraes do Hospital Beneficência Portuguesa. Área de Concentração em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSC-SP) – São Paulo (SP), Brasil.

²Serviço de Oncoginecologia e Mastologia do ICAVC – São Paulo (SP), Brasil.

³Serviço de Anatomia Patológica do ICAVC – São Paulo (SP), Brasil.

⁴Serviço de Cirurgia Oncológica do ICAVC – São Paulo (SP), Brasil.

⁵Serviço de Oncoginecologia e Mastologia ICAVC. Área de concentração em Tocoginecologia da FCMSC-SP – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Fabio Francisco Oliveira Rodrigues – Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho – Rua Dr Cesário Mota Jr., 112 – Vila Buarque – CEP 01221-020 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: dr.frodrigues@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 10/05/2015. Aceito em: 11/08/2015.

by the patient. As medical records, the patient presented a surgical treatment for intramuscular left thigh's myxoid liposarcoma, histologic grade 2 – pT2pNx – plus local radiation. The final pathology analysis, after surgery, revealed that the breast mass was a metastatic myxoid liposarcoma, 3,8 cm of diameter, mitotic index 4/10 with immunohistochemical profile (CKAE//AE3, S100 protein, estrogen and progesterone receptors and Ki 67) compatible with this diagnosis. With these findings, we made a complete screening (abdomen, thorax and CNS CT-scan, bone scintigraphy) that revealed extensive metastatic disease. The mammary glands can be primary site of various metastatic diseases, so we describe the occurrence of breast mass as first manifestation of metastatic thigh's myxoid liposarcoma

Introdução

A incidência de metástases em tecido mamário de outras neoplasias malignas é incomum, representando cerca de 2% de todos os tumores diagnosticados na mama¹. Sua ocorrência, frequentemente, representa um sinal de prognóstico adverso², sendo comum a detecção de doença disseminada ao momento do seu diagnóstico³.

As neoplasias malignas que mais frequentemente produzem metástases no tecido mamário são: linfomas, leucemias, melanomas, carcinomas de pulmão, ovário, rim, gástrico, tireóide e sarcomas^{1,3}.

A incidência de metástase de sarcomas em mama é extremamente rara, com escassos trabalhos relatando sua ocorrência, principalmente relacionada ao lipossarcoma mixóide³⁻⁶.

O objetivo do nosso estudo é relatar caso clínico de metástase em mama de lipossarcoma mixóide como manifestação clínica inicial de doença disseminada.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, de 37 anos, branca, com história clínica de tumoração em face lateral de coxa direita de crescimento progressivo, englobando planos profundos, sem acometimento ósseo, submetida à cirurgia em coxa direita em julho de 2010, com ressecção oncológica de massa tumoral com margens livres.

A avaliação anatomopatológica revelou como diagnóstico lipossarcoma mixóide, estágio pT2 pNx pMx, grau histológico II. Submetida à radioterapia complementar com 60 Gy até outubro de 2010. Em março de 2013, deu entrada em nosso serviço com manifestação clínica isolada de nódulo de mama de aproximadamente 3 cm em quadrante superolateral à direita, palpável, fibroelástico, móvel e indolor, sem outras queixas clínicas associadas.

Foram realizados exames imaginológicos (ultrassonografia mamária e mamografia), que evidenciaram nódulo de aspecto benigno, único, classificado como Bi-RADS 2. A paciente foi submetida a *core biopsy* em março de 2013, com resultado histopatológico de moléstia fibrocística de mama direita.

Realizada ressecção segmentar em mama direita por solicitação da paciente, devido a sua queixa clínica, sendo que a avaliação anatomopatológica definitiva revelou lesão de mama direita compatível com lipossarcoma mixóide metastático de 3,8 cm em seu maior eixo, índice mitótico de 4/10 (Figura 1) com perfil imunohistoquímico AE1 e AE3 negativo, proteína s100 positivo irregularmente, CD 34 vasos capilares reativos, Receptor de estrogênio (RE) negativo, Receptor de progesterona (RP) negativo, ki 67 moderado índice de proliferação, compatível com diagnóstico.

Frente aos achados cirúrgicos, foram realizados exames de estadiamento sistêmico sendo verificados, através de tomografias computadorizadas de abdome total e tórax, nódulos hepáticos em segmentos VII, VI, nódulos mesentéricos de 2,5 e 2,8 cm em fossa ilíaca direita, nódulo retroperitoneal próximo ao polo inferior do rim esquerdo de 4,5 cm, múltiplos nódulos em região glútea direita e esquerda, todos com características de nódulos secundários; região torácica sem evidência de doença.

A cintilografia óssea demonstrou lesões osteogênicas secundárias a patologia de base em crânio, úmero proximal esquerdo, ombro esquerdo, arcos costais posteriores, vertebbras torácicas e lombares, articulações sacroilíacas e acetábulo à esquerda.

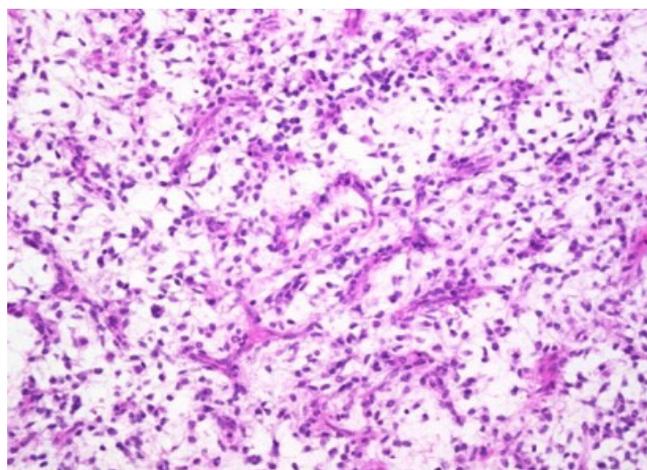


Figura 1. Fotomicrografia demonstrando lipossarcoma mamário com lipoblastos e capilares envolvidos em estroma mixóide

Com a confirmação precisa do estadiamento de doença sistêmica, procedeu-se a administração de quimioterapia para doença metastática com doxorubicina 25 mg/m² d1 a d3, ifosfamida 1,8 mg/m² d1 a d5 por 2 ciclos associado a ácido zoledrônico 4 mg de 28/28 dias.

Paciente apresentou progressão da doença, com síndrome de compressão medular associada a perda importante da força em membros inferiores de progressão rápida, com dores intensas em região tóraco-lombar sendo modificado o esquema terapêutico para paclitaxel 150 mg/m² a cada 21 dias e gemcitabina 1.000 mg/m² d1 e d8 realizando apenas 1 ciclo. A paciente evoluiu para óbito por insuficiência hepática e respiratória após 11 meses da apresentação clínica inicial.

Discussão

A ocorrência de metástases que se apresentam como nódulos mamários na prática clínica é de ocorrência rara, mas não desprezível, sendo estimada em 2%¹. Assim, é imperativa a obtenção de detalhada história clínica, revelando o passado de tratamento oncológico, como descrito no nosso relato de caso clínico.

Uma das principais queixas que motivam consultas em ambulatorios especializados de mastologia refere-se à avaliação de nódulos mamários detectados clinicamente ou através de exames subsidiários.

Os sarcomas de partes moles representam um grupo raro de neoplasias imaturas que acometem a população em geral, perfazendo cerca de 1% de todos os casos novos de câncer diagnosticados anualmente, com incidência de 6 por 100.000 casos^{7,8}.

A Organização Mundial da Saúde⁹ descreve cerca de 50 tipos diferentes de tumores de origem mesenquimal e, dentre eles, os lipossarcomas (LS) são um dos mais comuns, com incidência da ordem de 10 a 16% de todos os sarcomas¹⁰⁻¹².

Os lipossarcomas ocorrem em pacientes nas 5 e 6 décadas, usualmente em extremidades ou retroperitônio⁵ e são classificados em 3 tipos bem distintos do ponto de vista citopatológico e molecular: LS bem/diferenciado, LS mixóide/celulas redondas e LS pleomórfico¹⁻⁵.

O LS mixóide (LSM) apresenta como característica a incidência maior em adultos jovens, acometimento em coxa, sendo caracterizado pela presença de uma translocação entre os cromossomos 12 e 16, responsabilizada pela sua gênese¹².

Neste cenário, a avaliação clínica rigorosa, associada a exames de imagem e amostragem cito/histológica representam o tripé clássico do diagnóstico que norteia a conduta terapêutica apropriada.

O padrão de disseminação metastática no LSM puro difere dos sarcomas de partes moles, pois, em geral, tem como predileção o sítio extrapulmonar, podendo ocorrer cerca de 20% dos casos variando na literatura de 5 a 32%⁷.

A maioria dos casos que evoluem para doença disseminada ocorre nos primeiros cinco anos após o diagnóstico, sendo incomum após este período¹³⁻¹⁶.

Este fato, por si só, é o principal determinante de influência negativa na sobrevida das pacientes, sendo responsável por taxas de sobrevida global em 5 e 10 anos da ordem de 80 a 69%^{7,15}.

O caso clínico descrito apresenta todas as características contempladas na escassa literatura relacionada ao LSM: ocorrência em paciente jovem, recorrência metastática dentro do intervalo de 5 anos iniciais, após o diagnóstico com comportamento agressivo, plurimetastático e evolução letal em curto intervalo de tempo, demonstrando características biológicas extremamente agressivas, apesar do uso de poliquimioterapia.

Conclusões

O caso relatado demonstra uma rara apresentação clínica de LSM metastático em mama como primeira manifestação clínica, sem sinais de recidiva local, cuja investigação demonstrou doença plurimetastática com evolução fatal em cerca de 10 meses, alertado para o fato que a mama pode ser sede de disseminação de raros tumores, principalmente em pacientes com histórico de tratamento oncológico prévio, o que sempre deve estar em mente durante o manejo destas pacientes, sintomáticas ou não.

Referências

1. Surov A, Fiedler E, Holzhausen HJ, Ruschke K, Schmoll HJ, Spielmann RP. Metastases to the breast from no mammary malignancies: primary tumors, prevalence, clinical signs, and radiological features. *Acad Radiol*. 2011;18(5):565-74.
2. Yeh CN, Lin CH, Chen MF. Clinical and ultrasonographic characteristics of breast metastases from extramammary malignancies. *Ann Surg*. 2004;70(4):287-90.
3. Yokouchi M, Nagano S, Kijima Y, Yoshioka T, Tanimoto A, Natsugoe S, et al. Solitary breast metastasis from myxoid liposarcoma. *BMC Cancer*. 2014;14:482.
4. Toombs BD, Kalisher L. Metastatic disease to the breast: clinical, pathologic, and radiographic features. *AJR Am J Roentgenol*. 1977;129:673-6.
5. Saito T, Ryu M, Fukumura Y, Asahina M, Arakawa A, Nakai K, et al. A case of myxoid liposarcoma of the breast. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(7):1432-6.
6. Kabukcuoglu F, Kabukcuoglu T, Tanik C, Sakiz D, Karsidag S. Breast carcinoma metastasis in recurrent myxoid liposarcoma. *Pathol Oncol Res*. 2009;15(3):467-71.
7. Flugo HM, Maretty-Nielsen K, Hovgaard D, Keller JO, Safwat AA, Petersen MM. Metastatic pattern, local relapse and survival of patients with myxoid liposarcoma: a retrospective study of 45 patients. *Sarcoma*. 2013;2013:548628.

8. Guan Z, Yu X, Wang H, Wang H, Zhang J, Li G, et al. Advances in the targeted therapy of liposarcoma. *Onco Targets Therapy*. 2015;8:125-36.
9. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (eds). *World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013.
10. Dodd LG. Update on Liposarcoma: A review for cytopathologists. *Diagn Cytopathol*. 2012;40(12):1122-31.
11. Matushansky I, Hernando E, Socci ND, Matos T, Mills J, Edgar MA, et al. A developmental model of sarcomagenesis defines a differentiation-based classification for liposarcomas. *Am J Pathol*. 2008;172(4):1069-80.
12. Gharehdaghi M, Hassani M, Khooei AR, Ghodshi E, Taghizadeh A. Multicentric myxoid liposarcoma: a case report and literature review. *Arch Bone Joint Surg*. 2014; 2(1):79-81.
13. Estourgie SH, Nielsen GP, Ott MJ. Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome. *J Surg Oncol*. 2002;80(2):89-93.
14. Fiore M, Grosso F, Lo Vullo S, Pennacchioli E, Stacchiotti S, Ferrari A, et al. Myxoid/round cell and pleomorphic liposarcomas: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer*. 2007;109(12):2522-31.
15. Ten Heuvel SE, Hoekstra HJ, Van Ginkel RJ, Bastiaannet E, Suurmeijer AJH. Clinicopathologic prognostic factors in myxoid liposarcoma: a retrospective study of 49 patients with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):222-9.
16. Sheah K, Ouellette HA, Torriani M, Nielsen GP, Kattapuram S, Bredella MA. Metastatic myxoid liposarcomas: imaging and histopathologic findings. *Skeletal Radiol*. 2008;37(3):251-8.

RELATO DE CASO

Câncer de mama em homem jovem com ginecomastia: relato de caso

Breast cancer in young man with gynecomastia: case report

Adryana Pereira de Lima¹, Lina Araújo Barbosa², Aline Carvalho Rocha³

Descritores

Neoplasias
Mama
Masculino
Ginecomastia
Patologia

Keywords

Neoplasms
Breast
Male
Gynecomastia
Pathology

RESUMO

O câncer de mama em homem é uma patologia incomum, representando cerca de 1% de todas as neoplasias de mama. Mesmo sendo similar em homens e mulheres, os casos masculinos têm suas particularidades. Em contrapartida, a ginecomastia é a patologia benigna da mama que mais acomete o sexo masculino, sendo causada pelo desequilíbrio entre as concentrações de estrógeno e andrógeno. A incidência é de 30 a 60% em idade puberal e, em 90% dos casos, ocorre a involução da ginecomastia por volta de 16 e 17 anos. Embora muitas evidências sugiram que as duas condições estão associadas, a relação do câncer de mama em homem com a ginecomastia é controversa, com simultaneidade variando de 2 a 35%. Neste artigo, relataremos o caso de um jovem do sexo masculino, 35 anos, com ginecomastia e que teve na investigação diagnóstica, encontrado um nódulo em mama direita com histopatológico de carcinoma ductal invasivo de mama. Devido à raridade da doença, escassez de ensaios clínicos e publicações abordando o assunto em homens, muito dos tratamentos são baseados nas informações sobre o câncer de mama feminino. Considerando assim, a importância da conscientização sobre a patologia do caso descrito.

ABSTRACT

Breast cancer in man is a rare disease, accounting for about 1% of all breast cancers. Even though similar in men and women, male cases have their peculiarities. However gynecomastia is a benign breast condition that affects more males, caused by the imbalance between the concentrations of estrogen and androgen. The incidence is 30 to 60% by pubertal age and in 90% of cases occur around the involution of 16 and 17 years. Although much evidence to suggest that the two conditions are associated, the breast cancer in man relation with gynecomastia is controversial, with simultaneous ranging from 2 to 35%. In this article, we report the case of a young male, 35 years, with gynecomastia and research diagnoses found a lump in her right breast with histopathology of breast invasive ductal carcinoma. Due to the rarity of the disease, lack of clinical trials and publications addressing the matter in men, many of the treatments are based on information about the female breast cancer. Thus considering the importance of awareness of the pathology of this case.

Trabalho realizado no Instituto de Prevenção do Câncer do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil.

¹Hospital Militar de Área de Manaus – Manaus (AM), Brasil.

²Instituto de Prevenção do Câncer do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil.

³Residência Médica em Mastologia do Hospital Universitário Walter Cantídio – Fortaleza (CE), Brasil.

Endereço para correspondência: Adryana Pereira de Lima – Alameda Arábica, 54/56 – Ponta Negra – CEP 69037-056 – Manaus (AM), Brasil – E-mail: adryana_lima@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 20/08/2015 Aceito em: 24/08/2015

Introdução

O câncer de mama é uma doença maligna que ocupa o primeiro lugar em incidência, dentre as neoplasias que acometem a mulher. Em 2012, foram registrados 1,6 milhão de casos da doença, com 522 mil mortes na população mundial¹. No Brasil em 2014, foram esperados 57.120 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres. Mesmo se observando nos últimos anos uma melhora na sobrevivência pelo câncer de mama, a taxa de mortalidade brasileira ainda é considerada alta. O número de mortes causado pela doença foi de 13.345, sendo 120 homens e 13.225 mulheres².

Entretanto, a neoplasia mamária em homem é uma patologia rara. Estima-se que, a cada 1.000 mulheres com a doença, um homem é diagnosticado. Isso corresponde a 0,8 até 1% do total dos casos de câncer de mama^{3,4}.

Devido a raridade de casos, pouco se conhece sobre etiologia do câncer de mama em homem. Várias características são semelhantes à neoplasia em mulheres, dentre elas a história natural da doença. Porém, há algumas particularidades diferentes em ambos os sexos, como as características dos tumores e o ambiente hormonal⁵.

Os antecedentes familiares, insuficiência hepática — incluindo-(alcooolismo) —, a síndrome de Klinefelter, obesidade, orquites, traumas testiculares, tumores de próstatas e ginecomastia podem estar relacionados com o câncer de mama masculino. Porém a relação da doença com a ginecomastia ainda é controversa, pois não está definida isoladamente como um fator de risco, mas apresenta frequente associação com o câncer de mama masculino em jovens e idosos^{5,6}.

A ginecomastia refere-se ao desenvolvimento do tecido glandular mamário, geralmente bilateral, causada principalmente pelo aumento da atividade do estrógeno como resultado da idade, de doenças, drogas ou de fatores idiopáticos⁷. É uma patologia benigna da mama mais comum no sexo masculino que acarreta efeito psicológico e geralmente é tratado como problema estético⁸.

O diagnóstico da ginecomastia é feito principalmente pela anamnese e exame físico do paciente⁸. Observam-se três picos de incidência da patologia: período neonatal, puberdade e senilidade. Excluído o desequilíbrio hormonal característico dessas determinadas fases da vida, a maioria (25% dos casos) tem como causa a forma idiopática. As outras causas são aquelas que persistem após a puberdade ou secundárias ao uso de fármacos⁹.

A investigação do câncer de mama no homem geralmente é tardio, devido à ausência de rastreamento e à baixa suspeição dos médicos e pacientes. O diagnóstico é semelhante aos realizados no sexo feminino e incluem anamnese, exame físico, métodos de imagem e biópsia⁶.

O principal exame de imagem para diagnóstico e distinção entre patologia benigna (ginecomastia) e maligna é a mamografia. A sua sensibilidade e especificidade são de 92 e 90%, respectivamente^{8,10}.

O tratamento de câncer de mama em homem é estabelecido pelo protocolo realizado no sexo feminino que consistem em

cirurgia, quimioterapia, radioterapia e principalmente hormonioterapia, de acordo com as indicações já definidas na literatura^{3,8}.

Diante de casos de ginecomastia, é importante excluir causas endócrinas e até mesmo tumorais, as quais sejam as responsáveis pelo desequilíbrio estrogênio-testosterona. Nesse caso o tratamento direciona-se para a doença de base. A ginecomastia que acomete determinadas fases da vida regride, espontaneamente, na maioria dos casos, não requerendo tratamento. No entanto, se a ginecomastia persistir por mais de um ano, e estiver associada com dor intensa, sensibilidade e com o sofrimento psicológico, as opções cirúrgicas estão disponíveis^{8,11}.

Relato de caso

Paciente sexo masculino, 35 anos, foi encaminhado ao Serviço de Mastologia do Instituto de Prevenção do Câncer do Ceará (IPCC) com história de nódulo em mama direita há quatro meses. Referiu ainda, crescimento das mamas bilateralmente, há cerca de 10 anos trazendo efeitos angustiantes. Negou mastalgia, derrame papilar, perda de peso ou alterações de hábitos intestinais e urinários. Negou ainda tabagismo, uso de medicações, esteroides anabolizantes, drogas ilícitas e trauma torácico ou testicular. Afirmava etilismo social desde 20 anos de idade.

Ao exame físico da mama (Figura 1), durante a inspeção estática evidenciou-se volumoso abaulamento sugestivo de ginecomastia bilateral, discreta retração mamilar à direita e ausência de outros sinais. Na inspeção dinâmica a retração mamilar tornou-se pronunciada.

Na palpação notou-se nódulo, endurecido, levemente lobulado, cerca de 2 cm no maior diâmetro, localizado na união dos quadrantes inferiores de mama direita. Ausência de linfonodos axilares e claviculares palpáveis e descarga papilar negativa.

O exame de mamografia (Figura 2) revelou assimetria focal, retração do parênquima em quadrante superolateral de mama direita, classificada como BIRADS 0. Nota-se ainda moderada quantidade de parênquima levemente hiperdenso, retroareolar, mais evidente à direita.

A ecografia mamária (Figura 3) evidenciou imagem nodular hipocóica, irregular, retroareolar, medindo 1,49 x 1,31 cm, raio de 6/7 horas e ginecomastia bilateral, classificada como BIRADS 4b.



Figura 1. Paciente sexo masculino, 35 anos, com ginecomastia importante bilateralmente e imagem da localização do nódulo palpável à direita

Realizou-se, então, biópsia por agulha grossa guiada por ultrassonografia mamária, obtendo amostras, com as quais foi estabelecido diagnóstico definitivo de carcinoma ductal invasivo grau 2 de Nottingham. O perfil molecular avaliado por imunohistoquímica detectou receptores de estrogênio positivo 100%, progesterona 0%, Her-2 3+, ki-67 de 25%.

Os exames de rastreamento oncológico, como radiografia de tórax e ecografia abdominal não apresentaram alterações. O estadiamento baseado nessa análise foi T1N0M0.

Com o quadro acima descrito decidiu-se pela realização da mastectomia simples com pesquisa de linfonodo sentinela à direita (Figura 4) e, em um segundo tempo, a abordagem cirúrgica da ginecomastia contralateral.

A análise do produto de mastectomia simples a direita mediu 17,0 x 17,0 x 5,5 cm³, 606 gramas, tumor de 2,5 x 2,0 x 1,8 cm, raio de 6 horas com margens livres e presença de embolização vascular e invasão Peri-neural. O linfonodo sentinela não apresentou doença metastática. Estadiamento patológico foi pT2pN0 (Sn) pMx.

Após recuperação cirúrgica, o paciente iniciou tratamento quimioterápico adjuvante, em seguida hormonioterapia com Tamoxifeno 20 mg por dia. Continua em acompanhamento ambulatorial na mastologia do IPCC, sem sinais de recidiva local ou à distância após oito meses do início do tratamento.

Discussão

Embora o câncer de mama no sexo masculino seja raro, diagnosticado cerca de 1% dos casos, a ginecomastia é a patologia mamária benigna masculina mais comum, cujas alterações são angustiantes para os pacientes e podem acarretar o afastamento do convívio social e efeito psicológico negativo^{4,8,12}.

O tecido da mama em homens contém receptores para androgênio, estrógeno e progesterona. O estrogênio e a progesterona estimulam o desenvolvimento dos ductos e alvéolos, respectivamente. Um desequilíbrio entre esses hormônios pode levar a ginecomastia¹².

A incidência de ginecomastia fisiológica ocorre em três etapas, sendo o primeiro neonatal, segundo puerperal, que regride espontaneamente (geralmente aos 17 anos), e terceiro pico em homens idosos. Já para a neoplasia de mama, a incidência média é de 65 anos e raramente antes dos 30 anos^{6,7,12,14}. Dado este que difere da idade do caso relatado.

Atualmente, homens têm procurado mais atendimento especializado e um número maior de alterações e sinais clínicos encontrados precocemente. Estudos antigos evidenciaram o diagnóstico de neoplasia maligna em torno de 14 a 21 meses, enquanto relatos mais recentes apontam uma média de 8 meses^{8,13}.

Neste caso, o paciente, mesmo com a aparência estética desconfortável há 10 anos apenas procurou auxílio médico após



Figura 2. Mamografia com imagem em incidência crânio caudal, seguida de médio oblíquo lateral, evidenciando área de assimetria focal com retração do parênquima

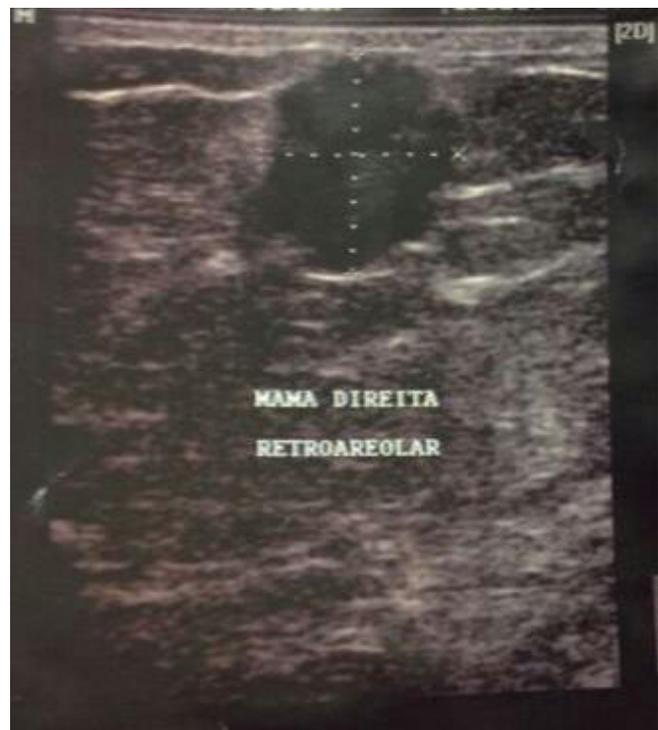


Figura 3. Imagem nodular retroareolar, irregular em ultrassonografia de mama direita



Figura 4. Resultado estético do paciente após tratamento câncer de mama

quatro meses da percepção do nódulo em mama direita de aproximadamente 2 cm no maior diâmetro.

Portanto, o exame físico talvez seja a principal ferramenta para o diagnóstico dessas patologias⁴. Geralmente, o primeiro sinal clínico é descoberto pelo próprio paciente e, normalmente, é a presença de ginecomastia ou de nódulo mamário, o que motiva a procurar auxílio médico. E, quando há ginecomastia, deve-se realizar uma história clínica detalhada e exame físico para excluir a possibilidade de malignidade^{3,8}.

A ginecomastia se difere do câncer de mama por ser geralmente bilateral e umas das apresentações clínicas de suspeita para malignidade é ser unilateral^{4,12}.

Os sinais e sintomas do câncer de mama masculino são semelhantes aos do feminino. Geralmente, apresentam-se como nódulo, raramente bilateral, tamanho variável de 0,5 a 12 cm, alteração no mamilo ou descarga papilar. Em casos mais avançados, pode haver sinais inflamatórios e linfonodomegalias⁴. A ulceração mamilar é maior em relação à mulher, devido a anatomia da mama masculina¹⁴.

Um dado do paciente que corrobora com a literatura vigente é a história familiar de câncer de mama. Esse fator de risco é importante e estima-se que está presente em 15% dos casos⁴. Outro fator é a obesidade que dobra o risco de neoplasia por ser a causa mais comum de hiperestrogenismo no homem, devido o aumento da aromatização periférica dos androgênios¹⁰. Porém, a síndrome de Klinefelter é o principal fator de risco associado ao desenvolvimento de câncer de mama em homens¹⁵.

O paciente em questão apresentava além da história familiar positiva (mãe com câncer de mama aos 50 anos), sobrepeso, conhecido como importante fator de risco. A ginecomastia e nódulo mamário unilateral levantaram a suspeita diagnóstica de câncer de mama.

Os fatores genéticos, como as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, de herança autossômica dominante, estão associados a pacientes mais jovens. A mutação no gene BRCA2 é a mais comum, podendo estar presente em 4 a 40% dos tumores de mama masculino, sendo também associada com câncer de próstata e pâncreas⁶.

A mamografia é um exame de imagem útil e confiável para avaliação e diagnóstico de alterações na mama. Porém, a anatomia mamária no sexo masculino não permite uma imagem precisa, necessitando, muitas vezes, exames complementares⁴.

Os achados radiológicos na mamografia do paciente descrito estão de acordo com a literatura, a qual a ginecomastia se apresenta por uma área triangular ou circular com aumento de densidade e margens definidas, de localização retroareolar. As neoplasias de mama se diferem por apresentar uma massa bem definida, margens espiculadas, ou com distorções arquitetônicas, retrações do mamilo e da pele, bem como aumento dos linfonodos axilares de aspecto denso⁴.

A ultrassonografia é um exame complementar para orientar o tamanho, características e localização dos nódulos, linfonodos

axilares suspeitos e ginecomastia quando presente¹³. Nesse presente caso, juntamente com o exame físico, a ultrassonografia foi ferramenta importante no diagnóstico de câncer do paciente, uma vez que pelas diminutas dimensões do nódulo e pela ginecomastia, o mesmo foi obscurecido pelo parênquima mamário, dificultando sua visualização pela mamografia.

O diagnóstico definitivo de câncer de mama requer biópsia pela punção aspirativa com agulha fina, biópsia de fragmento com agulha grossa ou biópsia excisional³.

O presente relato (paciente sexo masculino, 35 anos com ginecomastia e nódulo de mama maligno) apresenta dados que diferem na literatura quando relacionadas à idade de acometimento e ao perfil molecular do tumor (Tabela 1). A maioria dos carcinomas em homens é do tipo histológico ductal¹³. Apresentam-se entre 12 e 20% com grau histológico I, de 54 a 58% com grau II e de 17 a 33% com grau III e, em 95%, têm receptores de estrogênio e progesterona positivos^{12,14}. Neste caso, o perfil histopatológico do paciente está compatível com a literatura, exceto pelos receptores de progesterona, que foram negativos.

Outro fator molecular importante, presente no caso descrito é a superexpressão do HER2. A incidência em mulheres da superexpressão desse receptor é de 20 a 30%. Entretanto, não está bem definida sua relação em homens. Relatos recentes sugerem que este apresenta-se menos superexpresso em câncer de mama masculino do que no feminino, o que torna esse caso peculiar, pois o paciente apresenta HER 2 positivo ++++. A superexpressão do HER-2, assim como no sexo feminino também relaciona-se a um pior prognóstico com decréscimo na sobrevida global⁵.

O estadiamento clínico para os homens é o mesmo utilizado no câncer de mama na mulher e a avaliação da extensão da doença é feita por exames laboratoriais, radiografia do tórax, cintilografia óssea e, tomografia computadorizada abdominal¹⁰.

Na ginecomastia, o tratamento é bem estabelecido. Geralmente, regride espontaneamente, mas, quando isso não ocorre, a cirurgia é outra opção de tratamento. Os problemas relevantes da cirurgia são cicatriz, migração do mamilo e excesso de pele⁷.

Entretanto, o manejo da neoplasia de mama em homens ainda não tem um consenso, sendo a mastectomia com excisão

Tabela 1. Características do câncer de mama em homens (literatura *versus* caso clínico)

Autor	Zygianni 2012 ¹⁴	Michelli 2010 ⁵	Muir 2003 ¹⁶	Caso clínico
Idade média	71 anos	58 anos	Acima de 50 anos	35 anos
Status RE	Maioria positivo	Maioria positivo	Maioria positivo	Positivo
Status RP	Maioria positivo	Maioria positivo	Maioria positivo	Negativo
Super expressão do HER2	–	Maioria negativo	Maioria negativo	+++

RE: Receptor Estrogênio; RP: Receptor de Progesterona

do complexo areolopapilar o mais realizado e para os que apresentam axila clinicamente negativa, faz-se o estudo do linfonodo sentinela¹³.

A terapia neoadjuvante e adjuvante é baseada no tamanho, grau do tumor e perfil molecular. A quimioterapia é mais indicada em pacientes jovens ou com menos de 70 anos, com linfonodos comprometidos e nos receptores de estrogênios negativos. Já a radioterapia é frequente devido aos homens apresentarem mais envolvimento do mamilo e pele.

Em relação à hormonioterapia, foi indicado ao paciente devido seu perfil molecular apresentar receptores de estrogênio positivos. De acordo com a literatura, os receptores de estrógeno e progesterona estão mais presentes nos homens do que nas mulheres, com prevalência de 83% em uma série de casos e de 86% para homens e 76% para mulheres em outra. Além de provarem seu benefício na diminuição de recorrência local e mortalidade^{4,10}.

A sobrevida global é menor em homens, possivelmente porque eles tendem a ser mais idosos, com comorbidades e diagnóstico mais tardio¹². A sobrevida após 5 e 10 anos é de 90 e 84%, respectivamente, na doença com linfonodos negativos, contra 65 e 44% para a doença linfonodos positivos¹⁴. Porém, quando se compara doenças no mesmo estágio clínico, a sobrevida global é similar entre homens e mulheres¹⁵.

Sabe-se que a literatura ainda é carente em dados científicos, para se definir protocolos e normas de conduta individualizadas para a abordagem do câncer de mama masculino⁴. Portanto, o objetivo desse relato de caso é chamar atenção, principalmente dos profissionais de saúde e da população masculina, para a valorização da ocorrência de neoplasia de mama em homens, possibilitando o diagnóstico e tratamento precoces e adequados, consequentemente reduzindo a morbimortalidade nos pacientes acometidos por esta patologia. Embora muito do que se sabe sobre o câncer de mama em homens baseie-se na apresentação em mulheres, dados obtidos de estudos retrospectivos evidenciam que não se trata da mesma doença feminina. O diagnóstico é dado em idade mais avançada, frequentemente com envolvimento linfonodal e estágio 3 ou 4 na apresentação diagnóstica em mais de 40 % dos casos. Além disso, a forte expressão de receptores hormonais torna o câncer de mama peculiar em homens.

Referências

1. Tiezz DG. A busca pela cura do câncer de mama: devêramos começar tudo de novo?. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(6):235-6.
2. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Mama. [Internet]. [cited 2015 jan 20]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama+>.
3. Leme LHS.; SOUZA GA. Câncer de mama em homens: aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. *Rev Cienc Méd.* 2006; 15(5):391-398.
4. Riesgo IS, Spohr RC, Rocha MP, Susin CF, Felice CD, Forneck C, et al. Câncer de mama em homem: relato de caso e revisão da literatura. *Rev AMRIGS.* 2009;53(2):198-201.
5. Michelli R. Estudo caso-controle dos marcadores clínico-patológicos e imunohistoquímicos no câncer de mama masculino em relação ao feminino e seu impacto com a sobrevida [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina; 2010.
6. Silva LLM, Toscani NV, Graudenz MS. Câncer de mama masculino: uma doença diferente? *Rev Bras Mast.* 2008;18(4):165-70.
7. Medeiros MMM. Abordagem cirúrgica para o tratamento da ginecomastia conforme sua classificação. *Rev Bras Cir Plást.* 2012;27(2):277-82.
8. Gebrim LH. Mastologia de consultório. São Paulo: Atheneu; 2012.
9. Benito-Ruiz J, Raigosa M, Manzano M, Salvador L. Nuevo paradigma del tratamiento quirúrgico de la ginecomastia. *Cir Plást Iberolatinoam.* 2013;39(2):121-7.
10. Mota MC. Cancro da mama no homem [dissertação]. Porto: Universidade do Porto; Edição do Autor; 2010.
11. Decoinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(5):779-95.
12. Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ.* 2008;336(7646):709-13.
13. Caldeira JRF, Joioso A, Paloschi JRA, Martins; FV, Veloso; AAC. Carcinoma intraductal bilateral em adolescente de 17 anos com ginecomastia: relato de caso. *Rev Bras Mast.* 2011;21(3):131-4.
14. Zygogianni AG, Kyrgias G, Gennatas C, Ilknur A, Armonis V, Tolia M, et al. Male breast carcinoma: epidemiology, risk factors and current therapeutic approaches. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(1):15-9.
15. Alves JR. Tratado de mastologia da SBM. Rio de Janeiro: Revinter; 2011.
16. Muir D, Kanthan R, Kanthan SC. Male versus female breast cancers: a population-based comparative immunohistochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(1):36-41.

Despedida de um ídolo da Mastologia Brasileira

Roberto Jose da Silva Vieira¹

Segunda-feira, dia 20 de julho de 2015, pela manhã, sentimos um vazio em nossos corações. Partia nosso amigo, o médico e professor Dr. Antonio Simão dos Santos Figueira.

Figura ímpar da Mastologia brasileira, homem de personalidade marcante, onde chegava, sua presença irradiava sabedoria e empatia. Transparente em seus diálogos, não temia as reflexões de suas palavras e dizia o que queria em qualquer situação, defendendo seu modo de pensar. Estava sempre presente em congressos, se atualizando. Seus alunos chegaram a criar a associação dos ex-alunos do Prof. Antonio Figueira. Preparou inúmeros discípulos em todo o Brasil, perpetuando seus ensinamentos em várias universidades e hospitais brasileiros.

Presença sempre marcante em inúmeros congressos, pois era um debatedor polêmico e cheio de questionamentos.

Casado com a Sra. Elizabeth, a quem muito amava e respeitava e que teve uma presença de suma importância em sua vida profissional. Além de mãe dedicada, também atuava em sua clínica, administrando seu trabalho e como psicóloga dava apoio às suas pacientes.

Tiveram 4 filhos: Antonio, Marília, Cristina e Guilherme; e quatro netos.

Teve grande influência no reconhecimento pelo Conselho Regional de Medicina (CRM) para que nossa especialidade em Mastologia ocupasse, hoje, o número 25 das especialidades reconhecidas pelo CRM.

Presidente de vários congressos nacionais e internacionais, sempre se preocupou em convidar especialistas estrangeiros para que nós, brasileiros, estivéssemos sempre em dia com as condutas atualizadas no mundo, já que naquela época a Internet não atuava com tanta eficiência como nos dias de hoje.

Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional de Pernambuco (RP) e Nacional, fez um trabalho brilhante em prol da Mastologia no Brasil.

Nascido no Recife, formou-se em Medicina em 1971 pela Universidade de Pernambuco (UPE) e tornou-se um dos maiores especialistas brasileiros em Mastologia. Estudou em Londres, Inglaterra, no Guys Hospital, onde aprimorou sua formação. Foi professor do curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e da UPE, que decretou luto oficial por sete dias, quando de seu falecimento. Era diretor da Faculdade de Ciências Médicas da instituição (FCM), sendo eleito em 2014 para um mandato de quatro anos.

Pioneiro na oncoplastia no Brasil, sempre se preocupou em dar à mulher com câncer de mama um tratamento digno e não mutilador,

melhorando a sua inserção no contexto social e familiar.

Foi presidente da Sociedade Internacional de Mastologia e criou a Associação Pernambucana dos Amigos do Peito. Também era consultor científico do Instituto Materno-infantil de Pernambuco e sobrinho do fundador da unidade de saúde, Fernando Figueira.

Ficará sempre em nossa lembrança como um brasileiro que cumpriu seu dever. Descanse em paz.

¹Sociedade Brasileira de Mastologia Regional Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil
Endereço para correspondência: Rua Visconde de Pirajá, 351 – Ipanema – CEP 22410-003 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: dr.rvieira@gmail.com

Figueira, o cavaleiro da mastologia

Luiz Ayrton Santos Júnior¹

Figueira da Foz é uma cidade de Portugal que todos os dias dorme quando o sol deita sobre os fins do Atlântico. A cidade medieval olha no horizonte e mira o desafio dos grandes conquistadores todos os seus dias. As pessoas que nascem em Figueira da Foz possuem no horizonte distante um paradigma a ser vencido.

A garra dos templários foi um marco desbravador na humanidade. A expansão do catolicismo, sob a força das espadas, fez nascer um grupo cuja fidelidade era arma essencial para o sucesso: inserida nesta, está a confiança e o valor que damos aos amigos e como os identificamos. A espada é a lei; e o guerreiro, o rei dela.

Desde que me apresentou a Mastologia, foi assim que sempre vi Antonio Figueira Filho, o nosso “Tota” (como diziam dele, os amigos), no lidar com a questão do câncer de mama e a mastologia brasileira: horizontes a vencer; espada a integrar e lutar o bom combate.

Nascido em Recife (PE), tinha como desafio trabalhar pela mastologia como uma especialidade médica ainda não reconhecida no começo de sua vida profissional. Concluídos os estudos médicos em Recife em 1971, Figueira foi para o Rio de Janeiro (RJ). Rouco desde jovem, sempre falava aos olhos de quem o interpelava. Nas aventuras cariocas, estabeleceu o amor com uma prima, Elizabeth, com quem ficou casado até o falecimento dela.

Fez residência em cirurgia no Hospital de Ipanema no Serviço do Prof. José Hilário, por quem, por toda a vida, sempre teve uma admiração e enorme consideração. Em seguida, nutrido na bagagem por esta amizade e a do Prof. Ivo Pitanguy, seguiu rumo a Londres e foi parar no *Guy's Hospital*, onde trabalhou com o Prof. John Hayward, um dos pilares do estudo do câncer de mama no mundo por décadas (1960 a 1990). Em 1972, Hayward funda a *Breast Cancer Unit* no *Guy's Hospital* e recebe como seu aluno, vindo do Brasil, Antonio Figueira Filho para estágio. Assim, concomitantemente, Tota faz seu mestrado, com dissertação em Mastologia, na Universidade de Oxford em 1977, e deixa para, em 2000, obter o título de Doutor em sua terra natal.

No início dos anos 1980, de volta ao Brasil, Figueira abre o Instituto de Mama do Recife e começa a determinar que um médico deveria ter o conhecimento suficiente para o domínio das doenças da mama, pois o câncer de mama “será, na década seguinte, um grande flagelo para a humanidade”. Estava certo. A cada ano, via-se o câncer de mama ganhar, em números, o câncer de colo de útero que vitimava as mulheres brasileiras. Primeiro as sulistas, depois as nordestinas e, agora, nesta década, as nortistas.

De uma família tradicional portuguesa, os Figueiras ainda fazem sua saga histórica nas terras pernambucas. Seu pai era professor catedrático de Pediatria na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), reitor da Universidade de Pernambuco (UPE) e não poderia ser diferente os dizeres do seu diploma de médico: “Eu, Antonio Simão dos Santos Figueira, nomeio e constituo médico Antonio Simão dos Santos Figueira Filho, filho de Antonio Simão dos Santos Figueira. Assinam: Antonio Simão dos Santos Figueira e Antonio Simão dos Santos Figueira Filho”.

O Prof. Antonio Simão dos Santos Figueira, com o irmão Fernando Figueira, eram dois dos mais eminentes médicos da cidade nesta ocasião. Fernando realizou e edificou o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) — um templo consagrado da prática

¹Departamento de História da Medicina e de Bioética da UFPI e da UESPI; Liga de Mastologia (PI). Instituto de Mama do Piauí; Academia de Ciências do Piauí e Academia de Medicina do Piauí; Membro da Academia Brasileira de Médicos Escritores; Federação Brasileira de Academias de Medicina (FBAM) e Federação Brasileira de Instituições pela Saúde da Mama - FEMAMA; Fundação Maria Carvalho Santos. Endereço para correspondência: Luiz Ayrton Santos Júnior – Instituto de Mama do Piauí – Rua São Pedro, 3125 – Ilhotas – CEP 64001-260 – Teresina (PI), Brasil – E-mail: mastologia@mastologia.com.br

médica, formador de novos profissionais e com recordes incontáveis de benevolência para a cidade e para a medicina brasileira. Como reitor, Figueira pai colocou o filho nas entranhas da Universidade de Pernambuco, trabalhando no Centro de Oncologia do Hospital Oswaldo Cruz (CEON), que prontamente começou a receber suas cirurgias mamárias no hospital. Era o início dos anos 1980.

A habilidade do jovem mastologista se diferenciava da dos outros de sua época por realizar as cirurgias de mama na sua plenitude: aliava a ciência da mastologia e arte da cirurgia plástica. Pioneiro, entrei com ele na primeira cirurgia realizada no hemisfério sul da reconstrução mamária com a técnica do músculo reto anterior transverso do abdome (TRAM): desafios para por o nome de nossa Recife e do Brasil na história e antecipando as cirurgias oncoplásticas atuais.

Figueira era um destemido na relação com os amigos. Defendia-os a todo custo. Tinha uma relação de amizade com os mais importantes expoentes da mastologia na América do Sul e no mundo. Trouxe ao Brasil, por várias vezes, o Prof. Cáceres, do Peru; o Prof. Uriburu, da Argentina; e, mais recentemente, o Prof. Manuel Cymberknoh. No Brasil, para ele, era intocável a amizade que nutria por Ivo Pitanguy, José Aristodemo Pinotti, José Antonio Ribeiro Filho, Henrique Salvador Silva, Ézio Novais Dias, Lair Ribeiro, José Baptista da Silva Neto, Maciel Matias, Sérgio Juaçaba, Marconi Luna e mais recentemente Alfredo Carlos Simões Dornelas Barros e Ruffo de Freitas Junior. De Alfredo dizia “ninguém dá uma aula tão didática como ele”. Elogiar os amigos sempre era sua ordem do dia.

Fundou uma escola de Mastologia com treinamento de vários médicos vindos do país inteiro para colher seus ensinamentos. Assim, ao abrir o seu Instituto de Mama do Recife, com esses alunos, deu origem ao Instituto de Mama do Piauí (Luiz Ayrton Santos Junior), Instituto de Mama de Mossoró (José Francisco Vieira de Paula), Instituto de Mama da Paraíba (Cláudia Studart Leal), Instituto de Mama de Natal (Vera Barreto), Instituto de Mama do Cariri (Ricardo Souto Quidute), dentre tantos outros; e deixando um legado concreto do ensino e da prática da mastologia.

No final dos anos 1980, com a criação da disciplina de Mastologia na Universidade de Pernambuco, tornou-se o primeiro professor de Mastologia do mundo.

Quando a Associação dos Ex-alunos do Prof. Figueira (APAFF) foi criada, em 28 de junho de 1998, na ocasião, estavam inscritos 67 pessoas, entre eles um médico do Egito, uma da Escócia e outra dos EUA. Todos ex-alunos, dos quais alguns se tornaram notáveis mastologistas e outros trilham por outros caminhos diferentes, como Maria do Carmo Assunção, que virou patologista em São Paulo (SP), Patrícia Sobral Luna Quidute, que virou radiologista em Juazeiro do Norte (CE) e Rossano Robério Fernandes Araujo, que trilhou pela oncologia em Recife. Seu braço direito, por décadas, foi João Esberard Beltrão, o fiel escudeiro nas cirurgias. Tomas Yung Joon Kim instalou-se no interior de São Paulo, João Henrique Pena Reis e Márlova de Ávila G. C. Dutra Câmara em Minas Gerais, Eulina Helena Ramalho de Souza em João Pessoa (PB), Lívio Portela Cardoso Coelho em Picos (PI), Márcia Dallyane Sant’Anna da Costa Freitas em Fortaleza (CE), onde presidiu o Congresso Brasileiro de Mastologia, dentre tantos outros.

Além da Sociedade Internacional de Senologia, que ajudou a fundar, também na Sociedade Brasileira de Mastologia, nos últimos 30 anos, não houve nenhum congresso e nenhuma eleição que não tivesse tido o seu dedo. Presidiu a Sociedade Brasileira de Mastologia de 1989 a 1992.

Figueira ocupou a presidência da Sociedade Internacional de Senologia (SIS) e trouxe para o Brasil o VIII Congresso Mundial de Mastologia no Rio de Janeiro em 1994 e XIII Congresso Mundial de Mastologia em Recife em 2004. Pragmático, se tivesse um problema a resolver, o fazia pessoalmente. Assim, não era difícil vê-lo pegar um avião para ir a Buenos Aires, na Argentina, e voltar no mesmo dia.

Fundou a Revista Brasileira de Mastologia, órgão oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, e participou de todos os congressos brasileiros de Mastologia, com exceção do último em Curitiba (PR) em 2015. Participou de mais de 1.200 congressos médicos e apresentou mais de 300 trabalhos científicos. Publicou 5 livros e em 2000 teve a imensa satisfação de vê-lo prefaciando um dos meus.

Criou a Associação Pernambucana de Amigos do Peito, uma instituição filantrópica de ajuda às pessoas com câncer e era consultor científico do Instituto Materno Infantil de Pernambuco. Foi homenageado por várias instituições.

Aos 24 dias de fevereiro de 2013, Figueira recebe, entristecido, a notícia da morte de seu principal ídolo, o Prof. John Landford Hayward, em Londres, aos 89 anos. Dia escuro em tempos cinzas.

Ao morrer, aos prematuros 68 anos de idade, na cidade do Recife, em 20 de julho de 2015, Figueira ocupava o cargo de Diretor da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, eleito há um ano, era viúvo e deixou quatro filhos e quatro netos. Seu primo, de nome semelhante, Antonio Figueira vem mantendo a saga da família e ocupando cargos importantes em Recife, como o de Secretário de Saúde, e atualmente é o Secretário da Casa Civil do Estado de Pernambuco. Seu filho, Guilherme, trilha os caminhos da Medicina. Com a morte de Tota, a UPE decretou sete dias oficiais de luto.

O sonho da construção da vida de um médico não termina quando termina a vida dele. A ele é entregue a espada da cura e da amenização do sofrimento humano. A espada, emprestada, fica fixa às mãos habilidosas para os desafios que ela enfrenta, todos gloriosos! E a espada entregue a Tota foi tão bem conduzida por ele que, o transformou num 'Cavaleiro da Mastologia', de modo indelével, inquestionavelmente.

Antônio Simão dos Santos Figueira Filho: “médico com alma de médico”

Claudia Studart Leal¹

Honrosamente, recebi o convite para escrever algumas palavras sobre o Professor Antônio Figueira Filho.

Neste momento, em que a dor da perda do professor, sócio e amigo ainda é muito forte, deparo-me com a dificuldade de resumir, em poucas linhas, a grande e rica trajetória desse mundialmente reconhecido benfeitor da medicina. Um médico com alma de médico.

Por mais que eu ou outras pessoas discorramos sobre Dr. Antônio Figueira, nunca escreveremos o suficiente para expor sua capacidade, dinamismo, pioneirismo e coragem.

Com a intenção de tentar relatar o mais fielmente a trajetória desse eminente médico, recorri a material de antigas publicações de jornais, revistas e boletins da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), assim como testemunhos de alguns colegas.

Ressalto, ainda, a inestimável ajuda da destacada profissional, amiga e assessora científica do Professor Figueira, Laís Guimarães Vieira.

Nascido em Recife (PE), concluiu o curso de Medicina em 1971 na Fundação de Ensino Superior de Pernambuco. Fez residência em cirurgia geral no serviço do Professor José Hilário, no Rio de Janeiro (RJ).

Em 1973, no segundo ano da residência, encantou-se pela cirurgia e patologia mamária, o que o fez refletir sobre a Mastologia como especialidade médica.

Por objetivar entender melhor a fisiologia endócrina da mulher e aprender as cirurgias estéticas e reparadoras da mama, estagiou na clínica de Ginecologia do Hospital de Ipanema e na clínica do Professor Ivo Pitanguy, importantes em sua formação multidisciplinar.

Em 1974, foi para Inglaterra, onde passou três anos – parte na Universidade de Oxford, aprimorando-se em oncologia clínica e cirúrgica, radioterapia e hormonioterapia. Escolheu a área de anatomia patológica experimental, com o Professor Emanuel G. Lee, para sua dissertação de mestrado “*A long term study of the clinical and histological changes in benign mammary dysplasia*”.

Ainda nesse período, em Cardiff, capital do País de Gales, conheceu o Prof. John Hayward, um estudioso em patologia e cirurgia mamária que o aceitou como cirurgião sênior da Unidade de Mama do *Guy's Hospital*.

Em Londres, estagiou no *Royal Marsden Hospital*, sendo aceito como *Fellow* da Sociedade Real de Medicina e da Academia Internacional de Patologia.

Ampliou seus conhecimentos nos Estados Unidos. Estagiou na Unidade de Mama do *Memorial Sloan Kettering* de Nova York com o Prof. Jerome Urban; no *MD Anderson* em Houston com as Professoras Evelyn Eckles e Eleonor Montague; e nos serviços de cirurgias reparadoras dos professores Reuve Sinyderman, em New Jersey, e John Bostwick, em Atlanta.

Retornou para Recife, em 1978, quando criou a Unidade de Patologia Mamária do Hospital Oswaldo Cruz da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCM-UPE), onde era professor auxiliar de cirurgia. A partir de então, começou a ensinar uma Mastologia moderna como especialidade multidisciplinar.

Na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), como professor assistente, fundou o Setor de Mastologia, na disciplina de Ginecologia.

¹Unidade de Diagnóstico da Glândula Mamária da Paraiba (Unimama) – João Pessoa (PB), Brasil.

Endereço para correspondência: Claudia Studart Leal – Rua Santos Coelho, 200/801 – Manaira – CEP 58038-450 – João Pessoa (PB), Brasil – E-mail: claudiastudartpb@gmail.com

Dedicou-se integralmente à Mastologia e, após oito anos de luta, em 11 de janeiro de 1986, o Conselho Estadual de Educação aprovou a disciplina de Mastologia no *curriculum* médico da FCM-UPE. Era a primeira disciplina de Mastologia do Brasil e do mundo.

Destaco o reconhecimento internacional de seu empenho, esforço e trabalho, como no IV Congresso Europeu sobre Câncer de Mama, presidido por Umberto Veronesi em 1987, quando durante discurso de encerramento dado pelo professor John Hayward, ele se referiu ao Dr. Antônio Figueira Filho como o primeiro professor de Mastologia do mundo.

Ocupou o cargo de Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia (1989-1992) com várias conquistas e realizações, das quais merecem realce: promoção da primeira Campanha Nacional de Prevenção do Câncer de Mama em conjunto com o Ministério da Saúde; lançamento do Boletim da SBM e do primeiro número da Revista Brasileira de Mastologia; ampliação da atuação da SBM ao criar mais 10 comissões científicas; fundação da Regional de Mato Grosso do Sul (MS); criação da Seção de Mastologia no Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Organizou vários eventos e esteve presente em 71 nacionais e 18 internacionais durante sua gestão.

Difundiu incansável e internacionalmente a SMB. Foi eleito para ocupar a primeira Vice-Presidência da Federação Latino-Americana de Mastologia; participou da organização do I Encontro Luso-Brasileiro de Mastologia e do I Congresso Português de Mastologia, onde se discutiu a formação da Sociedade Luso-Brasileira de Mastologia.

Projetou ainda mais a SBM quando eleito Presidente da Sociedade Internacional de Mastologia (1994-1996), na Grécia, durante o VII Congresso Internacional de Mastologia. Sua posse ocorreu em 1994, no Rio de Janeiro, durante o VIII Congresso Internacional de Mastologia, o qual também presidiu.

Convidado, exerceu atividades docentes em diversas universidades brasileiras e internacionais, destaco o *Institut Jules Bordet*, na Bélgica; *Istituto Nazionale Per Lo Studio e La Cura Dei Tumori*, na Itália; e o *Beth Israel Deaconess Medical Center*, na *Harvard Medical School*.

O serviço do Professor Antônio Figueira, um dos pioneiros nos ensinamentos da Mastologia multidisciplinar, foi responsável pela formação de centenas de médicos que tinham os mesmos sonhos e objetivos. Com o intuito de preservar a união e manter aceso o desejo de exercer uma Mastologia ética com conhecimento científico, fundou-se, em 21 de junho de 1998, a Associação dos Ex-alunos do Professor Antônio Figueira Filho, denominada APAFF.

Preocupado em propagar informações e unir esforços em prol de uma política contra o câncer de mama, envolvendo governo e população, criou, em 1999, a Associação Pernambucana dos Amigos do Peito (APEAPE).

Em 2000, concluiu o doutorado na UFPE com a tese: “Mastectomia Radical Modificada com Reconstrução Mamária Imediata através de uma Incisão de Mastoplastia Redutora”.

Escreveu três livros, 19 artigos, 16 capítulos de livros, apresentou 301 trabalhos em congressos nacionais e internacionais, participou de comissões organizadoras em 201 eventos científicos nacionais e internacionais.

Integrava a Academia Pernambucana de Medicina, era consultor científico do Instituto Materno Infantil de Pernambuco e chefe da disciplina de Mastologia da UPE.

Foi vitorioso e recompensado novamente quando eleito em 2014 para o cargo de diretor da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco, cargo que exercia na atualidade. Um sonho que acalentava há anos, já que era vinculada à Universidade de Pernambuco da qual seu pai foi um dos fundadores e Reitor por longo período.

Em 20 de julho de 2015, aos 68 anos de idade, teve a sua carreira prematuramente encerrada.

Morreu o homem, mas não a sua história, que obrigatoriamente continuará a ser contada por qualquer pessoa que deseje descrever a evolução da Mastologia no Brasil e no mundo.

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), 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 atualizada revisão da literatura.

Agradecimentos

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

Referências

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

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

Artigos de Periódicos ou Revistas:

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

Livros:

Montoro 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: www.rbmastologia.com.br

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

ONCOPLASTIA E RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA

Educação continuada teórico-prática da SBM **2016**

**ABERTA A
PRÉ-INSCRIÇÃO
PARA 2016**

**2ª TURMA
EM GOIÂNIA**

**12 VAGAS
DURAÇÃO:
10 MESES**

2ª turma para Mastologistas no Hospital Araújo Jorge - Goiânia/GO

Investimento: 10 parcelas R\$ 4.500,00

Os interessados devem enviar o Curriculum Lattes para oncoplastiagoiania@sbmastologia.com.br até 30/11/2015

Datas prováveis: 19 e 20/02, 18 e 19/03, 15 e 16/04, 06 e 07/05, 10 e 11/06, 08 e 09/07, 12 e 13/08, 09 e 10/09, 07 e 08/10, 11 e 12/11.

Professores internacionais: Jean-Marc Piat (França), Jaime Letzkus Berríos (Chile), Ricardo Abed (Paraguai), Eduardo Gonzáles (Argentina).

Professores nacionais: Régis Resende Paulinelli (GO), Luiz Fernando Jubé Ribeiro (GO), Cícero de Andrade Urban (PR), Elvis Lopes Barbosa (CE), Fábio Bagnoli (SP), Rubens Murilo Athayde Prudêncio (SP), Daniel Meirelles Barbalho (DF), Douglas de Miranda Pires (MG), Mário Casales Schorr (RS), André Vallejo da Silva (RJ), Ângelo Gustavo Zucca Matthes (SP), Jorge Villanova Biazus (RS), Fabrício Palermo Brenelli (SP), Vilmar Marques de Oliveira (SP), Rodrigo Cericatto (RS), Clécio Ênio Murta de Lucena (MG), Marício de Aquino Resende (SE).



Sociedade Brasileira de Mastologia



HOSPITAL ARAÚJO JORGE



A SBM prioriza
a qualificação dos
mastologistas para
a reconstrução
mamária

**NENHUMA MULHER
SEM MAMA**



Sociedade Brasileira de Mastologia



Oncoplastia 2016

Jornada Brasileira de
Oncoplástica
DA RECONSTRUÇÃO À REPARAÇÃO - EVENTO DOS CIRURGIÕES DA MAMA
V Curso Internacional de Oncoplastia Mamária
II Encontro de Ex-Alunos do Curso de Reconstrução Mamária GEMOM

29, 30 de abril
e 01 de maio

Hotel Bourbon Convention Center - Moema - São Paulo - SP

Convidados Internacionais:

-  Mario Rietjens - ITA
-  Richard Rainsburry - ING
-  Eduardo Gonzales - ARG

CIRURGIAS AO VIVO INTERATIVA
COM A PLATÉIA REALIZADO
PELOS PROFESSORES
INTERNACIONAIS

PARTICIPAÇÃO PRESENCIAL
LIMITADA EM CENTRO
CIRÚRGICO (10 VAGAS)

Informações e inscrições

Telefone: (21) 2220-7111

E-mail: secretaria@sbmastologia.com.br

Comissão Organizadora

Carlos Alberto Ruiz
Cícero A. Urban
Fábio Bagnoli
Fabrício P. Brenelli
José Francisco Rinaldi
Ruffo de Freitas Jr.
Sérgio Mendes
Vilmar Marques Oliveira

Comissão Científica Onco Cirúrgica

Antonio Luis Frasson
Carlos Alberto Ruiz
Cícero A. Urban
Fábio Bagnoli
Fabrício P. Brenelli
Guilherme Novita
José Francisco Rinaldi
Regis R. Paulinelli
Ruffo de Freitas Jr.
Sérgio Mendes
Vilmar Marques Oliveira

Comissão Científica Onco Clínica

Antonio Carlos Buzaid
Marcelo Cruz

Realização

 Sociedade Brasileira de Mastologia

Organização

 GEMOM

Apoio Institucional

 SOCIEDADE BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA
Regional São Paulo

 HOSPITAL
SÃO JOSÉ

Planejamento e Produção

 Audi
EVENTOS & PROJETOS ESPECIAIS

CIRURGIAS COM TRANSMISSÃO AO VIVO (PRESENÇA NO CENTRO CIRÚRGICO)
10 VAGAS PRESENCIAIS NO CENTRO CIRÚRGICO COM OS INTERNACIONAIS